

ВАСИНА Л. В.<sup>1,2</sup>, ПЕТРИЩЕВ Н. Н.<sup>1,2</sup>,  
ВЛАСОВ Т. Д.<sup>1,2</sup>

## Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры

<sup>1</sup> Институт экспериментальной медицины Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра

197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

e-mail: lubov.vasina@gmail.com

### Реферат

В настоящее время дисфункция эндотелия рассматривается как универсальное неспецифическое звено в патогенезе многих заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистой системы. Данный обзор посвящен обсуждению основных функций эндотелия и механизмов их реализации. Показано, что одной из наиболее ярких отличительных особенностей эндотелиальных клеток является их функциональная гетерогенность, что позволяет выделить несколько типовых форм дисфункции эндотелия (вазомоторную, гемостатическую, адгезионную и ангиогенную). Также в обзоре представлены наиболее перспективные предикторы сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений среди маркеров повреждения эндотелия.

**Ключевые слова:** эндотелий, дисфункция эндотелия, маркеры эндотелиальной дисфункции.

### Введение

Согласно современным представлениям совокупность клеток эндотелия, выстилающих внутреннюю поверхность сосудов, рассматривается как своеобразный аутокринный, паракринный и эндокринный орган, выполняющий многочисленные функции. Эндотелий участвует в регуляции тонуса сосудов, гемостаза, ангиогенеза, иммунного ответа, миграции лейкоцитов через сосудистую стенку, осуществляет барьерную функцию [64, 85].

В 60-х годах XX века австралийский патолог Говард Флори впервые высказал предположение о роли нарушений функции эндотелия в патогенезе атеросклероза, сахарного диабета, артериальной гипертензии и других заболеваний, что созвучно современным представлениям о дисфункции эндотелия как универсального звена в патогенезе многих заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистой системы [50].

В 1998 г., после получения Феридом Мурадом, Робертом Ферчготтом и Луисом Игнаро Нобелевской премии «за открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы», была создана теоретическая основа для нового направления фундаментальных и клинических исследований в области эндотелиологии – изучение роли дисфункции эндотелия (ДЭ) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и поиск способов эффективной ее коррекции.

В различных участках сосудистой системы эндотелиоциты находятся в неодинаковых условиях гемодинамики, вследствие чего отличаются по форме, размерам, ориентации относительно оси сосуда и т.д. [23].

Выделяют пять специализированных форм эндотелиоцитов: соматический, фенестрированный, синусоидного типа, решетчатый, высокий эндотелий посткапиллярных венул [51].

Формирование фенотипа эндотелия помимо генетического фактора происходит под влиянием гемодинамических факторов, а также микроокружения и взаимодействия с другими клетками.

В научной литературе описывают не менее двух десятков (известных только на сегодняшний день) биологически активных веществ, обеспечивающих выполнение соответствующих функций эндотелия (табл.1).

Основными факторами, в том числе влияющими на функциональную активность эндотелия, являются гемодинамические факторы (скорость сдвига, давление), газовый состав крови, гормоны и медиаторы — катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, ангиотензин II и др, тромбин, цитокины, липопротеины, эндотоксины.

Выделяют две стадии активации эндотелиальных клеток (ЭК) [28, 29, 30]. Первая стадия («активация I типа») ЭК развивается быстро, не требует синтеза белка de novo и активации соответствующих генов. Последовательность событий включает сокращение ЭК, при этом увеличиваются межэндотелиальные щели и экзоцитоз телец Вайбеля-Паладе с последующей поверхностной экспрессией Р-селектина и выбросом фактора Виллебранда и тканевого активатора плазминогена в плазму. Затем запускается вторая стадия – «активация II типа» ЭК, замедленная реакция, которая зависит от активации генов транскрипции и синтеза белков [41, 42, 53].

Основные функции эндотелия и механизмы их реализации

Таблица 1

Функции эндотелия	Основные механизмы
Вазомоторная	Вазоконстрикторы: эндотелин-1 (ET-1), тромбоксан A2, 20-HETE (20 – гидроксикозотетраеновая кислота), ангиотензин II; Вазодилататоры: оксид азота (NO), простациклин (PGI2), эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF), натрийуретические пептиды (BNP, C-type NP), аденомедуллин
Гемостатическая	Тромборезистентность сосудистой стенки: NO, PGI2, простагландин E2, тромбомодулин (ТМ), ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), тканевой активатор плазминогена (t-PA), урокиназа, рецепторы для плазминогена и урокиназы, антитромбин III, рецепторы для протеина С, протеин S, аннексин A5. Тромбогенность сосудистой стенки: фактор Виллебранда (vWF), тканевой фактор (TF), ингибиторы активатора плазминогена (PAI-1 и PAI-2)
Адгезионная	Адгезивные молекулы суперсемейства иммуноглобулинов (ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule, CD54a), ICAM-2 (CD102), PECAM-1 (Platelet/endothelial cell adhesion molecule, CD31), VCAM-1 (Vascular cellular adhesion molecule, CD106)), Селектины (Е-селектин, Р-селектин)
Ангиогенная	Фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), трансформирующий фактор роста (TGF-β) и др.

ЭК экспрессируют на своей поверхности Е-селектин, синтезируют цитокины интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP 1), а также фактор активации тромбоцитов (PAF) [78, 79]. Считается, что в норме устранение стимулов активации ЭК (например, понижение холестерина или удаление эндотоксинов бактерий) способствует постепенному восстановлению эндотелия [33, 36]. При длительной стимуляции ЭК происходят рецепторные, биохимические и микроструктурные изменения, приводящие к нарушению реактивности, истощению, структурным перестройкам и необратимому повреждению ЭК [49].

Таким образом, хроническая активация эндотелия может приводить к формированию «порочного круга» и развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД). Эндотелиальная дисфункция описывается как своеобразная «триада зла»:

— смещение равновесия регуляторов-антагонистов;

— нарушение реципрокных взаимодействий в системах с обратной связью;

— образование метаболических и регуляторных «порочных кругов», изменяющих функциональное состояние эндотелиальных клеток, что приводит к нарушению функции тканей и органов [21].

В настоящее время дисфункция эндотелия рассматривается как универсальное неспецифическое звено в патогенезе многих заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистой системы [82].

Вместе с тем, проявления дисфункции эндотелия, направленность и выраженность изменений в образовании отдельных эндотелиальных факторов при различных заболеваниях отличаются. Это обусловлено гетерогенностью эндотелия и зависит от структуры, биохимической организации и функции органа [24, 51].

Исходя из основных функций эндотелия можно выделить типовые формы дисфункции эндотелия, в том числе:

вазомоторную — нарушение образования вазоактивных веществ;

гемостатическую — изменение образования тромбогенных и атромбогенных эндотелиальных факторов;

адгезионную — гипер- или гипоксепрессия эндотелиальных молекул адгезии;

ангиогенную — избыточное образование ангиогенных факторов, изменение чувствительности ЭК к ангиогенным факторам [14].

*Маркеры нарушений вазомоторной функции эндотелия*  
Оценка вазомоторной функции эндотелия включает в себя, главным образом, определение содержания в крови продуцируемых им вазоактивных веществ (NO и эндотелина - 1, простациклина и тромбоксана A2), либо их более стабильных производных.

*Оксид азота (NO)*

В настоящее время NO — это самая изучаемая молекула, нарушение образования и/или биодоступности которой является одним из механизмов развития артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний [12, 47]. Для измерения концентрации NO наиболее приемлемым для клинической практики является метод оценки в сыворотке крови уровня его стабильных метаболитов — нитритов и нитратов по реакции их восстановления в присутствии хлористого ванадия и реакции диазотирования сульфаниламида образующимся нитритом в модификации R.M. Miranda и соавт. (2001), однако определение указанных показателей остаётся трудоёмкой задачей даже для высокоспециализированных лабораторий [71].

Концентрация NO является главным фактором, обуславливающим его биологический эффект. При низких концентрациях (< 1 мкМ) в основном преобладают прямые эффекты NO, направленные на поддержание сердечно-сосудистой системы. При высоких концентрациях (> 1 мкМ) преобладающими становятся не прямые эффекты, обусловленные

## ОБЗОР

его свободно-радикальными свойствами, а также способностью к образованию пероксинитрита [43].

