

УДК 616.153.915:611-018.74]-092.18
DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-2-69-75

М. В. ЧЕРНОРУЦКИЙ, Н. Е. ЩЕГЛОВА, О. В. ВОЛКОВА

Роль гиперлипидемии в развитии дисфункции эндотелия

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тверь, Россия

170100, Россия, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

E-mail: natali.sh45@mail.ru

Статья поступила в редакцию 08.10.24 г.; принята к печати 31.01.25 г.

Резюме

Основное значение в механизме развития дисфункции эндотелия занимает продукция мощных вазоконстрикторов (эндопероксида, эндотелины), а также цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), подавляющих синтез оксида азота (NO), что ведет к нарушению процессов вазорелаксации. К настоящему времени накоплено достаточно данных о том, что развитие эндотелиальной дисфункции, обусловленное в том числе количественным и качественным нарушением липидного гомеостаза, имеет важнейшее значение в прогрессировании системной сосудистой патологии. Воздействие на сосудистую стенку окисленных липопротеинов низкой плотности (окси-ЛПНП) инициирует развитие эндотелиальной недостаточности и формирование атеросклеротической бляшки. Окси-ЛПНП также опосредуют вазоконстрикцию коронарных сосудов путем уменьшения eNOS, ингибирования NO и увеличения продукции эндотелина. Развитие гиперлипидемии инициирует пролиферативный ответ эндотелиальных клеток с последующим изменением их функциональной активности и экспрессией белков «провоспалительного эндотелиального фенотипа», играющих важную роль в регуляции локального воспалительного процесса. При этом гиперэкспрессия молекул клеточной адгезии VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина является решающим этапом в повышении адгезивной активности моноцитов и их миграции в сосудистую стенку. Важным звеном формирования эндотелиальной дисфункции при гиперлипидемии, по данным многих авторов, является изменение количества и активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и, как следствие, нарушение продукции NO эндотелием.

Ключевые слова: гиперлипидемия, эндотелий, дисфункция, вазоконстрикторы, липопротеины, эндотелиальная синтаза оксида азота, окисленные липопротеины, дисфункциональные липопротеины

Для цитирования: Черноруцкий М. В., Щеглова Н. Е., Волкова О. В. Роль гиперлипидемии в развитии дисфункции эндотелия. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(2):69–75. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-2-69-75>.

UDC 616.153.915:611-018.74]-092.18
DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-2-69-75

M. V. CHERNORUCKIY, N. E. SHCHEGLOVA, O. V. VOLKOVA

Role of Hyperlipidemia in the Development of Endothelial Dysfunction

Tver State Medical University, Tver, Russia

4, Sovetskaya str., Tver, Russia, 170100

E-mail: natali.sh45@mail.ru

Received 08.10.24; accepted 31.01.25

Summary

The production of powerful vasoconstrictors (endoperoxides, endothelins) and cytokines such as tumor necrosis factor alpha (TNF- α) that suppress nitric oxide (NO) synthesis play a key role in the development of endothelial dysfunction, which leads to disruption of vasorelaxation processes. To date, sufficient data have been accumulated showing that the development of endothelial dysfunction, caused, in particular, by quantitative and qualitative disruption of lipid homeostasis, is of paramount importance in the progression of systemic vascular pathology. The effect of oxidized low-density lipoproteins (oxy-LDL) on the vascular wall initiates the development of endothelial insufficiency and the formation of an atherosclerotic plaque. Oxy-LDL also mediates vasoconstriction of coronary vessels by reducing eNOS, inhibiting NO and increasing endothelin production. The development of hyperlipidemia initiates a proliferative response of endothelial cells with subsequent changes in their functional activity and expression of proteins of the “proinflammatory endothelial phenotype” that play an important role in regulating the local inflammatory process. At the same time, hyperexpression of cell adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin is a decisive step in increasing the adhesive activity of monocytes and their migration into the vascular wall. An important link in the formation of endothelial dysfunction in hyperlipidemia, according to many authors, is a change in the amount and activity of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and, as a consequence, a violation of NO production by the endothelium.

Keywords: hyperlipidemia, endothelium, dysfunction, vasoconstrictors, lipoproteins, endothelial nitric oxide synthase, oxidized lipoproteins, dysfunctional lipoproteins

For citation: Chernoruckiy M. V., Shcheglova N. E., Volkova O. V. Role of Hyperlipidemia in the Development of Endothelial Dysfunction of hyperlipidemia in the development of endothelial dysfunction. Regional hemodynamics and microcirculation. 2025;24(2):69–75. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-2-69-75>.

