УДК 616-092.18

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27

Т. Д. ВЛАСОВ, И. И. НЕСТЕРОВИЧ, Д. А. ШИМАНЬСКИ

Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»?

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
e-mail: tvlasov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 22.03.19; принята к печати 26.04.19

Резюме

Сосудистый эндотелий представляет собой гетерогенную структуру, обладающую многообразными функциями, являясь активной метаболической системой. Эндотелиальные клетки опосредуют воспалительные и иммунные процессы, регулируют адгезию лейкоцитов, проницаемость и тонус сосудов, участвуют в системе гемостаза, стимулируют процессы ангиогенеза. Дисфункция эндотелия может инициировать отдельные нарушения, но чаще является универсальным звеном в патогенезе многих заболеваний. В настоящее время эндотелиальная дисфункция представляется как дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов – с другой стороны. Проявления дисфункции эндотелия, направленность и выраженность этих изменений могут различаться в зависимости от заболевания.

В обзоре приведены примеры комбинированных нарушений эндотелия при наиболее изученных и распространенных заболеваниях (эссенциальной артериальной гипертензии, сахарном диабете II типа, системных заболеваниях соединительной ткани, атеросклерозе и злокачественных новообразованиях). Несмотря на наличие редких случаев изолированной эндотелиальной дисфункции, можно утверждать, что при абсолютном большинстве заболеваний дисфункция эндотелия носит комбинированный характер. Выделение индивидуальных спектров нарушения эндотелия, типичных для конкретного заболевания, проблематично в связи с универсальностью и неспецифичностью проявлений дисфункции эндотелия. Эти выводы позволяют нам вернуться к истокам проблемы, рассматривая эндотелиальную дисфункцию как целостное понятие, не ограничиваясь определенным спектром его нарушений.

Ключевые слова: эндотелий, дисфункция, микроциркуляция

Для цитирования: Власов Т. Д., Нестерович И. И., Шиманьски Д. А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(2):19–27. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27

UDC 616-092.18

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27

T. D. VLASOV, I. I. NESTEROVICH, D. A. SHIMANSKI

Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the «Old Paradigm»?

Pavlov University, Russia, St. Petersburg
6-8 L'va Tolstogo street, St. Petersburg, Russia, 197022
e-mail: tvlasov@yandex.ru

Received 22.03.19; accepted 26.04.19

Summary

The vascular endothelium is a heterogeneous structure with diverse functions, being an active metabolic system. Endothelial cells mediate inflammatory and immune processes, regulate leukocyte adhesion, permeability and vascular tone, participate in the hemostasis system, stimulate the processes of angiogenesis. Endothelial dysfunction can initiate individual disorders, but more often it is a universal link in the pathogenesis of many diseases. Currently, endothelial dysfunction is presented as an imbalance between the production of vasodilating, angioprotective, antiproliferative factors, on the one hand, and vasoconstrictive, prothrombotic, proliferative factors, on the other hand. The manifestations of endothelial dysfunction, the direction and severity of these changes may vary depending on the disease.

The review provides examples of combined endothelial disorders in the most studied and common diseases (essential hypertension, type 2 diabetes, systemic diseases of the connective tissue, atherosclerosis, and malignant tumors). Despite the presence of rare cases of isolated endothelial dysfunction, it can be argued that in the absolute majority of diseases, endothelial dysfunction has combined type of violations. The allocation of individual endothelial disorder spectra, typical for a specific disease, is problematic, due to the universality and nonspecificity of the manifestations of endothelial dysfunction. These conclusions allow us to return to the origins of this problem, considering endothelial dysfunction as a holistic concept, not limited to a certain range of its disorders.

Keywords: endothelium, dysfunction, microcirculation

For citation: Vlasov T. D., Nesterovich I. I., Shimanski D. A. Endothelial Dysfunction: from the Particular to the General. Return to the «Old Paradigm»? Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(2):19–27. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27

Введение

Сосудистый эндотелий представляет собой гетерогенную структуру, обладающую многообразными функциями, являясь активной метаболической системой. Эндотелиальные клетки опосредуют воспалительные и иммунные процессы, регулируют адгезию лейкоцитов, проницаемость и тонус сосудов, участвуют в системе гемостаза, стимулируют процессы ангиогенеза. Дисфункция эндотелия может являться иницирующим фактором отдельных нарушений, но чаще представляет собой универсальное звено в патогенезе многих заболеваний.

Историю изучения эндотелия условно можно разделить на три периода.

Первым периодом является становление учения об эндотелии, начиная с открытия капилляров (Марчелло Мальпиги, 1661 г.) и введения термина «эндотелий» (Вильгельм Гис, 1865 г.) до открытия мембранных микроструктур эндотелия и межклеточных соединений, участвующих в транспортных процессах (Г. Флори, 1945 г.), которые послужили основой сегодняшних представлений об эндотелии как ткани, ответственной за сопряжение множества процессов в системе кровообращения [1, 2].

С момента выделения «эндотелиологии» как отдельной науки начался второй период в истории изучения эндотелия. Изучение роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса и гемостаза, открытие роли оксида азота, механочувствительности эндотелия и многие другие исследования обеспечили понимание патогенеза многих заболеваний и наметили пути их избирательной коррекции [1–3].