В ряде клинических исследований по изучению уровня NO при артериальной гипертензии (АГ) были получены неоднозначные данные о его участии в патогенезе заболевания и повышенной резистентности сосудов [2, 8, 9]. В работе [9] показано, что уровень NO (его стабильных метаболитов — нитратов и нитритов) существенно повышается у больных с различной тяжестью АГ. При этом у больных АГ с низким уровнем NO в сыворотке крови в несколько раз чаще, чем у больных с высокими уровнями NO, заболевание сочетается с мерцательной аритмией и стенокардией II - III функционального класса. При высоких уровнях NO у больных с АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца чаще отмечаются признаки сердечной недостаточности и в анамнезе нередко имеется перенесенный ранее инфаркт миокарда.

Необходимо отметить, что определение метаболитов NO отражает активности NO-синтаз, преимущественно эндотелиальной (eNOS) и индуцируемой (iNOS). Причем, активность эндотелиальной NO-синтазы рассматривается как саногенетический механизм, а индуцируемой — как патогенетический механизм.

Кроме того, при оценке эндогенного синтеза NO следует учитывать состав диеты пациентов, поскольку поступающие с пищей нитраты и нитриты могут искажать результат исследования [56]. Таким образом, учитывая сложные реакции системы оксида азота при развитии ЭД, использование биохимических методов для определения концентрации нитритов в сыворотке крови менее информативно по сравнению с функциональными методами оценки вазомоторной функции эндотелия (эта группа методов включает определение эндотелий-зависимой вазодилатации, жесткости сосудистой стенки и распространения пульсовой волны).

### *Эндотелин-1*

Самым сильным вазоконстриктором, образующимся в организме, является эндотелин. В норме эндотелин-1 (ЭТ-1) синтезируется только при стимуляции эндотелия различными факторами, в частности адреналином, тромбином, ангиотензином, вазопрессинном. Эндотелин регулирует две противоположные сосудистые реакции (сокращение и расслабление) за счет действия на разные рецепторы. При воздействии на ETA-рецепторы, расположенных на мышечных клетках сосудов, происходит сокращение сосудов. В то же время, активация ETB-рецепторов эндотелия стимулирует синтез NO [52].

Концентрация ЭТ-1 в крови в норме не превышает 0,1–1,0 ммоль/мл или он может совсем не определяться. В настоящее время ЭТ-1 рассматривают как маркер ЭД при различной сосудистой патологии [17, 35]. Наиболее высокий уровень ЭТ отмечается при мультифокальном атеросклерозе, неспецифическом аортоартериите, облитерирующем тромбангиите, т.е., при заболеваниях, протекающих с повреждением эндотелия [27, 37, 52].

Показано, что уровень ЭТ-1 и его предшественника повышается у больных гипертонической болезнью II – III стадии, особенно сочетающейся с атеросклеротическим поражением артерий, а также у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторные ишемические атаки [70].

По данным ряда исследований, у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) содержание ЭТ-1 служит предиктором годичной летальности, более значимым, чем содержание норадреналина, натрийуретического пептида и показателей эхокардиографии [1].

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях было выявлено повышение уровня ЭТ-1 в плазме крови при хронической сердечной недостаточности (ХСН). На сегодняшний день считается, что определение уровня ЭТ и его предшественника при ХСН является надежным скрининговым тестом для диагностики, стратификации риска развития и прогноза данного заболевания [89, 90].

### *Прочие эндотелиальные маркеры вазомоторной функции эндотелия*

Содержание в крови тромбксана A2 и простаглицлина оценивается на основании уровня их стабильных метаболитов: тромбксана B2, образующегося при неферментативной гидратации тромбксана A2 и 6-keto-PGF1 $\alpha$ , соответственно [6, 7, 20, 44]. Имеются данные, свидетельствующие, что у больных с неосложненным ИМ содержание в плазме крови тромбксана A2, (определенного по уровню тромбксана B2), было выше на 63 %, а содержание Pgl2, (по данным содержания 6-keto-PGF1 $\alpha$ ), ниже на 6,9 % по сравнению с этими показателями в группе контроля [5]. С развитием технологий на сегодняшний день стало возможным и измерение самих ТХА2 и простаглицлина в биологических жидкостях с помощью метода ИФА, однако существуют определенные сложности, связанные со стандартизацией методик и высокой стоимостью анализа.

### *Маркеры нарушений адгезионной функции эндотелия*

Растворимые молекулы адгезии. Взаимодействие лейкоцитов с клетками эндотелия характерно прежде всего для воспаления, в том числе локального в стенке артериальных сосудов, лежащего в основе развития атеросклероза, при реперфузионном повреждении тканей, ремоделировании сосудистой стенки и развитии рестеноза после проведения ангиопластики и в других случаях [38, 58, 73].

В начале 90-х годов для различных молекул клеточной адгезии (МКА) были идентифицированы растворимые, не фиксированные на мембране формы (рМКА), образование которых обусловлено либо протеолитическим отщеплением с поверхности клеток фрагмента мембранной формы МКА (шеддинг), либо в результате синтеза с участием кодирующей мРНК изоформы МКА, не содержащей трансмембранного участка. Образование рМКА обычно ассоциировано с активацией и повреждением эндотелиальных клеток, и, таким образом, их содержание в плазме



крови может отражать функциональное состояние эндотелия и служить дополнительным предиктором тяжести и исходов заболевания [68, 73]. При этом данные об уровне рМКА при ишемической болезни сердца (ИБС) и остром коронарном синдроме (ОКС) противоречивы.

Так, по данным Blankenberg и соавт., при ИБС уровень sVCAM-1 повышается и является маркером фатальных кардиоваскулярных событий в будущем (с 3 кратным увеличением риска) [32]. В то же время Blann и соавт. [34] не подтвердили, что повышенный уровень VCAM-1 у больных с ИБС являлся предиктором неблагоприятного исхода, хотя уровни sVCAM-1, sICAM-1 и sE-селектина были достоверно выше в группах больных с ИБС по сравнению с контролем. В проведенном исследовании - ARIC Study [57] были получены данные, что уровень sVCAM-1 у больных с ИБС, каротидным атеросклерозом и в контроле статистически значимо не отличался между группами. По нашим предыдущим данным, у больных ОКС не выявлено статистически значимых изменений в содержании sVCAM-1 как при наличии сопутствующей гипертонической болезни (ГБ), так и без ГБ [3].

Таким образом, растворимые молекулы адгезии не могут считаться специфичными маркерами эндотелиальной дисфункции при любой сосудистой патологии. Необходимо дальнейшее изучение рМКА с целью поиска наиболее информативных маркеров для выявления адгезионной формы дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях.

#### *Маркеры нарушений гемостатической функции эндотелия*

В настоящее время фактор Виллебранда (vWF) — общепризнанный маркер эндотелиальной дисфункции, который впервые был использован в этом качестве В. Вонс и соавторами (1975) [36]. vWF представляет собой мультимерный гликопротеин с высоким молекулярным весом, который выделяется в кровообращение только активированным эндотелием. Он играет важную роль в роли медиатора адгезии тромбоцитов к поврежденным артериальным стенкам. Доказана роль vWF как маркера эндотелиального повреждения при гипертонической болезни, ИБС, мерцательной аритмии и других заболеваниях [19, 66, 67, 72]. Более того, имеются данные, что высокий уровень в крови vWF и t-PA, вырабатываемых активированным эндотелием, является предиктором смертности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [59]. При этом только увеличение концентрации в крови t-PA служит независимым предиктором развития инфаркта, как при наличии у пациентов факторов риска развития сердечно-сосудистых событий, так и без них [39].

#### *Факторы роста как маркеры нарушений ангиогенной функции эндотелия*

Наиболее изученными представителями группы факторов роста, регулирующих функциональную активность эндотелиоцитов, являются фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), основной фактор роста фибробластов

ВАСИНА Л. В., ПЕТРИШЕВ Н. Н., ВЛАСОВ Т. А. (bFGF) и трансформирующий фактор роста (TGFβ) [26, 60, 80].

Диагностическая значимость VEGF как маркера эндотелиальной дисфункции в настоящее время доказана в кардиологии (атеросклеротическое поражение сосудистой стенки) [83].

Одним из представителей семейства VEGF является плацентарный фактор роста (PLGF). Клиническое значение PLGF у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) обусловлено тем, что в настоящее время этот маркер рассматривают как показатель нестабильного течения атеросклероза, кроме того, более высокие уровни PLGF в плазме крови больных ИБС связаны с неблагоприятным отдаленным прогнозом [22].

Установлено, что повышение уровня bFGF в крови также может служить прогностическим фактором как при онкологических заболеваниях (многих солидных опухолях, лимфомах и др.), так и в кардиологии, в частности, для оценки риска рестеноза коронарных артерий после их стентирования [75, 93].