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы уже на протяжении многих лет продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности населения экономически развитых стран. В настоящее время ведущая роль в развитии сердечно-сосудистой патологии отводится эндотелиальной дисфункции, которая инициирует развитие атеросклероза. Причем дисфункция эндотелия как сама способствует формированию и прогрессированию патологического процесса, так и основное заболевание нередко усугубляет эндотелиальное повреждение [1]. Исследования последних лет существенно изменили представления о роли эндотелия в целом. Эндотелий сосудов состоит из монослоя эндотелиальных клеток и представляет собой активную метаболическую систему, выполняющую множество функций, ключевыми из которых являются участие в воспалительных и иммунных процессах, включая адгезию лейкоцитов, регуляция проницаемости и сосудистого тонуса, стимуляция процессов ангиогенеза, а также координация и регуляция взаимодействий тромбоцитов и других компонентов гемостаза [1, 2]. Сосудистый эндотелий, вследствие своего уникального положения на границе между циркулирующей кровью и тканями, отличается особенной уязвимостью при действии разнообразных патогенных факторов, находящихся в системном и местном кровотоке. Именно эндотелиоциты первыми встречаются с продуктами обмена веществ, свободными радикалами, тяжелыми металлами и лекарственными препаратами, которые вызывают повреждение внутренней выстилки сосудов [3]. Эндотелиальные клетки экспрессируют на своей поверхности E-селектин, синтезируют интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), а также фактор активации тромбоцитов (PAF). При длительной стимуляции эндотелиоцитов происходят рецепторные, биохимические и микроструктурные изменения, приводящие к нарушению реактивности, истощению, структурным перестройкам и необратимому повреждению эндотелиальных клеток [4]. Таким образом, сосудистый эндотелий рассматривают не просто как механический барьер, но и как главного участника различных патологических процессов, включая атерогенез, как за счет повышенной проницаемости для молекул плазмы, так и за счет усиления адгезии и внутристеночной миграции моноцитов [5].

В настоящее время не существует единого определения дисфункции эндотелия. Первоначально эндотелиальной дисфункцией было принято называть нарушения образования или биодоступности оксида азота (NO) эндотелиального происхождения и связанные с ними неблагоприятные изменения реактивности сосудов [5]. Сегодня представления об эндотелиальной дисфункции расширились и характеризуются нарушением нормальных физиологических функций эндотелия, развитием воспаления с последующей адгезией и трансмиграцией лейкоцитов через стенку сосуда вследствие повышенной проницаемости, изменением метаболизма эндотелиальных клеток, развитием окислительного стресса, расщеплением

эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), повреждением и апоптозом клеток, старением и эндотелиально-мезенхимальным переходом. Таким образом, можно сделать вывод, что эндотелиальная дисфункция представляет собой совокупность перечисленных дисфункциональных расстройств, однако важно отметить, что одним из ведущих звеньев патогенеза эндотелиальной дисфункции является нарушение вазодилатации [6].

Этиологические факторы эндотелиальной дисфункции

Отсутствие четких критериев диагностики, многообразие факторов риска и маркеров повреждения эндотелия затрудняют решение вопросов диагностики и лечения эндотелиальной недостаточности. Выделяют несколько этиологических факторов, вызывающих развитие эндотелиальной дисфункции: окислительный стресс (перекиси водорода, митохондриальные активные формы кислорода (АФК), супероксид анион), воспаление (действие провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α)), липидные факторы (окисленные липопротеины низкой плотности (окси-ЛПНП), лизофосфатидилхолин, дисфункциональные липопротеины высокой плотности (ЛПВП), окисленный фосфатидилхолин), а также другие факторы риска, связанные с развитием эндотелиальной дисфункции (прием некоторых лекарственных препаратов (доксорубин), старение, облучение, психо-эмоциональный стресс) [7]. Основные этиологические факторы развития эндотелиальной дисфункции представлены на рис. 1.

Согласно данным литературы, важным пусковым фактором развития эндотелиальной недостаточности значится окислительный стресс, который приводит к гиперпродукции эндопероксидов, эндотелинов, цитокинов, таких как TNF- α , подавляет синтез оксида азота (NO), что, в свою очередь, сопровождается выработкой факторов воспаления, пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов, нарушениями в системе гемостаза и в результате приводит к ремоделированию сосудистой стенки. При этом важно отметить, что дисфункция эндотелия развивается часто в условиях нарушения различных компонентов липидного метаболизма [8–11].