В целом исследования последних лет существенно изменили представление о роли эндотелия сосудов в общем гомеостазе. Эндотелий, особенно на уровне микроциркуляции, ярко проявляет морфологическую и функциональную гетерогенность [4]. Это выражается в особенностях плотности упаковки эндотелиального слоя, структуры межэндотелиальных контактов и строения базальной мембраны [1]. Оказалось, что эндотелий синтезирует огромное количество биологически активных веществ, играющих важную роль во многих процессах в норме и при патологии

(гемодинамике, гемостазе, иммунных реакциях, регенерации и др.). Наличие такой обширной эндокринной активности у эндотелия дало основание D. Antomucci, L. A. Fitzpatrick (1996) назвать его «эндокринным деревом». Открытие и изучение роли биологически активных молекул, выделяемых эндотелием, сформировали к середине XX в. представление, которое позволило вывести новую концепцию – дисфункция эндотелия. Проводились попытки рассматривать дисфункцию эндотелия с позиции ее стимуляции, активации и повреждения путем обнаружения в крови биологически активных веществ, синтезируемых эндотелием в покое, при стимуляции, при активации или высвобождаемых при повреждении эндотелия [5]. Однако эта попытка оказалась неактуальной в связи с тем, что практически всегда одновременно происходят все указанные процессы (базальная секреция, активация, стимуляция и повреждение эндотелия), являющиеся проявлением эндотелиальной дисфункции. Все это привело к лучшему пониманию местных механизмов регуляции кровотока и возможности разработки новых принципов диагностики и лечения различных заболеваний [2], что стало основой третьего этапа изучения эндотелия.

В настоящее время выделяют 4 типовые формы дисфункции эндотелия: 1) вазомоторная; 2) гемостатическая; 3) адгезионная; 4) ангиогенная [6]. Причем дисфункция эндотелия может проявляться как в виде недостаточной функции (гипофункции), так и в форме гиперфункции [4]. Отмеченные выше изолированные формы эндотелиальной дисфункции связаны преимущественно с врожденными нарушениями и, реже, с приобретенными. Врожденные нарушения чаще ассоциируются с гипофункцией эндотелия, поскольку связаны с недостаточностью образования тех или иных эндотелиальных факторов, тогда как приобретенные – с его гиперфункцией, что связано с преимущественной активацией эндотелия под влиянием различных факторов. Проявления дисфункции эндотелия, направленность и выраженность этих изменений могут различаться в зависимости от заболевания. В табл. 1 приведены примеры преимущественно изолированных форм дисфункции эндотелия.

Таблица 1

Примеры преимущественно изолированных форм эндотелиальной дисфункции

Table 1

Examples of predominantly isolated forms of endothelial dysfunction

Тип дисфункции эндотелия	Врожденные нарушения	Приобретенные нарушения
Вазомоторная	Первичная легочная гипертензия, связанная с дефицитом NO-синтазы [7], эссенциальная артериальная гипертензия, связанная с дефицитом NO-синтазы [8]	Вазоспастическая стенокардия [13], микроваскулярная стенокардия [14], синдром Рейно [15]
Гемостатическая	Болезнь Виллебранда [9]	Синдром Труссо (за счет гиперэкспрессии тканевого фактора) [16]
Адгезионная	Первичный иммунодефицит, связанный с дефицитом E-селектина [10]	Септический шок (за счет гиперэкспрессии молекул адгезии) [17]
Ангиогенная	Агенезия, а(гипо)плазия [11], наследственная геморрагическая телеангиэктазия за счет мутации в гене эндоглина и TGF- β [12]	Ретинопатия недоношенных за счет избытка VEGF [18], пролиферативная ретинопатия за счет избытка VEGF [19]

Однако случаи изолированной эндотелиальной дисфункции достаточно редки, и, как правило, при большинстве заболеваний наблюдается комбинированное нарушение функции эндотелия.

Комбинированные формы эндотелиальной дисфункции на примере заболеваний, в патогенезе которых традиционно рассматривается дисфункция эндотелия

Эссенциальная артериальная гипертензия

Роли эндотелия при гипертонической болезни посвящены многие научные исследования, опирающиеся в основном на нарушение синтеза оксида азота (NO) и, соответственно, вазомоторную дисфункцию в развитии данного заболевания [20–25].

В ряде работ исследовалась роль молекул адгезии на течение гипертонической болезни, в том числе молекулы адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1), адгезивной молекулы суперсемейства иммуноглобулинов (ICAM-1), Е-селектина, Р-селектина, повышение которых в плазме крови ухудшало течение заболевания и ассоциировалось с резистентностью к антигипертензивной терапии [26–29]. В настоящий момент роль Е-селектина неоднозначна: его повышение может служить как маркером резистентности к антигипертензивной терапии [26], так и ассоциироваться с успешной медикаментозной терапией на фоне нормализации других исследуемых молекул адгезии [27].

Гемостатические маркеры эндотелиальной дисфункции (фактор Виллебранда (vWF), тромбомодулин) также вовлечены в развитие и прогрессирование заболевания. Например, отмечается повышение фактора Виллебранда и тромбомодулина у нелеченных пациентов [30, 31]. Также доказана связь маркеров гемостаза с инструментальными методиками оценки поражения сосудов и почек при гипертонической болезни (лодыжечно-плечевой индекс, альбумин/креатинин в моче) [32], что предполагает значимый вклад в развитие и течение заболевания.

Роль ангиогенеза в патогенезе заболевания также изучена. Как правило, у пациентов с гипертонической болезнью выявляется более высокий уровень фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), в связи с тем, что он участвует не только в ангиогенезе, но и является маркером воспаления, а также отмечается более низкий уровень фактора роста фибробластов [33]. С момента начала использования ингибиторов сигнального пути эндотелиального сосудистого фактора роста и ингибиторов тирозинкиназы, используемых в лечении злокачественных новообразований различных локализаций, отмечается ухудшение сердечно-сосудистого прогноза, риска почечных осложнений и тромбоза при гипертонической болезни, которые тесно коррелируют со снижением концентрации эндотелиального сосудистого фактора роста в крови, подтверждая его протективные свойства [34, 35]. В ряде работ гипертония даже рассматривается как клинический биомаркер эффективности анти-VEGF-терапии, лишь отражающий эффективное подавление сигнального пути VEGF [36–38]. Таким образом, при эссенциальной артериальной гипертензии развиваются комбинированные нарушения эндотелиальной

функции, обуславливающие особенности течения заболевания и прогноз у каждого больного.