Показано, что основные эффекты TGFβ при атеросклерозе связаны с усилением хемотаксической активности моноцитов, стимуляции синтеза белков экстрацеллюлярного матрикса, модуляции протеолитической и миграционной активности клеток, а также ингибированием пролиферации и поддержанием дифференцированного состояния клеток [60].

В работе Малинина В.В. и соавт. [11] показано, что ЭК аорты человека с нормальным и атерогенным фенотипом по-разному экспрессируют ICAM-1, E-селектин, bFGF и TGFβ: экспрессия этих маркеров в культуре ЭК, полученных из аорты эмбриона человека 21 нед. гестации, была в 2–8 раз выше, чем соответствующие показатели для ЭК, полученных от пациентов с атеросклерозом. Можно предположить, что на молекулярном уровне функциональная активность эндотелиоцитов при развитии атеросклероза значительно снижается, что выражается в снижении экспрессии ряда маркеров адгезии и клеточного роста ICAM-1, E-селектина, bFGF, TGFβ. При этом экспрессия фактора роста PDGF в нормальных и пораженных атеросклерозом эндотелиоцитах достоверно не различалась.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что патогенетически значимый дисбаланс ростовых факторов, регулирующих процесс пролиферации и ангиогенеза, проявляется главным образом на локальном уровне. На этом фоне наиболее неблагоприятное прогностическое значение имеет гиперпродукция ангиогенных ростовых факторов.

#### *Циркулирующие эндотелиальные клетки — показатели эндотелиальной дисфункции*

Представление о том, что эндотелиальная функция отражает равновесие системы между повреждением и восстановлением, привело к появлению нового метода оценки функции эндотелия — определения количества циркулирующих в крови зрелых эндотелиальных клеток (ЦЭК) и предшественников эндотелиальных клеток (ПЭК). Эти клетки отличаются не только функционально, они имеют разный раз-

## ОБЗОР

мер и поверхностные маркеры [54, 55]. Показано, что степень эндотелиального повреждения коррелирует с увеличением количества ЦЭК в периферическом кровообращении [46].

Quilici J. и соавт. [81] было установлено, что у больных при остром коронарном синдроме (ОКС) без подъёма ST с нормальным уровнем тропонина I (TnT I) отмечалось увеличение количества циркулирующих эндотелиоцитов ( $> 3$  клеток/мкл) в первые 3 часа после начального ишемического эпизода. Период обнаружения этих клеток совпадает с «зоной сумерек», когда врач ещё не имеет клинически значимых результатов для принятия какого-либо решения в отношении больного, поскольку ЭКГ соответствует норме и биохимические маркеры изменены незначительно.

Через 4 и 8 часов после болевого приступа целесообразно одновременное определение количества ЦЭК и TnT I у данной группы больных, поскольку сочетание этих маркеров позволяет повысить эффективность диагностики ОКС без подъёма ST [81].

Учитывая современное представление о патогенезе ОКС, повышение числа ЦЭК можно рассматривать как маркер эндотелиального повреждения, связанного с разрушением бляшки или её эрозией.

Наиболее удобным для использования в клинической практике является определение количества ЦЭК по методике J. Hladovcs в модификации Н.Н. Петрищева и соавт. [13]. Данный метод позволяет оценить зависимость количественного показателя ЦЭК от других факторов (продукции цитокинов, адгезивных молекул, вазоконстрикторов), что дает возможность расширить представление о механизмах повреждения сосудистого эндотелия.

Определение количества и оценка функциональных характеристик ПЭК отражают эндогенный репарационный потенциал [92]. Циркулирующие ПЭК характеризуются коэкспрессией поверхностных маркеров гематопозитических прогениторных клеток, таких как CD34, AC133, Flk-1 и др. Было показано, что при сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарном диабете и старении уменьшается количество циркулирующих ПЭК [16, 77].

У больных с ОКС, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, для терапевтической реэндотелизации используют стенты с покрытием антителами к CD34 для захвата циркулирующих в периферической крови ПЭК [62].

В настоящее время для подсчета ЦЭК, ПЭК и эндотелиальных микрочастиц широко используется метод проточной цитометрии [63]. Иногда использование различных видов антител позволяет не только установить клеточную принадлежность, но и источник поступления циркулирующих эндотелиоцитов в кровоток благодаря гетерогенности конститутивных и индуцируемых молекул, присущих эндотелию мелких и крупных сосудов определенных органов.

Таким образом, количественные и качественные показатели циркулирующих клеток-предшественников эндотелиоцитов и зрелых эндотелиальных клеток, могут рассматриваться как специфические и независимые маркеры дисфункции эндотелия, а так-

же являться предикторами как атеросклеротического поражения сосудов, так и способности эндотелия к регенерации. Изучение количества циркулирующих эндотелиоцитов при различных сердечно-сосудистых заболеваниях началось относительно недавно, поэтому их клиническая и диагностическая значимость нуждается в дальнейших исследованиях.

### *Эндотелиальные микрочастицы*

В процессе эндотелиальной активации в периферический кровоток выделяются эндотелиальные микрочастицы, представляющие собой везикулы, сформированные из клеточной оболочки ЭК. Рядом авторов показано, что увеличение циркулирующих микрочастиц связано либо с эндотелиальной активацией, либо с апоптозом [45, 69]. Микрочастицы содержат цитоплазматические включения, мембранные компоненты (отрицательно заряженные фосфолипиды) и несут на своей поверхности антигенные детерминанты, соответствующие материнской клетке. Морфологически микрочастицы отличаются от «апоптотических телец» меньшим размером и отсутствием ядерных кислот. Кроме того, «апоптотические тельца» образуются в терминальной стадии апоптоза, в то время как выброс микрочастиц эндотелиальными клетками происходит во время обратимой стадии апоптоза, то есть ещё до начала фрагментации ДНК. Показано, что микрочастицы несут на своей поверхности молекулы адгезии — Е-селектин, ICAM-1, PECAM-1, а также обладают прокоагулянтной активностью [25].

В настоящее время накоплено достаточное количество данных, доказывающих, что увеличение числа эндотелиальных микрочастиц коррелирует с тяжестью ЭД [69, 88].

Использование морфологических методов диагностики эндотелиальной дисфункции (электронной и фазово-контрастной микроскопии, проточной цитометрии) позволяет не только установить степень повреждения эндотелия, но и оценить его репарационный потенциал.

### *Растворимые компоненты гликокаликса как маркеры эндотелиальной дисфункции*

Эндотелиальный гликокаликс (ЭГ), располагающийся на границе взаимодействия кровотока и эндотелия, а также выполняющий ряд важнейших функций в физиологических и патологических условиях, может претендовать на роль потенциального маркера для стратификации сердечно-сосудистых рисков (ССР) и верификации патологических изменений сосудистого русла. В настоящее время установлено, что ЭГ является высокоорганизованной пространственной полианионной сетью с суммарным отрицательным зарядом, основными компонентами которого являются протеоглики, мембранные гликопротеины, глюкозаминогликаны и ассоциированные с ними белки плазмы [10, 48, 87]. Толщина данного слоя составляет несколько мкм и зависит от величины напряжения сдвига. Наиболее наглядно это было продемонстрировано в работах [87] и [91], показавших, что чем выше величина напряжения

сдвига, действующая на стенку сосуда, тем толще гликокаликс. Именно с истонченной структурой гликокаликса связывают многие патологические процессы в организме, например такие, как отек легких [40] и развитие атеросклероза [65, 84].

Известно, что риск смерти от ССЗ вследствие ускоренного развития атеросклероза, повышенной жесткости артерий и дисфункции эндотелия увеличивается при хронической болезни почек. Vlahu и соавт. в своем исследовании показали, что у пациентов, находящихся на диализе, отмечается нарушение барьерных свойств ЭГ с ростом величины параметра пограничной области перфузии эндотелиального гликокаликса (ПОП ЭГ), повышение в сыворотке крови уровня структурных компонентов ЭГ (гиалуроновая кислота, синдекан-1) и активности гиалуронидазы [86]. Radberg и соавт. также подтвердили, что хроническая болезнь почек связана с повреждением ЭГ, выражающимся в уменьшении толщины ЭГ и в повышении в крови уровня продуктов распада ЭГ [76]. Интересные данные были получены Neves и соавт., изучавшими гликокаликс по плазменному уровню синдекана-1 у пациентов с острой декомпенсацией сердечной деятельности. Было выявлено, что у пациентов с повышенной концентрацией синдекана-1 отмечалось достоверно более частое развитие острой почечной недостаточности и госпитальной летальности. В проспективной части данного исследования отмечалось сохранение сильной связи между концентрацией синдекана-1 и уровнем смертности в послегоспитальном периоде [74].