В связи с этим целью данной лекции явилось обобщение накопленных доказательств о роли гиперлипидемии в развитии эндотелиальной дисфункции, оценка взаимодействий эндотелиальных клеток с различными компонентами липидного обмена и механизмов липидоповреждения эндотелия.

Влияние компонентов липидного обмена на сосудистую стенку

Роль ЛПНП и окисленных ЛПНП. Многочисленные международные эпидемиологические и экспериментальные исследования, например, Фремингемское исследование, CARE (Cholesterol And Recurrent Events), MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study), изменили понимание взаимосвязи между нару-



Рис. 1. Этиологические факторы развития эндотелиальной дисфункции: ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β (бета), ИЛ-6 – интерлейкин-6, ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа, окисленные ЛПНП – окисленные липопротеины низкой плотности, дисфункциональные ЛПВП – дисфункциональные липопротеины высокой плотности

Fig. 1. Etiological factors of endothelial dysfunction: IL-1 β – interleukin-1 β (beta), IL-6 – interleukin-6, TNF- α – tumor necrosis factor alpha, oxy-LDL – oxidized low-density lipoproteins, dysfunctional HDL – dysfunctional high-density lipoproteins

шениями липидного обмена и атеросклерозом. Классические экспериментальные работы Н. Н. Аничкова доказали, что нарушения липидного обмена являются одним из ключевых звеньев атерогенеза. В дальнейшем по мере развития биохимии липидов данная формула была модифицирована в утверждение, что атеросклероз не может развиваться без атерогенной гиперлипидемии. В частности, наиболее атерогенными признаны ЛПНП, содержащие аполипопротеин В-100, проникающие и накапливающиеся в стенках сосудов [12, 13]. Именно повышенное содержание в плазме ЛПНП отчетливо связано с развитием коронарного, каротидного и периферического атеросклероза. Причем атерогенными свойствами обладают окси-ЛПНП, которые, как полагают, играют ключевую роль в образовании, прогрессировании и дестабилизации атеросклеротической бляшки. Основным механизмом образования данных липопротеинов является избыточное перекисное окисление липидов, входящих в состав данной атерогенной фракции. Общеизвестно, что высокий уровень окси-ЛПНП оказывает значительное влияние на эндотелиальные клетки и клетки иммунной системы [14, 15]. При повышении уровня окси-ЛПНП в плазме крови они способны накапливаться в эндотелии и внутренней оболочке кровеносных сосудов, вызывая, таким образом, развитие эндотелиальной дисфункции [16]. Помимо нарушений функций эндотелия, вызванных накоплением липидов в стенке артерий, окси-ЛПНП, способны стимулировать экспрессию молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекулы сосудисто-клеточной адгезии-1 (VCAM-1) [15], что в свою очередь способствует адгезии и миграции иммунных клеток, особенно моноцитов, в стенку артерий, способствуя формированию и развитию атероскле-

ротической бляшки. В работах D. Steinberg, S. Tsimikas, M. Kaplan показано, что окси-ЛПНП оказывают антагонистическое воздействие на иммунные клетки: с одной стороны, это активизирующее действие на макрофаги и Т-клетки, с другой – это угнетение функций клеток, которые принимают участие в разрешении воспаления и восстановлении поврежденных тканей, что в свою очередь также приводит к образованию атеросклеротических бляшек [17–19]. Кроме того, под действием окси-ЛПНП инактивируется эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS) [14], что также приводит к развитию эндотелиальной дисфункции с последующим развитием атеросклероза. Таким образом, показано воздействие окси-ЛПНП на сосудистую стенку с инициацией эндотелиальной недостаточности и формированием атеросклеротической бляшки. Следует отметить, что неокси-ЛПНП также вносят определенный вклад в развитие дисфункции эндотелия и развитие атеросклероза, однако их эффекты выражены незначительно в отличие от окси-ЛПНП [20].

Роль ЛПВП. Показано, что ЛПВП обладают различными противоатеросклеротическими эффектами и благотворно влияют на функцию эндотелия, а именно: активируют eNOS, осуществляют транспорт избытка холестерина из эндотелиальных клеток и макрофагов в печень и желчь для выведения, ингибируют инактивацию NO и уменьшают уровень окси-ЛПНП за счет снижения уровня активных форм кислорода, снижают экспрессию молекул клеточной адгезии и хемокинов, уменьшают воспаление [21–25].