Сахарный диабет II типа

Сахарный диабет II типа является типичным заболеванием, при котором нарушается функция эндотелия, что приводит к различным сосудистым осложнениям и повреждению органов-мишеней. Развитие сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с сахарным диабетом II типа, начинается с эндотелиальной дисфункции, обусловленной длительной, преходящей и острой гипер- и гипогликемией, гиперинсулинемией [39, 40].

У пациентов с сахарным диабетом отмечается снижение уровней вазодилататоров (оксида азота и простациклина) и повышение вазоконстрикторов (эндотелина-1 (ET-1)), отражающих вазомоторную дисфункцию. Наблюдается повышение молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1, Е-селектина, Р-селектина, а также молекулы адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток (PECAM-1)), тромбогенных биомаркеров эндотелия (тканевого фактора (TF), ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1)) [40, 41].

В целом предполагаются несколько основных механизмов эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете II типа: активация протеинкиназы С, активация путей гексозамина и полиолов и образование конечных продуктов гликирования [42].

Важным фактором является то, что эндотелиальная дисфункция может предшествовать развитию сахарного диабета II типа, независимо от других факторов риска, что доказано на примере повышения гемостатических маркеров эндотелиальной дисфункции (PAI-1 и vWF) за несколько лет до развития сахарного диабета II типа [43].

Относительно влияния сахарного диабета на ангиогенную эндотелиальную дисфункцию уместно отметить роль VEGF в развитии пролиферативной ретинопатии [19] и диабетической нейропатии [44]. Следует уточнить, что локальная концентрация VEGF (в стекловидном теле, сетчатке) повышается, что было отмечено в большинстве проводимых исследований, в то время как уровень VEGF в плазме крови при диабетической нейропатии и пролиферативной ретинопатии не изменяется столь однозначно [45]. Также нет единого мнения о вкладе эндотелиальной дисфункции в поражение центральной нервной системы при сахарном диабете. Выявлена корреляция между уровнем ингибитора активатора плазминогена-1, эндотелина-1 и нейронспецифической енолазы, причем повышение маркеров эндотелиальной дисфункции и повреждения нейронов не зависели от длительности сахарного диабета и уровня гликозилированного гемоглобина. Указанные изменения, вероятно, отражают дисфункцию эндотелия как компонента повреждения нервной системы [46].

Системные заболевания соединительной ткани

Важную роль в развитии системной красной волчанки (СКВ) играет оксид азота [47]. Последние данные свидетельствуют о том, что NO способствует дисфункции Т-клеток при СКВ [48].

Отмечается увеличение концентраций Е-селектина, VCAM-1, отражающих склонность к повышенной адгезионной способности эндотелия при данном заболевании [49]. Установлено, что уровень VCAM-1 в моче является надежным индикатором активности СКВ и может выступать маркером наличия волчаночного нефрита [50].

Высокий уровень VEGF выявлен в сыворотке крови пациентов с СКВ [51], причем концентрация VEGF зависит от степени активности заболевания, коррелируя со скоростью оседания эритроцитов и индексом активности системной красной волчанки (SLEDAI) [52], что позволяет включать этот биомаркер для оценки выраженности системных проявлений и эффективности лечения СКВ [53].

Гемостатическая дисфункция эндотелия также имеет место у больных с СКВ и проявляется повышением концентрации фактора Виллебранда в крови [49].

Таким образом, при системных заболеваниях соединительной ткани на примере системной красной волчанки показан вклад всех типов эндотелиальной дисфункции в патогенез заболевания.

Атеросклероз

Дисфункция эндотелия безусловно является важным звеном патогенеза атеросклероза [54]. Доказана роль дефицита эндотелиального NO [54] и положительного эффекта приема статинов на течение атеросклероза путем регуляции уровня оксида азота [55]. При атеросклерозе также повышаются уровни vWF и TF [56, 57]. Наряду с указанными тромбогенными факторами, увеличивается концентрация PAI-1 в атеросклеротической бляшке [58].

Интересна роль VCAM-1, обуславливающая селективную адгезию мононуклеаров и лимфоцитов к эндотелию за счет экспрессии на их мембранах гетеродимерного интегринового рецептора подсемейства $\beta 1$ -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 [54]. Также отмечено повышение экспрессии ICAM-1 и Е-селектина, которые отражают высокий адгезионный потенциал эндотелия в атерогенезе [59, 60].

Повышение VEGF при атеросклерозе обуславливает неоваскуляризацию, рост и дестабилизацию атеросклеротической бляшки с возможным исходом в тромбоэмболические осложнения [61].

Таким образом, дисфункция эндотелиальных клеток является одним из основных звеньев патогенеза, обуславливая развитие и прогрессирование атеросклероза.

Злокачественные новообразования

При злокачественных новообразованиях эндотелиальная дисфункция характеризуется вазомоторными (повышение уровня NO, эндотелина-1, снижение простациклина), адгезионными (повышение Е- и Р-селектина, VCAM-1, PECAM-1), ангиогенными

(повышение VEGF и трансформирующего фактора роста бета (TGF β 1)) и гемостатическими (повышение vWF, PAI-1, TF) нарушениями. В ряде работ показано, что спектр нарушений функции эндотелия зависит от возраста пациента, морфологических особенностей опухоли, длительности и стадии онкологического заболевания [62]. Имеются корреляции между уровнями эндотелиальных факторов и онкомаркерами. Эндотелиальные нарушения выявляются одними из первых, играя важную роль в канцерогенезе [62], а метастазирование и развитие «раковой» интоксикации еще больше усугубляют эндотелиальную дисфункцию, замыкая «порочный круг» [63].