### Заключение

Несмотря на многочисленные исследования последних лет, механизмы развития ЭД до сих пор до конца не выяснены. Считается, что она имеет комплексную природу, так как очень многие биохимические факторы оказывают влияние на функциональную активность эндотелия.

Основным недостатком изучения состояния эндотелия является отсутствие четких диагностических критериев (биохимических, инструментальных). В качестве косвенного метода оценки состояния сосудистой стенки может служить исследование содержания в крови веществ, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с выраженностью ЭД. К таким факторам относятся, например, холестерин, гомоцистеин, СРБ, липопротеин (а), антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности, цитокины и др. [4]. Так, ряд исследователей независимым фактором риска развития атеросклероза, тромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний считают повышение уровня гомоцистеина в крови [18, 31]. Также определение плазменной концентрации СРБ может использоваться в качестве дополнительной оценки степени риска сердечно-сосудистых заболеваний [61]. Эти показатели коррелируют с уровнем дисфункции эндотелия [15]. В связи с общедоступностью методик определения содержания гомоцистеина и СРБ, их уровни можно использовать для косвенной оценки функции эндотелия, что часто используется в клинической практике.

Профилактическая направленность современной медицины делает актуальным поиск не только маркеров уже случившегося сердечно-сосудистого осложнения, облегчающих и ускоряющих диагностику, но также и способов предсказания его развития в будущем как у здоровых людей, так и у больных ИБС. Таким образом, поиск наиболее перспективных предикторов сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений среди маркеров повреждения эндотелия представляет большой научный интерес, поскольку эти исследования дают важную информацию относительно механизмов и тяжести ЭД, а также стратификации рисков сердечно-сосудистых заболеваний.

Профилактическая направленность современной медицины делает актуальным поиск не только маркеров уже случившегося сердечно-сосудистого осложнения, облегчающих и ускоряющих диагностику, но также и способов предсказания его развития в будущем как у здоровых людей, так и у больных ИБС.

Таким образом, поиск наиболее перспективных предикторов сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений среди маркеров повреждения эндотелия представляет большой научный интерес, поскольку эти исследования дают важную информацию относительно механизмов и тяжести ЭД, а также стратификации рисков сердечно-сосудистых заболеваний.

### Литература

1. Алмазов В. А., Беркович О. А., Ситникова М. Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни в разном возрасте // *Кардиология*. 2001. № 5. С. 26–29.
2. Бувальцев В. И., Машина С. Ю., Покидышев Д. А. и др. Роль коррекции метаболизма оксида азота в организме при профилактике гипертонического ремоделирования сердечно-сосудистой системы // *Росс. кард. журн.* 2002. №5. С. 74–81.
3. Васина Л. В. Клеточные и гуморальные маркеры апоптоза при остром коронарном синдроме в сочетании с гипертонической болезнью // *Артериальная гипертензия*. 2008. Т. 14. №4. С. 332–5.
4. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции / Под ред. Н. Н. Петрищева. СПб.: НИЦ ВМА, 2007. – 296с.
5. Князькова И. И., Цыганков А. М., Далашзаде С. Р. Влияние каптоприла на изменение эндотелиальных факторов у больных с острым инфарктом миокарда // *Украинский кардиологический журнал*. 2004. №7. С. 34–38.
6. Комилова М. С., Пахомова Ж. Е. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода // *Росс. вестн. акуш-гинекол.* 2015. Т. 15. №1. С. 18–23.
7. Крукиер И. И. Плацентарная продукция проста-

циклинов и тромбоксанов в динамике физиологической и осложненной беременности // *Росс. вестн. акуш-гинекол.* 2008. Т. 8. № 3. С. 9–11.

8. Люсов В. А., Метельская В. А., Оганов Р. Г. и др. Суточная продукция NO у больных артериальной гипертензией II стадии // *Рос. кард. журн.* 2001. №6. С. 34–37.

9. Люсов В. А., Метельская В. А., Оганов Р. Г. и др. Уровень оксида азота в сыворотке периферической крови больных с различной тяжестью артериальной гипертензии // *Кардиология*. 2011. №12. С. 23–28.

10. Максименко А. В., Турашев А. Д. Эндотелиальный гликокаликс системы кровообращения. I. Обнаружение, компоненты, структурная организация // *Биоорганическая химия*. 2014. Т. 40. №2. С. 131–41.

11. Малинин В. В., Дурнова А. О., Полякова В. О. Факторы роста и молекулы адгезии эндотелия сосудов как молекулярные мишени для создания пептидных лекарственных препаратов против атеросклероза // *Молекулярная медицина*. 2013. №3. С. 53–55.

12. Марков Х. М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза // *Кардиология*. 2009. №11. С. 64–74.

13. Петрищев Н. Н., Беркович О. А., Власов Т. Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамиро-



## ОБЗОР

ванных эндотелиальных клеток в крови // *Клин. лаборат. диагностика*. 2001. №1. С. 50–52.

14. Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Власов Т.Д. и др. Типовые формы дисфункции эндотелия // *Клинико-лабораторный консилуим*. 2007. №18. С. 31–35.

15. Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Сапегин А.А. и др. Диагностическая значимость определения содержания факторов повреждения эндотелия для оценки выраженности эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме // *Клиническая больница*. 2015. Т. 1. №11. С. 41–45.

16. Руда М.М., Арефьева Т.И., Соколова А.В. и др. Циркулирующие предшественники эндотелиальных клеток при нарушенном углеводном обмене у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология*. 2010. №1. С. 13–20.

17. Рябченко А.Ю., Долгов А.М., Денисов Е.Н. и др. Роль оксида азота и эндотелина-1 в развитии ишемических нарушений мозгового кровообращения // *Неврологический вестник*. 2014. №1. С. 34–37.

18. Скворцов Ю. И., Королькова А. С. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011. Т. 7. №3. С. 619–24.

19. Соколов Е.И., Гришина Т.И., Штин С.Р. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца // *Кардиология*. 2013. №3. С. 25–30.

20. Соколов Е.И., Манухин И. Б., Мочалов А. А., Невзоров О. Б. Нарушение в системе гемостаза и его коррекция у беременных с метаболическим синдромом // *Лечащий врач*. 2011. № 3. С. 43–47.

21. Чернеховская Н.Е., Шишло В.К., Поваляев А.В., Шевхужев З.А. Коррекция микроциркуляции в клинической практике: монография. Москва: Бином, 2013. 208 с.

22. Шевченко А.О., Шевченко О.П., Эль-Бустани С., Князев А.Н. Маркер неоартериогенеза PLGF коррелирует с толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии и отдаленным прогнозом у больных ИБС // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007. Т. 6. №5. С. 340–1.

23. Aird W. C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms // *Circ Res*. 2007. Vol. 100 (2). P. 158–73. DOI: 10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a

24. Aird WC. Discovery of the cardiovascular system: from Galen to William Harvey. *J Thromb Haemost*. 2011; Vol. 9 (Suppl 1): P.118–29. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04312.x

25. Alegret J.M., Martínez-Micaelo N., Aragonès G., Beltrán-Debón R. Circulating endothelial microparticles are elevated in bicuspid aortic valve disease and related to aortic dilation // *Int. J. Cardiol*. 2016. Vol. 15. № 217. P. 35–41. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.184

26. Andrae J., Gallini R., Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine // *Genes Dev*. 2008. Vol. 22. №10. P. 1276 – 1312. DOI: 10.1101/gad.1653708

27. Anggrahini D. W., Emoto N., Nakayama K. et al. Vascular endothelial cell-derived endothelin-1 mediates vascular inflammation and neointima formation following blood flow cessation // *Cardiovasc. Res*. 2009. Vol. 82. P. 143–151. DOI: 10.1093/cvr/cvp026

28. Bach F. H., Hancock W. W., Ferran C. Protective genes expressed in endothelial cells: a regulatory response to injury // *Immunol. Today*. 1997. Vol.18. P. 483–86. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-5699\(97\)01129-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-5699(97)01129-8)

29. Bach F. H., Robson S. C., Ferran C. et al. Endothelial cell activation and thromboregulation during xenograft rejection // *Immunol. Rev*. 1994. Vol. 141. P. 5–30. DOI:

10.1111/j.1600-065X.1994.tb00870.xView

30. Ballermann B. J. Endothelial cell activation // *Kidney Int*. 1998. Vol. 53. P. 1810–26. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1998.00943.x

31. Bamashmoos S.A., Al-Nuzaily M.A., Al-Meer A.M., Ali F.H. Relationship between total homocysteine, total cholesterol and creatinine levels in overt hypothyroid patients // *Springerplus*. 2013. Vol. 2. P.423. doi: 10.1186/2193-1801-2-423.