Однако, несмотря на перечисленные антиатерогенные свойства, опосредованные функционированием ЛПВП в организме человека, в последнее время

появляется все больше данных о том, что свойства ЛПВП могут изменяться при различных патологических состояниях, характеризующихся системным воспалением и окислительным стрессом, с формированием так называемых дисфункциональных ЛПВП. Так, в работах многих зарубежных авторов показано, что сахарный диабет 2-го типа, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания могут влиять на функциональность ЛПВП, превращая нормальные ЛПВП в дисфункциональные с измененным липидным и белковым составом. Такие ЛПВП теряют свои антиатерогенные свойства и становятся проатерогенными, способствуя развитию эндотелиальной недостаточности и прогрессированию атеросклероза [26–31].

Роль эндотелиальной синтазы и оксида азота

Важным звеном эндотелиальной дисфункции при гиперлипидемии, по данным многих авторов, на начальных стадиях атерогенеза является изменение количества и активности eNOS и, как следствие, нарушение продукции NO эндотелием [32–34].

Из всех известных эндогенных вазодилататоров NO является самым мощным. Он синтезируется из L-аргинина под влиянием фермента NO-синтазы [35, 36]. NO является не только важным регулятором сосудистого тонуса, но и предотвращает пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов, а также препятствует адгезии циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию. Эти функции сопряжены с действием простаглицина, который ослабляет агрегацию и адгезию тромбоцитов, ингибирует окисление ЛПНП, блокирует миграцию моноцитов, активирует тканевый активатор плазминогена, обладает вазорелаксирующей и антиоксидантной активностью, являясь, таким образом, основным антиатеросклеротическим агентом [37].

NO-синтаза находится в кавеолах (колбообразные образования клеточных мембран) [35]. Интересно, что открытие того, что eNOS разделена на кавеолы, создало новую основу для понимания молекулярных механизмов, посредством которых воздействие высокого уровня холестерина ЛПНП может изменить выработку NO [38]. Структура кавеол поддерживается несколькими белками, важными для их формирования и стабилизации. Среди наиболее значимых – структурный белок кавеолин-1 и адапторный белок кавин-1. Их экспрессия тесно взаимосвязана. Кавин-1 необходим для стабилизации кавеолина-1 и его фиксации к цитоскелету. Помимо своей структурной роли, кавеолин-1 – важный регулятор ряда молекулярных процессов. Так, кавеолин-1 является ключом к образованию кавеол, поскольку его потеря приводит к отсутствию кавеол, и наоборот, экспрессия кавеолина-1 в клетках, лишенных кавеол, вызывает их образование [38].

Кроме того, белок кавеолин-1, связываясь с кальмодулином, ингибирует eNOS, в то время как кальций при соединении с кальмодулином вытесняет кавеолин-1, что приводит к активации eNOS и повышению синтеза NO [35].

Еще в 1999 г. Feron et al. в своем исследовании предоставили биохимические и функциональные до-

казательства того, что высокие уровни холестерина ЛПНП способствуют его ингибирующему воздействию на eNOS и тем самым снижают выработку NO в эндотелиальных клетках за счет увеличения количества структурного белка кавеолина [38]. Так, в эксперименте *in vitro* воздействие высоких концентраций холестерина ЛПНП на культуры эндотелиальных клеток постоянно приводило к усилению экспрессии кавеолина. При этом нарушение высвобождения NO эндотелиальными клетками происходит при отсутствии каких-либо изменений в количестве eNOS и, следовательно, может быть одним из ранних событий среди проатерогенных процессов, индуцированных гиперлипидемией [39].

Далее в других работах также были представлены данные о том, что окси-ЛПНП способствуют повышению синтеза кавеолина-1, что приводит к снижению образования NO эндотелием [35].

Активация моноцитов при эндотелиальном повреждении

В условиях гиперлипидемии изменяются функциональные возможности моноцитов в виде повышения адгезивной и пролиферативной активности клеток, с последующим непосредственным участием моноцитов в механизмах развития атеросклеротических поражений. Именно окси-ЛПНП активируют адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, способствуя их миграции в субэндотелиальное пространство и трансформации в макрофаги, которые фагоцитируют их и превращаются в пенистые клетки. Активированные макрофаги и пенистые клетки высвобождают биологически активные вещества – факторы роста, провоспалительные цитокины, молекулы клеточной адгезии, которые способствуют эндотелиальной дисфункции и агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и адгезии лейкоцитов, а, следовательно, развитию атеросклероза. Кроме того, окси-ЛПНП индуцируют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [35].