Описывая вазомоторную дисфункцию, следует обратить внимание на повышение уровня NO при одновременном снижении простациклина. Это обусловлено тем, что оксид азота влияет не только на тонус сосудов, но и участвует в ангиогенезе, адгезии и гемостазе [4, 5, 64–66]. Повышение концентрации NO при онкологических заболеваниях приводит к изменению метаболизма, углублению инвазии, усилению хеморезистентности опухоли и ускользанию ее от иммунологического надзора, что, в конечном счете, ухудшает прогноз больных [67]. Также при активном процессе деструкции, вызванной опухолью, в крови повышается уровень эндотелина-1 [62]. В некоторых работах отмечается роль эндотелина-1 в развитии устойчивости к противоопухолевой терапии [68].

Фактор роста сосудистого эндотелия играет ведущую роль в процессе ангиогенеза опухоли, влияя на скорость роста злокачественного образования и риск его метастазирования, при этом VEGF является ключевым ангиогенным фактором [69]. Например, высокий уровень VEGF в сыворотке крови коррелирует с ростом смертности у пациентов с немелкоклеточным раком легкого [62]. Также отмечается повышение других факторов, участвующих в неоангиогенезе, в том числе трансформирующего фактора роста бета [62].

При онкологических заболеваниях заметное повышение уровня vWF, как правило, наблюдается на поздних стадиях канцерогенеза. Интересно, что vWF может экспрессироваться опухолевыми клетками, обеспечивая адгезию между опухолевыми клетками через специфические рецепторы, экспрессируемые на их поверхности, тем самым участвуя в метастазировании [70]. Также наблюдается повышение концентраций тканевого фактора и PAI-1 в плазме крови [71–73].

Нарушения межклеточной адгезии типичны для многих злокачественных опухолей. Повышение концентраций Е- и Р-селектина, PECAM-1 и VCAM-1 усиливает диссеминацию опухолевых клеток за счет повышенной адгезии метастазирующих клеток к эндотелию сосудов [62, 74–76].

Таким образом, при злокачественных новообразованиях характерно нарушение всех типов эндотелиальной функции. Изменение характера экспрессии молекул эндотелием служит прогностическим маркером при онкологическом заболевании и может использоваться в качестве мониторинга эффективности противоопухолевого лечения.

Таблица 2

Вазомоторная дисфункция как универсальный маркер всего спектра эндотелиальных нарушений на примере конкретных нозологических единиц

Table 2

Vasomotor dysfunction as a universal marker of the entire spectrum of endothelial disorders on the example of specific diseases

Тип эндотелиальной дисфункции	Вазомоторная	Гемостатическая	Адгезионная	Ангиогенная	Источник
Эссенциальная артериальная гипертензия	+	+	+	+	[21–38]
Сахарный диабет II типа	+	+	+	+	[19, 39–48]
Системные заболевания соединительной ткани	+	+	+	+	[47–53]
Атеросклероз	+	+	+	+	[54–61]
Злокачественные новообразования	+	+	+	+	[62–76]

П р и м е ч а н и е: знак «+» означает наличие данного типа эндотелиальной дисфункции при указанном заболевании.

Заключение

На основе анализа многочисленных данных можно утверждать, что при абсолютном большинстве заболеваний дисфункция эндотелия носит комбинированный характер (табл. 2). Выделение индивидуальных спектров нарушения эндотелия, типичных для конкретного заболевания, проблематично в связи с универсальностью и неспецифичностью проявлений дисфункции эндотелия при любых заболеваниях. Для рутинного исследования функции эндотелия наиболее целесообразно использовать доступные и неинвазивные методы, имеющие хорошую чувствительность, специфичность и воспроизводимость. «Золотого стандарта» для оценки функции эндотелия в настоящее время пока не существует [66].

В данном контексте оценка системы оксида азота может рассматриваться как универсальный маркер эндотелиальной дисфункции за счет широкого спектра вазопротективных эффектов [45]. Оксид азота, являясь не только регулятором тонуса сосудов, но и участвуя в ангиогенезе, а также в регуляции адгезии лейкоцитов и гемостаза, способен косвенно с высокой долей вероятности отразить все типы дисфункции эндотелия [4, 5, 64–66].

Нестабильность и короткий период жизни NO резко ограничивают возможность прямой оценки его концентрации в крови [66]. Методом выбора, позволяющим исследовать функцию эндотелия, может служить оценка вазомоторной функции, которая встречается при любых заболеваниях и отражает не только нарушение баланса между вазоконстрикцией и вазодилатацией, но и косвенно отражает другие формы дисфункции эндотелия.

Относительно быстрая и неинвазивная оценка вазомоторной функции эндотелия, основанная на измерении параметров гемодинамики с помощью лазерных, ультразвуковых доплерографических, сфигмоманометрических, пневмо-, фото- или электроплетизмографических методов, а также капилляроскопии, является главным подспорьем в выборе этого метода в качестве скрининга дисфункции эндотелия [66, 77, 78]. Данные неинвазивные методики коррелируют с инвазивными, что подтверждено

многочисленными исследованиями. Однако имеются некоторые их недостатки: сложность качественного выполнения, разнородные протоколы выполнения, необходимость стандартизации, субъективизм в оценке нарушений микроциркуляции и затруднение общей интерпретации результатов исследования при наличии сопутствующих заболеваний или определенных состояний [66]. В любом случае оценка выраженности нарушений эндотелиальной функции при различных заболеваниях, а также, при возможности, изучение профиля дисфункции эндотелия предоставляют важную информацию, позволяющую персонализировать лечение.