32. Blankenberg S., Rupprecht H.J., Bickel C. et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease // *Circulation*. 2001. Vol. 104. P.1336–41. <https://doi.org/10.1161/hc3701.095949>

33. Blann A. D. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2000. Vol. 11. №7. P. 623–30.

34. Blann A.D., Lip G.Y. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease and its risk factors - what can soluble levels tell us? // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2000. Vol. 85. №5. P. 1745–7. DOI: 10.1210/jcem.85.5.6594

35. Boffa G. M., Zaninotto M., Bacchiega E. et al. Correlations between clinical presentation, brain natriuretic peptide, big-endothelin, tumor necrosis factor-alpha and cardiac troponins in heart failure patients // *Ital. Heart J*. 2005. Vol. 6. №2. P. 125–32.

36. Boneu B., Abbal M., Plante J., Bierme R. Factor VIII complex and endothelial damage // *Lancet*. 1975. Vol.1. № 7922. P. 1430. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(75\)92650-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(75)92650-1)

37. Bras-Silva C., Leite-Moreira A. F. Myocardial effects of endothelin-1 // *Pev. Port. Cardiol*. 2008. Vol. 27. P. 925–51.

38. Cipollone F., Marini M., Fazia M. et al. Elevated circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after coronary angioplasty // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2001. Vol.21. P.327–34. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.21.3.327>

39. Collet J., Montalescot G., Vicaud E. et al. Acute release of plasminogen activator inhibitor-1 in ST-segment elevation myocardial infarction predicts mortality // *Circulation*. 2003. Vol. 108. P. 391–94. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000083471.33820.3C>

40. Collins S.R., Blank R.S., Deatherage L.S. The endothelial glycocalyx: emerging concepts in pulmonary edema and acute lung injury // *Anesth. Analg*. 2013. V.117. P.664–74. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182975b85

41. Cotran R. S. New roles for the endothelium in inflammation and immunity // *Am. J. Pathol*. 1987. Vol. 129. P. 407–13.

42. Cotran R. S., Gimbrone M. A., Bevilacqua M. P., et al. Induction and detection of a human endothelial activation antigen in vivo // *J. Exp. Med*. 1986. Vol.164. P. 661–66. DOI: 10.1084/jem.164.2.661

43. Davis K.L., Martin E., Turko I.V., Murad F. Novel effects of nitric oxide // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2001. Vol. 41. P. 203–36. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.41.1.203

44. De La Cruz J.P., Villalobos M.A., Escalante R. et al. Effects of the selective inhibition of platelet thromboxane synthesis on the platelet-subendothelium interaction // *Br. J. Pharmacol*. 2002. Vol. 137. P. 1082–88. doi: 10.1038/sj.bjpp.0704963

45. Dignat-George F., Boulanger C.M. The many faces of endothelial microparticles // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2011. Vol. 31. P. 27–33. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.218123

46. Dignat-George F., Sampol J., Lip G.Y., Blann A.D. Circulating endothelial cells: realities and promises in vascular disorders // *Pathophysiol. Haemost. Thromb*. 2004. Vol. 33. P. 495–99. DOI: 83851

47. Durand M.J., Gutterman D.D. Diversity in

mechanisms of endothelium-dependent vasodilation in health and disease // *Microcirculation*. 2013. Vol. 20. №3. P. 239-47. DOI: 10.1111/micc.12040

48. Ebong E. E., Macaluso F. P., Spray D. C., Tarbell J. M. Imaging the endothelial glycocalyx in vitro by rapid freezing/freeze substitution transmission electron microscopy // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011. Vol. 31. №8. P.1908-15. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.225268

49. Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. № 8. P. 1983–92. DOI: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA

50. Florey H.W. The endothelial cell // *Br. Med. J.* 1966. Vol. 2. № 5512. P. 487-90.

51. Garlanda C., Dejana E. Heterogeneity of endothelial cells. Specific markers // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997. Vol. 17. № 7. P.1193-202. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.17.7.1193>

52. George E.M., Granger J.P. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia // *Am. J. Hypertens.* 2011. Vol. 24. № 29. P. 964-9. DOI: 10.1038/ajh.2011.99

53. Goepfert C., Imai M., Brouard S. et al. CD39 modulates endothelial cell activation and apoptosis // *Mol. Med.* 2000. Vol. 6. №7. P. 591–603.

54. Goon P.K., Boos C.J., Lip G.Y. Circulating endothelial cells: markers of vascular dysfunction // *Clin. Lab.* 2005. Vol. 51. P.531–8.

55. Goon P.K., Lip G.Y., Boos C.J. Circulating endothelial cells, endothelial progenitor cells, and endothelial microparticles in cancer // *Neoplasia*. 2006. Vol. 8. P. 79–88. DOI: 10.1593/neo.05592

56. Granger D.L., Anstey N.M., Miller W.C., Weinberg J.B. Measuring nitric oxide production in human clinical studies // *Methods Enzymol.* 1999. Vol. 301. P. 49–61. [http://dx.doi.org/10.1016/S0076-6879\(99\)01068-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0076-6879(99)01068-X)

57. Hwang S.-J., Ballantyne S.M., Sharrett R. et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Circulation*. 1997. Vol. 96. P.4219-25. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.12.4219>

58. Ikeda H., Nakayama H., Oda T. et al. Neutrophil activation after percutaneous transluminal coronary angioplasty // *Am. Heart J.* 1994. Vol.128. P.1091-8.

59. Jansson, J., Nilsson T., Johnson O. Von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death // *Br. Heart J.* 1991. Vol. 66. P. 351–5.

60. Kalinina N., Agrotis A., Antropova Y. Smad expression in human atherosclerotic lesions: evidence for impaired TGF-beta/ Smad signaling in smooth muscle cells of fibrofatty lesions // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. № 8. P. 1391–6. DOI: 10.1161/01.ATV.0000133605.89421.79

61. Katrinchak C., Fritz K. Clinical implications of C-reactive protein as a predictor of vascular risk // *J. Am. Acad. Nurse Pract.* 2007. Vol. 19. №7. P. 335–40. DOI: 10.1111/j.1745-7599.2007.00234.x

62. Kawamoto A., Asahara T. Role of progenitor endothelial cells in cardiovascular disease and upcoming therapies // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2007. Vol.70 (4). P. 477-84. DOI: 10.1002/ccd.21292

63. Khan S. S., Solomon M. A., McCoy J. P. Detection of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells by flow cytometry // *J. Cytometry. B. Clin. Cytom.* 2005. Vol. 64. № 1. P.1–8. DOI: 10.1002/cyto.b.20040

64. Kitchens C.S., Konkle B.A., Kessler C.M. Consultative hemostasis and thrombosis, 3rd ed. Philadelphia.: Elsevier/ Saunders, 2013. 840 p.

65. Koo A., Dewey CF Jr., García-Cardena G. Hemodynamic shear stress characteristic of atherosclerosis

ВАСИНА Л. В., ПЕТРИШЕВ Н. Н., ВЛАСОВ Т. А.

– resistant regions promotes glycocalyx formation in cultured endothelial cells // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2013. Vol. 304. №2. P.137-46. doi: 10.1152/ajpcell.00187.2012

66. Lip G.Y.H., Lowe G.D.O., Metcalfe M.J. et al. Effects of warfarin therapy on plasma fibrinogen, von Willebrand factor and fibrin D-dimer in left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease with and without aneurysms // *Amer. J. Cardiol.* 1995. Vol. 76. P. 453-8.

67. Lip G.Y.H., Lowe G.D.O., Rumley A., Dunn F.G. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin therapy // *Br. Heart J.* 1995. Vol. 73. №6. P. 527-33.