В настоящее время доказано, что адгезия моноцитов к активированным клеткам эндотелия является наиболее ранним этапом воспаления, характерного, в частности, для атеросклеротического повреждения сосудистой стенки [3]. Циркулирующие моноциты в условиях гиперлипидемии подвергаются активации за счет повышения активности молекул интегринов на своей поверхности, которые являются основными детерминирующими факторами селективной инвазии сосудистой стенки при формировании атеросклеротической бляшки [40].

Интересна роль VCAM-1, которая обуславливает селективную адгезию мононуклеаров и лимфоцитов к эндотелию за счет экспрессии на их мембранах гетеродимерного интегринового рецептора подсемейства β 1-интегринов (VLA-4). Отмечено, что гиперэкспрессия VCAM-1 локализуется в наиболее восприимчивых к атерогенезу областях сосудистой стенки, кроме того, VCAM-1 обнаруживается в циркулирующей плазме и коррелирует с выраженностью атеросклероза. Также отмечено повышение экспрессии ICAM-1 и E-селектина, которые отра-

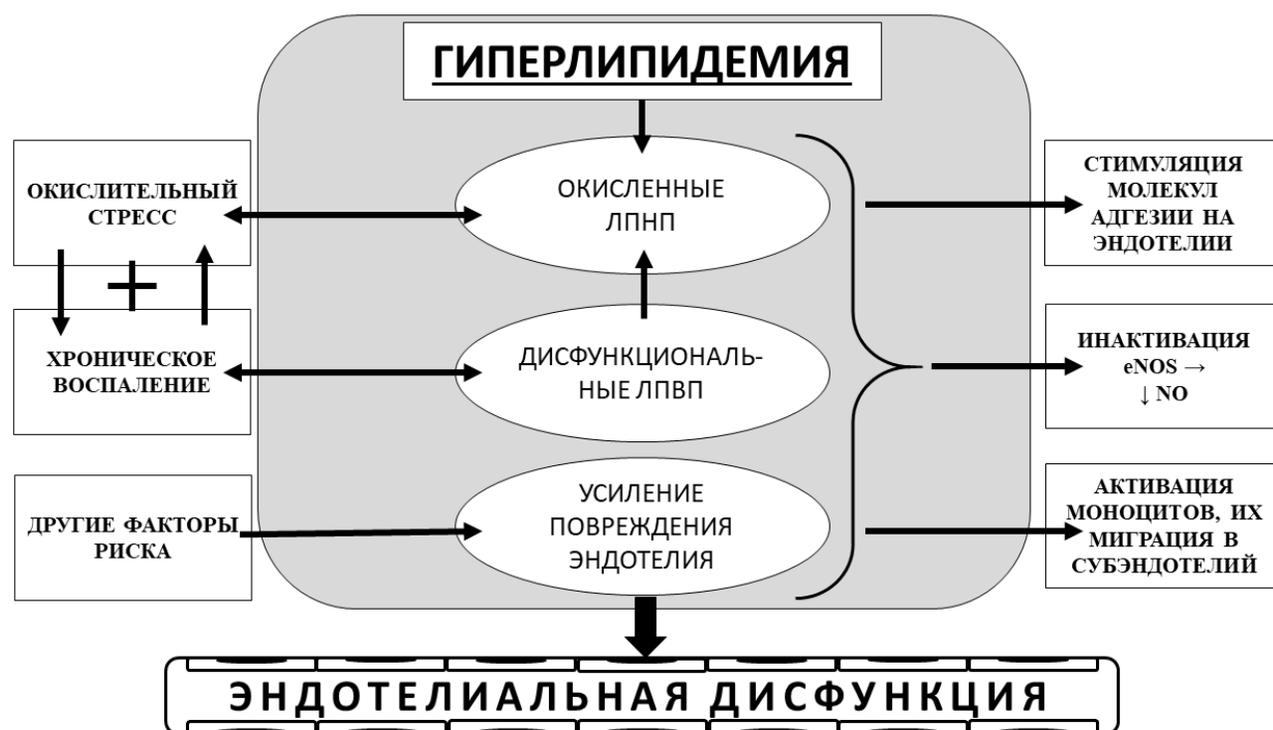


Рис. 2. Основные механизмы эндотелиальной дисфункции при гиперлипидемии

Fig. 2. Main mechanisms of endothelial dysfunction in hyperlipidemia

жают высокий адгезионный потенциал эндотелия в атерогенезе [41].