Таким образом, к настоящему времени накоплены достаточные данные об эндотелиальной дисфункции как типовом и неспецифическом звене патогенеза при различных состояниях и заболеваниях. Неспецифическая реакция эндотелия проявляется, в большинстве случаев, комбинированной формой эндотелиальной дисфункции, которая выявляется с помощью оценки эндотелийзависимой вазодилатации, нарушение которой сочетается с другими формами дисфункции эндотелия. Эти выводы позволяют нам вернуться к истокам проблемы, рассматривая эндотелиальную дисфункцию как целостное понятие, не ограничиваясь определенным спектром его нарушений.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Родионов Ю. Я. Эндотелий как интегратор биофизических и нейрогуморальных сигналов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса. Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: Материалы IX Международ. науч.-практ. конф. Витебск, 27 мая 2016 г. / Вит. гос. мед. ун-т; редкол.: Лазуко С. С. (гл. ред.) [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2016. – С. 214–222. [Rodionov Iul. Endothelium as an integrator of biophysical and neurohumoral signals involved in the regulation of vascular tone. Endothelial dysfunction: experimental and clinical studies: materials of the IX International Scientific and Practical Conference, Vitebsk, May 27, 2016. Vitebsk State

Medical University; Editorial.: Lazuko SS (ch. Ed.) et al. Vitebsk, VSMU, 2016:214–222. (In Russ.)).

2. Эндотелий – структурная основа системы кровообращения: история проблемы / Ю. Л. Шевченко, П. Е. Асташев, С. А. Матвеев, В. Г. Гудымович // Вестн. Нац. медико-хирург. Центра им. Н. И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 9–15. [Shevchenko JuL, Astashev PE, Matveev SA, Goodymovich VG. Endothelium – structural basis of circulatory system: the history of the problem. Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center. 2011;6(2):9–15. (In Russ.)].

3. Yukihito Higashi. Assessment of Endothelial Function History, Methodological Aspects, and Clinical Perspectives. *Int Heart J*. 2015;56(2):125–134. Doi:10.1536/ihj.14-385.

4. Васина Л. В., Власов Т. Д., Петрищев Н. Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор) // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 88–102. [Vasina LV, Vlasov TD, Petrishchev NN. Functional heterogeneity of the endothelium (the review). *Arterial'naya Gipertenziya. (Arterial Hypertension)*. 2017;23(2):88–102. (In Russ.)]. Doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102.

5. Мельникова Ю. С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казан. мед. журн. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 659–665. [Mel'nikova JuS, Makarova TP. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazan Medical Journal*. 2015;96(4):659–665. (In Russ.)]. Doi: 10.17750/KMJ2015-659.

6. 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.)]. Doi:10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.

7. Klinger JR, Kadowitz PJ. The Nitric Oxide Pathway in Pulmonary Vascular Disease. *Am J Cardiol*. 2017. Oct 15;120(8S):S71–S79. Doi:10.1016/j.amjcard.2017.06.012.

8. Leineweber K, Moosmang S, Paulson D. Genetics of NO Deficiency. *Am J Cardiol*. 2017. Oct 15;120(8S):S80–S88. Doi:10.1016/j.amjcard.2017.06.013.

11. Randi AM. Endothelial dysfunction in von Willebrand disease: angiogenesis and angiodyplasia. *Thromb Res*. 2016; 141(Suppl. 2):S55–S58. Doi:10.1016/s0049-3848(16)30366-8.

9. Echahdi H, El Hasbaoui B, El Khorassani M, Agadr A, Khattab M. Von Willebrand's disease: case report and review of literature. *Pan Afr Med J*. 2017. Jun 29;27:147. Doi: 10.11604/pamj.2017.27.147.12248.

18. Kandasamy Y, Hartley L, Rudd D, Smith R. The association between systemic vascular endothelial growth factor and retinopathy of prematurity in premature infants: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2017. Jan; 101(1):21–24. Doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308828.

20. Bernatova I. Endothelial Dysfunction in Experimental Models of Arterial Hypertension: Cause or Consequence? *BioMed Research International*. 2014;(2014):1–14. Doi: 10.1155/2014/598271.

12. Assis AM, Costa FF, Arruda VR, Annichino-Bizzacchi JM, Bertuzzo CS. Three novel mutations in the activin receptor-like kinase 1 (ALK-1) gene in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2 in Brazilian patients. *J Hum Genet*. 2007;52(3):237–243. Doi: 10.1007/s10038-006-0104-3.

17. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Murray P, De Backer D; ADQI XIV Workgroup. The endothelium in sepsis. *Shock*. 2016;45(3): 259–270. Doi: 10.1097/SHK.0000000000000473.

10. DeLisser HM, Christofidou-Solomidou M, Sun J, Nakada MT, Sullivan KE. Loss of endothelial surface expression of E-selectin in a patient with recurrent infections. *Blood*. 1999; 94(3):884–894.

13. Cho SH, Jeong MH, Park IH, Choi JS, Yoon HJ, Kim KH, Hong YJ, Park HW, Kim JH, Ahn Y, Cho JG, Park JC, Kang JC. Endothelial dysfunction, increased carotid artery intima-media thickness and pulse wave velocity, and increased level of inflammatory markers are associated with variant angina. *J Cardiol*. 2009;54(2):183–191. Doi: 10.1016/j.jjcc.2009.05.003.

16. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia*. 2002;4(6):465–473. Doi: 10.1038/sj.neo.7900263.

14. Bellamy MF, Goodfellow J, Tweddel AC, Dunstan FD, Lewis MJ, Henderson AH. Syndrome X and endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res*. 1998;40(2):410–417. Doi: 10.1016/s0008-6363(98)00184-9.

15. Temprano KK. A Review of Raynaud's Disease. *Mo Med*. 2016;113(2):123–126.

21. Baszczuk A, Kopczyński Z, Thielemann A. Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2014; (68):91–100. Doi: 10.5604/17322693.1087521.

22. Dharmashankar K, Widlansky ME. Vascular Endothelial Function and Hypertension: Insights and Directions. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(6):448–455. Doi: 10.1007/s11906-010-0150-2.