68. Malik I.S., Hascard D.O. Soluble adhesion molecules in ischaemic heart disease // *Eur. Heart J.* 1999. Vol. 20. № 14. P.990-1. DOI: 10.1053/euhj.1999.1576

69. Martínez M.C., Tesse A., Zobairi F., Andriantsitohaina R. Shed membrane microparticles from circulating and vascular cells in regulating vascular function // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005. Vol. 288. №3. P.1004– 9. DOI: 10.1152/ajpheart.00842.2004

70. Masaoka H. Suzuki R., Hirata Y. et al. Raised plasma endothelin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage // *Lancet*. 1989. Vol. 2. P. 1402. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)92019-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)92019-9)

71. Miranda K.M., Espey M.G., Wink D. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite // *Nitric Oxide*. 2001. Vol.5. № 1. P. 62-71. DOI: 10.1006/niox.2000.0319

72. Montoro-García S., Shantsila E., Lip G.Y.H. Potential value of targeting von Willebrand factor in atherosclerotic cardiovascular disease // *Expert Opin. Ther. Targets*. 2014. Vol. 18. № 1. P. 43-53. DOI: 10.1517/14728222.2013.840585

73. Morisaki N., Saito I., Tamura K. et al. New indices of ischemic heart disease and aging: studies on the serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in patients with hypercholesterolemia and ischemic heart disease // *Atherosclerosis*. 1997. Vol.131. №1. P.43-8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150\(97\)06083-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150(97)06083-8)

74. Neves F.M., Meneses G.C., Sousa N.E. et al. Syndecan-1 in acute decompensated heart failure- association with renal function and mortality // *Circ. J.* 2015. Vol. 79. №7. P. 1511–19. <http://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-1195>

75. Olson N.E., Chao S., Lindner V., Reidy M.A. Intimal smooth muscle cell proliferation after balloon catheter injury: the role of basic fibroblast growth factor // *Am. J. Pathol.* 1992. Vol.140. P.1017- 23.

76. Padberg J.S., Wiesinger A., di Marco G.S. et al. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease // *Atherosclerosis*. 2014. Vol. 234. №2. P. 335–43. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.016.

77. Pizarro S., García-Lucio J., Peinado V. I. et al. Circulating progenitor cells and vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. № 8. e106163. doi: 10.1371/journal.pone.0106163.

78. Pober J. S. Activation and injury of endothelial cells by cytokines // *Pathol. Biol.* 1998. Vol. 46. P. 159–63.

79. Pober J. S., Cotran R. S. Cytokines and endothelial cell biology // *Physiol. Rev.* 1990b. Vol. 70. P. 427–51.

80. Przybylski M. A review of the current research on the role of bFGF and VEGF in angiogenesis // *J. Wound Care*. 2009. Vol. 18. № 12. P. 516–9. DOI: 10.12968/jowc.2009.18.12.45609

81. Quilici J., Banzet N., Paule P. et al. Circulating endothelial cell count as a diagnostic marker for non-ST-elevation acute coronary syndromes // *Circulation*. 2004. Vol. 110. № 12. P. 1586–91. DOI: 10.1161/01.CIR.0000142295.85740.98



## ОБЗОР

82. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J. et al. The vascular endothelium and human diseases // *Int. J. Biol. Sci.* 2013. Vol. 9. №10. P.1057-69. DOI: 10.7150/ijbs.7502
83. Stumpf C., Jukic J., Yilmaz A. et al. Elevated VEGF-plasma levels in young patients with mild essential hypertension // *Eur. J. Clin. Invest.* 2009. Vol.39. №1. P. 31-6. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2008.02056.x
84. van den Berg B.M., Spaan J.A., Rolf T.M., Vink H. Atherogenetic region and diet diminish glycocalyx dimension and increase intima-to-media ratios at murine carotid artery bifurcation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. Vol. 290. № 2. H915-20. DOI: 10.1152/ajpheart.00051.2005
85. Vita J.A., Keaney J.F. Endothelial function // *Circulation.* 2011. Vol. 124. № 25. P. e906-12. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000028581.07992.56>
86. Vlahu C.A., Lemkes B.A., Struijk D.G., et al. Damage of the endothelial glycocalyx in dialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012. Vol. 23. №11. P. 1900-8. DOI: 10.1681/ASN.2011121181
87. Weinbaum S., Tarbell J.M., Damiano E.R. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer // *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2007. Vol. 9. P.121-67. DOI: 10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959
88. Werner N., Wassmann S., Ahlers P. et al. Circulating CD31+/annexin V+ apoptotic microparticles correlate with coronary endothelial function in patients with coronary artery disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. Vol. 26. №1. P. 112-6. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq478>
89. Wie C. M., Lerman A., Rodeheffer R. J. et al. Endothelin in human congestive heart failure // *Circulation.* 1994. Vol. 89. P. 1580-1586. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.4.1580>
90. Willey K.E., Davenport A. P. Nitric oxide-medulation of the endothelin-1 signaling pathway in the human cardiovascular system // *Br. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 132. P. 213-220. doi: 10.1038/sj.bjp.0703834
91. Woolf N. The arterial endothelium. In: Crawford ST, ed. *Pathology of Atherosclerosis*. London, England: Butterworths & Co Ltd, 1982. P. 25-45.
92. Wu H., Chen H., Hu P. C. Circulating endothelial cells and endothelial progenitors as surrogate biomarkers in vascular dysfunction // *Clin. Lab.* 2007. Vol. 53. № 5-6. P. 285-295.
93. Yetgin S., Yenicesu I., Cetin M., Tuncer M. Clinical importance of serum vascular endothelial and basic fibroblast growth factors in children with acute lymphoblastic leukemia // *Leuk. Lymphoma.* 2001. Vol. 42. N. 1-2. P. 83-8. DOI: 10.3109/10428190109097679

UDK [611.018.74-0.72.7]

**Vasina L. V.<sup>1,2</sup>, Petrishchev N. N.<sup>1,2</sup>, Vlasov T. D.<sup>1,2</sup>**

## Markers of endothelial dysfunction

<sup>1</sup>*Federal Almazov North-West Medical Research Centre 197341, 2 Akkuratova Street, St. Petersburg, Russia*

<sup>2</sup>*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University 197022, L'va Tolstogo str. 6/8, Saint Petersburg, Russia e-mail: lubov.vasina@gmail.com*

### Abstract

Endothelial dysfunction is considered as a universal non-specific link in the pathogenesis of many diseases, primarily the cardiovascular system. This review is devoted to the discussion of the main functions of the endothelium and mechanisms for their implementation. One of the most striking features of endothelial cells is their morphological heterogeneity, which allows us to identify several typical forms of endothelial dysfunction (vasomotor, hemostatic, adhesion and angiogenous). Also, the review presents the most promising predictors of cardiovascular diseases and their complications among endothelial damage markers.

**Keywords:** endothelial cells, endothelial dysfunction, markers of endothelial dysfunction.

### References

1. Almazov V. A., Berkovich O. A., Sitnikova M. Yu. et al. Endotelial'naya disfunktsiya u bol'nykh s debyutom ishemicheskoi bolezni v raznom vozraste [Almazov V. A., Berkowitz O. A., Sitnikova M. Yu., et al. Endothelial dysfunction in patients with onset of coronary heart disease in different age] // *Kardiologiya [Cardiology]*. 2001. № 5. P. 26-29. [In Russian].
2. Buval'tsev V.I., Mashina S.Yu., Pokidyshev D.A. et al. Rol' korrektsii metabolizma oksida azota v organizme pri profilaktike gipertonicheskogo remodelirovaniya serdechno-sosudistoi sistemy [Buval'tsev V.I., Machina S.Yu., Pokidyshev D.A. et al. The role of correction of the metabolism of nitric oxide in the body in the prevention of hypertensive remodeling of the cardiovascular system] // *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2002. №5. P. 74 - 81. [In Russian].
3. Vasina L.V. Kletochnye i gumoral'nye markery apoptoza pri ostrom koronarnom sindrome v sochetanii s gipertonicheskoi bolezn'yu [Vasina L.V. Cellular and humoral markers of apoptosis in acute coronary syndrome in the hypertensives] // *Arterial'naya Gipertenziya [Arterial Hypertension]*. 2008. Vol.14. №4. P. 332-5. [In Russian].
4. Disfunktsiya endotelija. Patogeneticheskoe znachenie i metody korrektsii; pod red. N.N. Petrishcheva [Petrishchev N.N., ed. Endothelial dysfunction. Pathogenetic importance and correction methods]. SPb: IITSVMA pub, 2007. [In Russian].