Основные механизмы эндотелиальной дисфункции при гиперлипидемии, представленные в настоящей лекции, показаны на рис. 2.

Таким образом, окислительный стресс в условиях нарушения липидного обмена приводит к формированию окси-ЛПНП, а также дисфункциональных ЛПВП. В свою очередь, измененные липиды, с одной стороны, способствуют провоспалительному эффекту с активацией эндотелиальных клеток и моноцитов, а с другой – приводят к снижению биодоступности оксида азота со снижением его физиологических эффектов. Указанные процессы усугубляются при наличии других повреждающих эндотелий факторов.

Заключение

К настоящему времени накоплено достаточно данных о том, что развитие эндотелиальной дисфункции на самых ранних этапах обусловлено рядом неблагоприятных факторов, таких как количественные и качественные нарушения липидного гомеостаза, эндотелиопатия, дисбаланс вазоактивных молекул и изменение гемореологии. Развитие гиперлипидемии инициирует пролиферативный ответ эндотелиальных клеток с последующим изменением их функциональной активности и экспрессией белков «провоспалительного эндотелиального фенотипа», играющих важную роль в регуляции локального воспалительного процесса. Основное значение в механизме развития дисфункции эндотелия принадлежит продукции мощных вазоконстрикторов (эндопероксида, эндотелины), а также цитокинов, в том числе TNF- α , которые подавляют синтез NO. При этом гиперэкспрессия молекул клеточной адгезии VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина является решающим этапом

в повышении адгезивной активности моноцитов и их миграции в сосудистую стенку. Таким образом, дальнейшее изучение механизмов данных взаимодействий сможет позволить в перспективе, как разработать специальные методы оценки функции эндотелия у пациентов с дислипидемией, так и будет способствовать созданию новых терапевтических средств, направленных на профилактику и лечение эндотелиальной дисфункции, вызванной дислипидемией.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflict of interest.

Литература / References

1. Пизов Н. А., Пизов А. В., Скачкова О. А., Пизова Н. В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии // Медицинский совет. 2019. № 6. С. 154–159. [Pizov AV, Pizov NA, Skachkova OA, Pizova NV. Endothelial function in normal and pathological conditions. Medical Council. 2019;(6):154-159. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-154-159>.
2. Юпатов Е. Ю., Курманбаев Т. Е., Тимошкова Ю. Л. Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. Обзор литературы // РМЖ. 2022. № 3. С. 20–23. [Yupatov EYu, Kurmanbaev TE, Timoshkova YuL. Understanding endothelial function and dysfunction: state-of-the-art (a review). RMJ. 2022;3:20-23. (In Russ.)].
3. Степанова Т. В., Иванов А. Н., Терешкина Н. Е., и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. Т. 64, № 1. С. 34–41. [Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, et al. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance. Russian Clinical Labora-