23. Giles TD, Sander GE, Nossaman BD, Kadowitz PJ. Impaired Vasodilation in the Pathogenesis of Hypertension: Focus on Nitric Oxide, Endothelial-Derived Hyperpolarizing Factors, and Prostaglandins. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2012;14(4):198–205. Doi: 10.1111/j.1751-7176.2012.00606.x.

24. Versari D, Daghini E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *British Journal of Pharmacology*. 2009;157(4):527–536. Doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00240.x.

25. Bleakley C, Hamilton PK, Pumb R, Harbinson M, McVeigh GE. Endothelial Function in Hypertension: Victim or Culprit? *The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2015;17(8):651–654. Doi: 10.1111/jch.12546.

26. De Faria AP, Ritter AM V, Sabbatini AR, Corrêa NB, Brunelli V, Modolo R, Moreno H. Deregulation of Soluble Adhesion Molecules in Resistant Hypertension and Its Role in Cardiovascular Remodeling. *Circulation Journal*. 2016; 80(5):1196–1201. Doi:10.1253/circj.cj-16-0058.

27. Tadzic R, Mihalj M, Vcev A, Ennen J, Tadzic A, Drenjancevic I. The Effects of Arterial Blood Pressure Reduction on Endocan and Soluble Endothelial Cell Adhesion Molecules (CAMs) and CAMs Ligands Expression in Hypertensive Patients on Ca-Channel Blocker Therapy. *Kidney Blood Press Res*. 2013;37:103–115. Doi: 10.1159/000350064.

28. Madej A, Okopień B, Kowalski J, Haberka M, Herman ZS. Plasma concentrations of adhesion molecules and chemokines in patients with essential hypertension. *Pharmacol. Rep*. 2005;57(6):878–881.

29. Hlubocka Z, Umnerova V, Heller S, Peleska J, Jindra A, Jachymova M, Kvasnicka J, Horky K, Aschermann M. Circulating intercellular cell adhesion molecule-1, endothelin-1 and von Willebrand factor-markers of endothelial dysfunction in uncomplicated essential hypertension: the effect of treatment with ACE inhibitors. *Journal of Human Hypertension*. 2002; (16):557–562. Doi: 10.1038/sj.jhh.1001403.

30. Małyszko J, Tymcio J. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and other hemostatic parameters in patients with