5. Knyaz'kova I.I., Tsygankov A.M., Dadash-zade S.R. Vliyanie kaptoprila na izmenenie endotelial'nykh faktorov u bol'nykh s ostrym infarktom miokarda [Knyazkova I.I., Tsygankov A.I., Dadash-zade S.R. Influence of captopril treatment on endothelial factors in patients with acute myocardial infarction] // *Ukrainskii kardiologicheskii zhurnal [Ukrainian Cardiology Journal]*. 2004. N7. P. 34-38. [In Russian].
6. Komilova M.S., Pakhomova Zh.E. Znachenie endoteliiya v razvitiy oslozhneniiy gestatsionnogo perioda [Komilova M.S., Pakhomova Zh.E. Significance of the endothelium in the development of gestational complications] // *Ross. vestn. akush-ginekolog [Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist]*. 2015. Vol. 15. №1. P.18-23. [In Russian].
7. Krukier I.I. Platsentarnaya produktsiya prostatsiklinov i tromboksanov v dinamike fiziologicheskoi i oslozhnennoi beremennosti [Krukier I.I. Placental production of prostacyclin and thromboxanes in the dynamics of physiological and complicated pregnancy] // *Ross. vestn. akush-ginekolog [Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist]*. 2008. Vol. 8. № 3. C. 9 - 11. [In Russian].
8. Lyusov V.A., Metel'skaya V.A., Oganov R.G. et al. Sutochnaya produktsiya NO u bol'nykh arterial'noi gipertoniei II stadii [Lyusov V.A., Metelskaya V.A., Oganov R.G. Daily production of NO in patients with stage II arterial hypertension] // *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2001. №6. P. 34-37. [In Russian].
9. Lyusov V.A., Metel'skaya V.A., Oganov R.G. et al. Uroven' oksida azota v syvorotke perifericheskoi krovi bol'nykh s razlichnoi tyazhest'yu arterial'noi gipertenzii [Lyusov V.A., Metelskaya V.A., Oganov R.G. et al. The level of nitric oxide in the serum of peripheral blood of patients with different severity of arterial hypertension] // *Kardiologiya [Cardiology]*. 2011. №12. P.23-28. [In Russian].
10. Maksimenko A.V., Turashev A.D. Endotelial'nyi glikokaliks sistemy krovoobrashcheniya. I. Obnaruzhenie, komponenty, strukturnaya organizatsiya [Maksimenko A. V., Turashev A. D. Endothelial glycocalyx of blood circulation. I. Finding, components, structure organization] // *Bioorganicheskaya khimiya [Bioorganic chemistry]*. 2014. Vol. 40. №2. P.131-41. [In Russian].
11. Malinin V.V., Durnova A.O., Polyakova V.O. Faktory rosta i molekuly adgezii endoteliiya sosudov kak molekulyarnye misteni dlya sozdaniya peptidnykh lekarstvennykh preparatov protiv ateroskleroza [Malinin V.V., Durnova A.O., Polyakova V.O. The growth factors and adhesion molecules of vessel endothelium as targets for creation of peptide drugs against atherosclerosis] // *Molekulyarnaya meditsina [Molecular medicine]*. 2013. №3. P. 53-55. [In Russian].
12. Markov Kh.M. Oksid azota i ateroskleroz. Oksid azota, disfunktsiya sosudistogo endoteliiya i patogeneza ateroskleroza [Markov H.M. Nitric oxide and atherosclerosis. Nitric oxide, dysfunction of vascular endothelium and the pathogenesis of atherosclerosis] // *Kardiologiya [Cardiology]*. 2009. №11. P. 64-74. [In Russian].
13. Petrishhev N.N., Berkovich O.A., Vlasov T.D. et al. Diagnosticheskaya tsennost' opredeleniya deskvamirovannykh endotelial'nykh kletok v krovi. [The diagnostic value of desquamated endotheliocytes definition in blood] // *Klin. lab. diagnost [Clin. Lab. Diagnost.]*. 2001. N1. P. 50-52. [In Russian].
14. Petrishhev N.N., Vasina L.V., Vlasov T.D. et al. Tipovye formy disfunktsii endoteliiya [Petrishhev N.N., Vasina L.V., Vlasov T.D. et al. Typical forms of endothelial dysfunction] // *Kliniko-laboratornyi konsilium [Clinical and laboratory consultation]*. 2007. №18. P. 31-35. [In Russian].
15. Petrishchev N.N., Vasina L.V., Sapegin A.A. et al. Diagnosticheskaya znachimost' opredeleniya soderzhaniya faktorov povrezhdeniya endoteliiya dlya otsenki vyrazhennosti endotelial'noi disfunktsii pri ostrom koronarnom sindrome [Petrishchev N.N., Vasina L.V., Sapegin A.A. et al. The diagnostic significance of determining the content of endothelial damage factors for assessing the severity of endothelial dysfunction in acute coronary syndrome] // *Klinicheskaya bol'nitsa [The Hospital]*. 2015. Vol. 1. №11. P. 41-45. [In Russian].
16. Ruda M.M., Aref'eva T.I., Sokolova A.V. et al. Tsirkuliruyushchie predshestvenniki endotelial'nykh kletok pri narushennoy uglevodnom obmene u bol'nykh ishemicheskoi bolezniyu serdtsa [Ruda M.M., Arefieva T.I., Sokolova A.V. Circulating precursors of endothelial cells in patients with CHD and disturbed carbohydrate metabolism] // *Kardiologiya [Cardiology]*. 2010. №1. P. 13-20. [In Russian].
17. Ryabchenko A.Yu. Dolgov A.M., Denisov E.N. et al. Rol' oksida azota i endotelina-1 v razvitiy ishemicheskikh narusheniiy mozgovogo krovoobrashcheniya [Ryabchenko A.Yu., Dolgov A.M., Denisov E.N. et al. The role of nitric oxide and endothelin-1 in the development of ischemic disorders of cerebral circulation] // *Nevrologicheskii vestnik [Neurological bulletin]*. 2014. №1. P. 34-37. [In Russian].
18. Skvortsov Yu. I., Korol'kova A. S. Gomotsistein kak faktor riska razvitiya IBS (obzor) [Skvortsov Yu. I., Korolkova A.S. Homocysteine as a risk factor of ischemic heart disease development (review)] // *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal [Saratov Journal of Medical Scientific Research]*. 2011. T. 7. №3. P. 619- 24. [In Russian].
19. Sokolov E.I., Grishina T.I., Shtin S.R. Vliyanie faktora Villebranda i endotelina-1 na formirovaniye tromboticheskogo statusa pri ishemicheskoi bolezni serdtsa [Sokolov E.I., Grishina T.I., Shtin S.R. Effect of vWF and endothelin-1 on the formation of thrombotic status in ischemic heart disease] // *Kardiologiya [Cardiology]*. 2013. №3. P. 25-30. [In Russian].
20. Sokolov E.I., Manukhin I. B., Mochalov A. A., Nevzorov O. B. Narushenie v sisteme gemostaza i ego korraktsiya u beremennykh s metabolicheskim sindromom [Sokolov E.I., Manukhin I.B., Mochalov A.A., Nevzorov O.B. Violation of hemostasis and its correction in pregnant women with metabolic syndrome] // *Lechashchii vrach [Therapist]*. 2011. № 3. P. 43-47. [In Russian].
21. Chernekhovskaya N.E., Shishlo V.K., Povalyaev A.V., Shevkhezhev Z.A. Korraktsiya mikrotsirkulyatsii v klinicheskoi praktike: monografiya [Chernekhovskaya N.E., Shishlo V.K., Povalyaev A.V., Shevkhezhev Z.A. Correction of microcirculation in clinical practice: monograph.]. Moskva: Binom [Moscow: Binom]. 2013. 208 p. [In Russian].
22. Shevchenko A.O., Shevchenko O.P., El'-Bustani S., Knyazev A.N. Marker neoarteriogeneza PLGF korrelirovat s tolschchinoi kompleksa intima-media obshchei sonnoi arterii i otalennym prognozom u bol'nykh IBS [Shevchenko A.O., Shevchenko O.P., El-Bustani S., Knyazev A.N. The marker of non-arteriogenesis of PLGF correlates with the thickness of the intima-media complex of the common carotid artery and the long-term prognosis in patients with ischemic heart disease] // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]*. 2007. Vol. 6. №5. P. 340-1. [In Russian].
23. Aird W. C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms // *Circ Res*. 2007. Vol. 100 (2). P. 158-73. DOI: 10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a
24. Aird WC. Discovery of the cardiovascular system: from Galen to William Harvey. *J Thromb Haemost*. 2011; Vol. 9 (Suppl 1): P.118-29. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04312.x
25. Alegret J.M., Martinez-Micaelo N., Aragonès G., Beltrán-Debón R. Circulating endothelial microparticles are elevated in bicuspid aortic valve disease and related to aortic



dilation // *Int. J. Cardiol.* 2016. Vol. 15. № 217. P. 35–41. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.184