- tory Diagnostics. 2019;64(1):34-41. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-34-41>.
4. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т. 16, № 1. С. 4–15. [Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Markers of endothelial dysfunction. Regional blood circulation and microcirculation. 2017;16(1):4-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15>].
 5. Kotlyarov S. Diversity of Lipid Function in Atherogenesis: A Focus on Endothelial Mechanobiology. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11545. <https://doi.org/10.3390/ijms222111545>.
 6. Jamwal S, Sharma S. Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders. *Inflamm Res*. 2018;67(5):391-405. <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1129-8>.
 7. Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, et al. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacol Rev*. 2021;73(3):924-967. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000096>.
 8. Дунаевская С. С., Винник Ю. С. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т. 16, №1. С. 108–118. [Dunaevskaya SS, Vinnik YuS. Development of endothelial dysfunction at an obliterating atherosclerosis of vessels of the lower extremities and markers of prediction of a course of a disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(1):108-118. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-1-108-118>].
 9. Захарьян Е. А., Агеева Е. С., Шрамко Ю. И., и др. Современные представления о диагностической роли биомаркеров эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022. Т. 11, №4S. С. 194–207. [Zakharyan EA, Ageeva ES, Shramko YuI, et al. A modern view on the diagnostic role of endothelial dysfunction biomarkers and the possibilities of its correction. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4S):194-207. (In Russ.). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4S-194-207>].
 10. Стрюкова Е. В., Рагино Ю. И., Максимов В. Н. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции и гемостаза при атеросклерозе и гены, ответственные за их регуляцию // Атеросклероз. 2017. Т. 13, № 1. С. 49–56. [Stryukova EV, Ragino YuI, Maksimov VN. Biochemical markers of endothelial dysfunction and hemostasis in atherosclerosis and the genes responsible for their regulation. *Atherosclerosis*. 2017;13(1):49-56. (In Russ.).]
 11. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J*. 2009;73(3):411-8. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-08-1102>.
 12. Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, et al. Lifetime risk of coronary heart disease by cholesterol levels at selected ages. *Arch Intern Med*. 2003;163(16):1966-72. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.16.1966>.
 13. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9).
 14. Gliozzi M, Scicchitano M, Bosco F, et al. Modulation of Nitric Oxide Synthases by Oxidized LDLs: Role in Vascular Inflammation and Atherosclerosis Development. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3294. <https://doi.org/10.3390/ijms20133294>.
 15. Kita T, Kume N, Minami M, et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;947:199-205; discussion 205-6. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03941.x>.
 16. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>.
 17. Steinberg D. Arterial metabolism of lipoproteins in relation to atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;598:125-35. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb42284.x>.
 18. Tsimikas S. Oxidized low-density lipoprotein biomarkers in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2006;8(1):55-61. <https://doi.org/10.1007/s11883-006-0065-1>.
 19. Kaplan M, Aviram M. Oxidized low density lipoprotein: atherogenic and proinflammatory characteristics during macrophage foam cell formation. An inhibitory role for nutritional antioxidants and serum paraoxonase. *Clin Chem Lab Med*. 1999;37(8):777-87. <https://doi.org/10.1515/CCLM.1999.118>.
 20. Parthasarathy S, Fong LG, Quinn MT, Steinberg D. Oxidative modification of LDL: comparison between cell-mediated and copper-mediated modification. *Eur Heart J*. 1990;11 Suppl E:83-7. https://doi.org/10.1093/eurheartj/11.suppl_e.83. PMID: 2121485.
 21. Yuhanna IS, Zhu Y, Cox BE, et al. High-density lipoprotein binding to scavenger receptor-BI activates endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med*. 2001;7(7):853-7. <https://doi.org/10.1038/89986>.
 22. Navab M, Hama SY, Cooke CJ, et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1. *J Lipid Res*. 2000;41(9):1481-94. PMID: 10974056.
 23. Riwanto M, Landmesser U. High density lipoproteins and endothelial functions: mechanistic insights and alterations in cardiovascular disease. *J Lipid Res*. 2013;54(12):3227-43. <https://doi.org/10.1194/jlr.R037762>.
 24. Brewer HB Jr, Remaley AT, Neufeld EB, et al. Regulation of plasma high-density lipoprotein levels by the ABCA1 transporter and the emerging role of high-density lipoprotein in the treatment of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(10):1755-60. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000142804.27420.5b>.
 25. McGillicuddy FC, de la Llera Moya M, Hinkle CC, et al. Inflammation impairs reverse cholesterol transport in vivo. *Circulation*. 2009;119(8):1135-45. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.810721>.
 26. Femlak M, Gluba-Brzózka A, Ciałkowska-Rysz A, Rysz J. The role and function of HDL in patients with diabetes mellitus and the related cardiovascular risk. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):207. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0594-3>.
 27. Wong NKP, Nicholls SJ, Tan JTM, Bursill CA. The Role of High-Density Lipoproteins in Diabetes and Its Vascular Complications. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1680. <https://doi.org/10.3390/ijms19061680>.
 28. Genua I, Ramos A, Caimari F, et al. Effects of Bariatric Surgery on HDL Cholesterol. *Obes Surg*. 2020;30(5):1793-1798. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04385-8>.
 29. Piché ME, Tardif I, Auclair A, Poirier P. Effects of bariatric surgery on lipid-lipoprotein profile. *Metabolism*. 2021;115:154441. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154441>.
 30. Chiesa ST, Charakida M. High-Density Lipoprotein Function and Dysfunction in Health and Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33(2):207-219. <https://doi.org/10.1007/s10557-018-06846-w>.
 31. Gradinaru D, Borsa C, Ionescu C, Prada GI. Oxidized LDL and NO synthesis - Biomarkers of endothelial dysfunction and ageing. *Mech Ageing Dev*. 2015;151:101-13. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.03.003>.
 32. Maiolino G, Rossitto G, Caielli P, et al. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths

and the facts. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:714653. <https://doi.org/10.1155/2013/714653>.

33. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:152786. <https://doi.org/10.1155/2013/152786>.

34. Xu S, Ogura S, Chen J, et al. LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70(16):2859-72. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1194-z>.

35. Фатенков О. В., Симерзин В. В., Гаглоева И. В., и др. Эндотелиальная дисфункция как предиктор субклинического и манифестного атеросклероза // Наука и инновации в медицине. 2018. Т. 3, № 3. С. 39–46. [Fatenkov OV, Simerzin VV, Gagloeva IV, et al. Endothelial dysfunction as predictor of subclinical and manifest atherosclerosis. *Science and Innovations in Medicine.* 2018;3(3):39-46. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2018-0-3-39-46>.

36. Самолюк М. О., Григорьева Н. Ю. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. 2019. Т. 59, № 3S. С. 4–9. [Samolyuk MO, Grigorieva NYu. Evaluation of endothelial dysfunction and the possibility of its correction at the present stage in patients with cardiovascular diseases. *Kardiologiya.* 2019;59(3S):4-9. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2524>.

37. Радайкина О. Г., Власов А. П., Мышкина Н. А. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы // Ульяновский медико-биологический журнал. 2018. № 4. С. 8–17. [Radaykina O. G., Vlasov A. P., Myshkina N.A. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular system pathology. *Ulyanovsk Medico-biological Journal.* 2018;4:8-17. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23648/UMBJ.2018.32.22685>.

38. Feron O, Dessy C, Moniotte S, et al. Hypercholesterolemia decreases nitric oxide production by promoting the interaction of caveolin and endothelial nitric oxide synthase. *J Clin Invest.* 1999;103(6):897-905. <https://doi.org/10.1172/JCI4829>.

39. Fanher IS, Levitan I. Membrane Cholesterol Interactions with Proteins in Hypercholesterolemia-Induced Endothelial Dysfunction. *Curr Atheroscler Rep.* 2023;25(9):535-541. <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01127-w>.

40. Давыдова Е. В., Зурочка А. В., Зурочка В. А., Альтман Д. Ш. Роль нарушений липидного обмена в механизмах иммунной дисрегуляции и дисфункции эндотелия при

ранних формах хронической цереброваскулярной недостаточности // Медицинская иммунология. 2019. Т. 21, №6. С. 1043–1054. [Davydova EV, Zurochka AV, Zurochka VA, Altman DS. Role of lipid metabolic disturbances for the mechanisms of immune dysregulation and endothelial dysfunction in early forms of chronic cerebrovascular insufficiency. *Medical Immunology.* 2019;21(6):1043-1054. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-6-1043-1054>.

41. Власов Т. Д., Нестерович И. И., Шиманьски Д. А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019. Т.18, №2. С. 19–27. [Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA. Endothelial Dysfunction: from the Particular to the General. Return to the «Old Paradigm»? *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2019;18(2):19-27. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27>.

Информация об авторах

Черноруцкий Михаил Витальевич – ассистент кафедры патологической физиологии, Тверской государственный медицинский университет, г. Тверь, Россия, ORCID: 0000-0002-6928-7623, e-mail: michail1911@mail.ru.

Шеглова Наталья Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии, Тверской государственный медицинский университет, г. Тверь, Россия, ORCID: 0000-0003-0304-4212, e-mail: natali.sh45@mail.ru.

Волкова Ольга Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической физиологии, Тверской государственный медицинский университет, г. Тверь, Россия, ORCID: 0009-0008-8435-184X, e-mail: o-volkova64@yandex.ru.

Authors information

Chernoruckiy Michail V. – Assistant, Department of Pathological physiology, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0002-6928-7623, e-mail: michail1911@mail.ru.

Shcheglova Natalia E. – Candidate of medical sciences (PhD), Department of Pathological physiology, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0003-0304-4212, e-mail: natali.sh45@mail.ru.

Volkova Olga V. – Candidate of Medical Sciences (PhD), Department of Pathological physiology, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0009-0008-8435-184X, e-mail: o-volkova64@yandex.ru.