- essential arterial hypertension. *Pol Arch Med Wewn.* 2008;118(1–2):36–41. Doi: 10.20452/pamw.300.
32. Khaleghi M, Singletary LA, Kondragunta V, Bailey KR, Turner ST, Mosley TH Jr, Kullo IJ. Haemostatic markers are associated with measures of vascular disease in adults with hypertension. *J Hum Hypertens.* 2009;23(8):530–537. Doi: 10.1038/jhh.2008.170.
31. Makris T, Stavroulakis G, Papadopoulos D, Paizis I, Krespi P, Tsoukala C, Hatzizacharias A, Votteas V. White coat hypertension and haemostatic/fibrinolytic balance disorders. *Eur. Cytokine Netw.* 2006;17(2):137–141.
34. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, Ikizler TA, Gould ER, Brown J, Beckman JA, Harrison DG, Moslehi J. Mechanisms of VEGF-Inhibitor Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension.* 2018;71(2):e1–e8. Doi:10.1161/hypertensionaha.117.10271.
33. Marek-Trzonkowska N, Kwieczyńska A, Reiwer-Gostomska M, Koliński T, Molisz A, Siebert J. Arterial Hypertension Is Characterized by Imbalance of Pro-Angiogenic versus Anti-Angiogenic Factors. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126190. Doi: 10.1371/journal.pone.0126190.
35. Collins T, Gray K, Bista M, Skinner M, Hardy C, Wang H, Mettetal JT, Harmer AR. Quantifying the relationship between inhibition of VEGF receptor 2, drug-induced blood pressure elevation and hypertension. *Br J Pharmacol.* 2018;175(4):618–630. Doi: 10.1111/bph.14103.
36. Hamnvik OP, Choueiri TK, Turchin A, McKay RR, Goyal L, Davis M, Kaymakcalan MD, Williams JS. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer.* 2015;121(2):311–319. Doi: 10.1002/cncr.28972.
37. Robinson ES, Khankin EV, Karumanchi SA, Humphreys BD. Hypertension induced by vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibition: mechanisms and potential use as a biomarker. *Semin Nephrol.* 2010;30(6):591–601. Doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.09.007.
38. Curwen JO, Musgrove HL, Kendrew J, Richmond GH, Ogilvie DJ, Wedge SR. Inhibition of vascular endothelial growth factor- α signaling induces hypertension: examining the effect of cediranib (recentin; AZD2171) treatment on blood pressure in rat and the use of concomitant antihypertensive therapy. *Clin Cancer Res.* 2008;14(10):3124–3131. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4783.
39. Torimoto K, Okada Y, Tanaka Y. [Type 2 Diabetes and Vascular Endothelial Dysfunction]. [Article in Japanese]. *J UOEH.* 2018;40(1):65–75. Doi: 10.7888/juoeh.40.65.
40. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):121. Doi: 10.1186/s12933-018-0763-3.
42. Roberts AC, Porter KE. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2013;10(6):472–482. Doi: 10.1177/1479164113500680.
43. Meigs JB, O'donnell CJ, Toftler GH, Benjamin EJ, Fox CS, Lipinska I, Nathan DM, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PW. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes.* 2006;55(2):530–537. Doi: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1041.
41. Zhang H, Dellsperger KC, Zhang C. The link between metabolic abnormalities and endothelial dysfunction in type 2 diabetes: an update. *Basic Res Cardiol.* 2012;107(1):237. Doi: 10.1007/s00395-011-0237-1.
19. Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, Keech AC, O'Neal DN, Januszewski AS. Biomarkers in Diabetic Retinopathy. *Rev Diabet Stud.* 2015;12(1–2):159–195. Doi: 10.1900/RDS.2015.12.159.
44. Jerić M, Vukojević K, Vuica A, Filipović N. Diabetes mellitus influences the expression of NPY and VEGF in neurons of rat trigeminal ganglion. *Neuropeptides.* 2017;(62):57–64. Doi: 10.1016/j.npep.2016.11.001.
45. Hang H, Yuan S, Yang Q, Yuan D, Liu Q. Multiplex bead array assay of plasma cytokines in type 2 diabetes mellitus with diabetic retinopathy. *Mol Vis.* 2014;(20):1137–1145.
46. Вклад дисфункции эндотелия в повреждение центральной нервной системы при сахарном диабете 2 типа / А. В. Симаненкова, М. Н. Макарова, Л. В. Васина, Т. Д. Власов // Смолен. мед. альм. – 2018. – № 4. – С. 195–197. [Simanenkova AV, Makarova MN, Vasina LV, Vlasov TD. Contribution of endothelial dysfunction to central nervous system damage in type 2 diabetes mellitus. *Smolensk Medical Almona.* 2018;(4):195–197. (In Russ.)].
49. Atehortúa L, Rojas M, Vásquez GM, Castaño D. Endothelial Alterations in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: Potential Effect of Monocyte Interaction. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:9680729. Doi: 10.1155/2017/9680729.
48. Nagy G, Koncz A, Telarico T, Fernandez D, Ersek B, Buzás E, Perl A. Central role of nitric oxide in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):210. Doi: 10.1186/ar3045.
51. Liu J, Wang X, Yang X, Yan Q, Wang S, Han W. Investigating the role of angiogenesis in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015;24(6):621–627. Doi: 10.1177/0961203314556293.
53. Bărbulescu AL, Vreju AF, Bugă AM, Sandu RE, Criveanu C, Tudoraşcu DR, Gheonea IA, Ciurea PL. Vascular endothelial growth factor in systemic lupus erythematosus – correlations with disease activity and nailfold capillaroscopy changes. *Rom J Morphol Embryol.* 2015;56(3):1011–1016.
52. Zhou L, Lu G, Shen L, Wang L, Wang M. Serum levels of three angiogenic factors in systemic lupus erythematosus and their clinical significance. *Biomed Res Int.* 2014;2014:627126. Doi: 10.1155/2014/627126.
47. Buie JJ, Renaud LL, Muise-Helmericks R, Oates JC. IFN- α Negatively Regulates the Expression of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Nitric Oxide Production: Implications for Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol.* 2017;199(6):1979–1988. Doi: 10.4049/jimmunol.1600108.
50. Singh S, Wu T, Xie C, Vanarsa K, Han J, Mahajan T, Oei HB, Ahn C, Zhou XJ, Putterman C, Saxena R, Mohan C. Urine VCAM-1 as a marker of renal pathology activity index in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(4):R164. Doi: 10.1186/ar3912.
54. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620–636. Doi: 10.1161/circresaha.115.306301.
55. Liu X, Ma D, Zheng S, Zha K, Feng J, Cai Y, Jiang F, Li J, Fan Z. The roles of nitric oxide and hydrogen sulfide in the anti-atherosclerotic effect of atorvastatin. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015;16(1):22–28. Doi: 10.2459/JCM.0000000000000012.
58. Jönsson Rylander AC, Lindgren A, Deinum J, Bergström GM, Böttcher G, Kalies I, Wåhlander K. Fibrinolysis inhibitors in plaque stability: a morphological association of PAI-1 and TAFI in advanced carotid plaque. *J Thromb Haemost.* 2017;15(4):758–769. Doi: 10.1111/jth.13641.
56. Montoro-García S, Shantsila E, Lip GY. Potential value of targeting von Willebrand factor in atherosclerotic cardiovascular disease. *Expert Opin Ther Targets.* 2014;18(1):43–53. Doi: 10.1517/14728222.2013.840585.

57. Tatsumi K, Mackman N. Tissue Factor and Atherothrombosis. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(6):543–549. Doi: 10.5551/jat.30940.
59. Marzolla V, Armani A, Mammi C, Moss ME, Pagliarini V, Pontecorvo L, Antelmi A, Fabbri A, Rosano G, Jaffe IZ, Caprio M. Essential role of ICAM-1 in aldosterone-induced atherosclerosis. *Int J Cardiol*. 2017;(232):233–242. Doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.013.
60. Ma S, Tian XY, Zhang Y, Mu C, Shen H, Bismuth J, Pownall HJ, Huang Y, Wong WT. E-selectin-targeting delivery of microRNAs by microparticles ameliorates endothelial inflammation and atherosclerosis. *Sci Rep*. 2016;(6):22910. Doi: 10.1038/srep22910.
61. Camaré C, Pucelle M, Nègre-Salvayre A, Salvayre R. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque. *Redox Biol*. 2017;(12):18–34. Doi: 10.1016/j.redox.2017.01.007.
62. Dumanskiy YV, Stoliarova OY, Syniachenko OV, Iegudina ED. Endothelial dysfunction of vessels at lung cancer. *Exp Oncol*. 2015;37(4):277–280. Doi: 10.31768/2312-8852.2015.37(4):277-280.
63. Pacia MZ, Buczek E, Blazejczyk A, Gregorius A, Wietrzyk J, Chlopicki S, Baranska M, Kaczor A. 3D Raman imaging of systemic endothelial dysfunction in the murine model of metastatic breast cancer. *Anal Bioanal Chem*. 2016;408(13):3381–3387. Doi: 10.1007/s00216-016-9436-9.
67. Salimian Rizi B, Achreja A, Nagrath D. Nitric Oxide: The Forgotten Child of Tumor Metabolism. *Trends Cancer*. 2017;3(9):659–672. Doi: 10.1016/j.trecan.2017.07.005.
68. Vaiou M, Pangou E, Liakos P, Sakellaridis N, Vassilopoulos G, Dimas K, Papandreou C. Endothelin-1 (ET-1) induces resistance to bortezomib in human multiple myeloma cells via a pathway involving the ETB receptor and upregulation of proteasomal activity. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(10):2141–2158. Doi: 10.1007/s00432-016-2216-2.
70. O'Sullivan JM, Preston RJS, Robson T, O'Donnell JS. Emerging Roles for von Willebrand Factor in Cancer Cell Biology. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(2):159–166. Doi: 10.1055/s-0037-1607352.
71. Christensen A, Kiss K, Lelkaitis G, Juhl K, Persson M, Charabi BW, Mortensen J, Forman JL, Sørensen AL, Jensen DH, Kjaer A, von Buchwald C. Urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR), tissue factor (TF) and epidermal growth factor receptor (EGFR): tumor expression patterns and prognostic value in oral cancer. *BMC Cancer*. 2017;17(1):572. Doi: 10.1186/s12885-017-3563-3.
72. Liu WJ, Zhou L, Liang ZY, Zhou WX, You L, Zhang TP, Zhao YP. Plasminogen Activator Inhibitor 1 as a Poor Prognostic Indicator in Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(24):2947–2952. Doi: 10.4103/0366-6999.247211.
73. Takayama Y, Hattori N, Hamada H, Masuda T, Omori K, Akita S, Iwamoto H, Fujitaka K, Kohno N. Inhibition of PAI-1 Limits Tumor Angiogenesis Regardless of Angiogenic Stimuli in Malignant Pleural Mesothelioma. *Cancer Res*. 2016;76(11):3285–3294. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1796.
74. Kim KJ, Kwon SH, Yun JH, Jeong HS, Kim HR, Lee EH, Ye SK, Cho CH. STAT3 activation in endothelial cells is important for tumor metastasis via increased cell adhesion molecule expression. *Oncogene*. 2017;36(39):5445–5459. Doi: 10.1038/onc.2017.148.
75. Abraham V, Cao G, Parambath A, Lawal F, Handumrongkul C, Debs R, DeLisser HM. Involvement of TIMP-1 in PECAM-1-mediated tumor dissemination. *Int J Oncol*. 2018;53(2):488–502. Doi: 10.3892/ijo.2018.4422.
76. Zhang X, Liu C, Hu F, Zhang Y, Wang J, Gao Y, Jiang Y, Zhang Y, Lan X. PET Imaging of VCAM-1 Expression and Monitoring Therapy Response in Tumor with a ⁶⁸Ga-Labeled Single Chain Variable Fragment. *Mol Pharm*. 2018;15(2):609–618. Doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00961.
69. Siveen KS, Prabhu K, Krishnankutty R, Kuttikrishnan S, Tsakou M, Alali FQ, Dermime S, Mohammad RM, Uddin S. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Signaling in Tumor Vascularization: Potential and Challenges. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(4):339–351. Doi: 10.2174/1570161115666170105124038.
64. Iyer AK, Ramesh V, Castro CA, Kaushik V, Kulkarini YM, Wright CA, Venkatadri R, Rojanasakul Y, Azad N. Nitric oxide mediates bleomycin-induced angiogenesis and pulmonary fibrosis via regulation of VEGF. *J Cell Biochem*. 2015;116(11):2484–2493. Doi: 10.1002/jcb.25192.
65. Манухина Е. Б., Малышев И. Ю. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2003. – Т. 2, № 2. – С. 5–17. [Manukhina EB, Malyshev I.Yu. The role of nitric oxide in the development and prevention of endothelial dysfunction. Bulletin of Vitebsk State Medical University. 2003;2(2):5–17. (In Russ.)].
66. Шабров А. В., Апресян А. Г., Добкес А. Л. и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине // Рациональная фармакотерапия в кардиол. – 2016. – Т. 12, № 6. – С. 733–742. [Shabrov AV, Apresyan AG, Dobkes AL, Ermolov SU, Ermolova TV, Manasyan SG, Serdyukov SV. Current methods of endothelial dysfunction assessment and their possible use in the practical medicine. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(6):733–742. (In Russ.)]. Doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742.
77. Симаненкова А. В., Макарова М. Н., Васина Л. В. и др. Допплерография микроциркуляторного русла как способ оценки эндотелиопротективных свойств лекарственных препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 120–128. [Simanenkova AV, Makarova MN, Vasina LV, Butomo MI, Shlyakhto EV, Vlasov TD. Microcirculatory dopplerography as a method to evaluate drugs endothelial protective properties in type 2 diabetic patients. Regional blood circulation and microcirculation. 2018;17(3):120–128. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-120-128.
78. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции / А. Н. Иванов, А. А. Гречихин, И. А. Норкин, Д. М. Пучиньян // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, № 4 (52). – С. 4–11. [Ivanov AN, Grechikhin AA, Norkin IA, Puchinyan DM. Methods of endothelial dysfunction diagnosis. Regional blood circulation and microcirculation. 2014;13(4(52)):4–11. (In Russ.)].

Информация об авторах

Власов Тимур Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: tvlasov@yandex.ru.

Нестерович Ирина Ивановна – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: nester788@gmail.com.

Шиманьски Даниэль Анджеевич – клинический ординатор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: next184@list.ru.

Authors information

Vlasov Timur D. – Advanced Doctor in Medical Sciences, professor, head of the Department of Pathophysiology with a course of clinical pathophysiology of Pavlov University, e-mail: tvlasov@yandex.ru.

Nesterovich Irina I. – Advanced Doctor in Medical Sciences, professor of the Department of Hospital Therapy with

a course of Allergology and Immunology named after acad. M. V. Chernorutsky with a clinic of Pavlov University, e-mail: nester788@gmail.com.

Shimanski Daniel A. – clinical resident of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after acad. M. V. Chernorutsky with a clinic of Pavlov University, e-mail: next184@list.ru.