26. Andrae J., Gallini R., Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine // *Genes Dev.* 2008. Vol. 22. №10. P. 1276 – 1312. DOI: 10.1101/gad.1653708

27. Anggrahini D. W., Emoto N., Nakayama K. et al. Vascular endothelial cell-derived endothelin-1 mediates vascular inflammation and neointima formation following blood flow cessation // *Cardiovasc. Res.* 2009. Vol. 82. P. 143–151. DOI: 10.1093/cvr/cvp026

28. Bach F. H., Hancock W. W., Ferran C. Protective genes expressed in endothelial cells: a regulatory response to injury // *Immunol. Today.* 1997. Vol. 18. P. 483–86. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-5699\(97\)01129-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-5699(97)01129-8)

29. Bach F. H., Robson S. C., Ferran C. et al. Endothelial cell activation and thromboregulation during xenograft rejection // *Immunol. Rev.* 1994. Vol. 141. P. 5–30. DOI: 10.1111/j.1600-065X.1994.tb00870.xView

30. Ballermann B. J. Endothelial cell activation // *Kidney Int.* 1998. Vol. 53. P. 1810–26. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1998.00943.x

31. Bamashmoos S.A., Al-Nuzaily M.A., Al-Meerri A.M., Ali F.H. Relationship between total homocysteine, total cholesterol and creatinine levels in overt hypothyroid patients // *Springerplus.* 2013. Vol. 2. P.423. doi: 10.1186/2193-1801-2-423.

32. Blankenberg S., Rupprecht H.J., Bickel C. et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease // *Circulation.* 2001. Vol. 104. P.1336–41. <https://doi.org/10.1161/hc3701.095949>

33. Blann A. D. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2000. Vol. 11. №7. P. 623–30.

34. Blann A.D., Lip G.Y. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease and its risk factors - what can soluble levels tell us? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. №5. P. 1745– 7. DOI: 10.1210/jcem.85.5.6594

35. Boffa G. M., Zaninotto M., Bacchiega E. et al. Correlations between clinical presentation, brain natriuretic peptide, big-endothelin, tumor necrosis factor- $\alpha$  and cardiac troponin in heart failure patients // *Ital. Heart J.* 2005. Vol. 6. №2. P. 125–32.

36. Boneu B., Abbai M., Plante J., Bierme R. Factor VIII complex and endothelial damage // *Lancet.* 1975. Vol. 1. № 7922. P. 1430. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(75\)92650-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(75)92650-1)

37. Bras-Silva C., Leite-Moreira A. F. Myocardial effects of endothelin-1 // *Pev. Port. Cardiol.* 2008. Vol. 27. P. 925–51.

38. Cipollone F., Marini M., Fazio M. et al. Elevated circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after coronary angioplasty // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001. Vol. 21. P.327–34. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.21.3.327>

39. Collet J., Montalescot G., Vicaute E. et al. Acute release of plasminogen activator inhibitor-1 in ST-segment elevation myocardial infarction predicts mortality // *Circulation.* 2003. Vol. 108. P. 391–94. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000083471.33820.3C>

40. Collins S.R., Blank R.S., Deatherage L.S. The endothelial glycocalyx: emerging concepts in pulmonary edema and acute lung injury // *Anesth. Analg.* 2013. V.117. P.664–74. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182975b85

41. Cotran R. S. New roles for the endothelium in inflammation and immunity // *Am. J. Pathol.* 1987. Vol. 129. P. 407–13.

42. Cotran R. S., Gimbrone M. A., Bevilacqua M. P., et al. Induction and detection of a human endothelial activation

antigen in vivo // *J. Exp. Med.* 1986. Vol. 164. P. 661–66. DOI: 10.1084/jem.164.2.661

43. Davis K.L., Martin E., Turko I.V., Murad F. Novel effects of nitric oxide // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001. Vol. 41. P. 203–36.

DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.41.1.203

44. De La Cruz J.P., Villalobos M.A., Escalante R. et al. Effects of the selective inhibition of platelet thromboxane synthesis on the platelet-subendothelium interaction // *Br. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 137. P. 1082–88. doi: 10.1038/sj.bjpp.0704963

45. Dignat-George F., Boulanger C.M. The many faces of endothelial microparticles // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011. Vol. 31. P. 27–33. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.218123

46. Dignat-George F., Sampol J., Lip G.Y., Blann A.D. Circulating endothelial cells: realities and promises in vascular disorders // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2004. Vol. 33. P. 495–99. DOI: 83851

47. Durand M.J., Gutterman D.D. Diversity in mechanisms of endothelium-dependent vasodilation in health and disease // *Microcirculation.* 2013. Vol. 20. №3. P. 239–47. DOI: 10.1111/micc.12040

48. Ebong E. E., Macaluso F. P., Spray D. C., Tarbell J. M. Imaging the endothelial glycocalyx in vitro by rapid freezing/freeze substitution transmission electron microscopy // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011. Vol. 31. №8. P.1908–15. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.225268

49. Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. № 8. P. 1983–92. DOI: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA

50. Florey H.W. The endothelial cell // *Br. Med. J.* 1966. Vol. 2. № 5512. P. 487–90.

51. Garlanda C., Dejana E. Heterogeneity of endothelial cells. Specific markers // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997. Vol. 17. № 7. P.1193–202. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.17.7.1193>

52. George E.M., Granger J.P. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia // *Am. J. Hypertens.* 2011. Vol. 24. № 29. P. 964–9. DOI: 10.1038/ajh.2011.99

53. Goepfert C., Imai M., Brouard S. et al. CD39 modulates endothelial cell activation and apoptosis // *Mol. Med.* 2000. Vol. 6. №7. P. 591–603.

54. Goon P.K., Boos C.J., Lip G.Y. Circulating endothelial cells: markers of vascular dysfunction // *Clin. Lab.* 2005. Vol. 51. P.531–8.

55. Goon P.K., Lip G.Y., Boos C.J. Circulating endothelial cells, endothelial progenitor cells, and endothelial microparticles in cancer // *Neoplasia.* 2006. Vol. 8. P. 79–88. DOI: 10.1593/neo.05592

56. Granger D.L., Anstey N.M., Miller W.C., Weinberg J.B. Measuring nitric oxide production in human clinical studies // *Methods Enzymol.* 1999. Vol. 301. P. 49–61. [http://dx.doi.org/10.1016/S0076-6879\(99\)01068-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0076-6879(99)01068-X)

57. Hwang S.-J., Ballantyne S.M., Sharrett R. et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Circulation.* 1997. Vol. 96. P.4219–25. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.12.4219>

58. Ikeda H., Nakayama H., Oda T. et al. Neutrophil activation after percutaneous transluminal coronary angioplasty // *Am. Heart J.* 1994. Vol. 128. P.1091–8.

59. Jansson J., Nilsson T., Johnson O. Von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death // *Br. Heart J.* 1991. Vol. 66. P. 351–5.

60. Kalinina N., Agrotis A., Antropova Y. Smad expression in human atherosclerotic lesions: evidence for impaired TGF- $\beta$ / Smad signaling in smooth muscle cells of fibrofatty



lesions // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. № 8. P. 1391–6. DOI: 10.1161/01.ATV.0000133605.89421.79

61. Katrinchak C., Fritz K. Clinical implications of C-reactive protein as a predictor of vascular risk // *J. Am. Acad. Nurse Pract.* 2007. Vol. 19. №7. P. 335–40. DOI: 10.1111/j.1745-7599.2007.00234.x

62. Kawamoto A., Asahara T. Role of progenitor endothelial cells in cardiovascular disease and upcoming therapies // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2007. Vol. 70 (4). P. 477–84. DOI: 10.1002/ccd.21292

63. Khan S. S., Solomon M. A., McCoy J. P. Detection of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells by flow cytometry // *J. Cytometry. B. Clin. Cytom.* 2005. Vol. 64. № 1. P. 1–8. DOI: 10.1002/cyto.b.20040

64. Kitchens C.S., Konkle B.A., Kessler C.M. Consultative hemostasis and thrombosis, 3rd ed. Philadelphia.: Elsevier/Saunders, 2013. 840 p.

65. Koo A., Dewey CF Jr., García-Cardena G. Hemodynamic shear stress characteristic of atherosclerosis – resistant regions promotes glycocalyx formation in cultured endothelial cells // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2013. Vol. 304. №2. P.137–46. doi: 10.1152/ajpcell.00187.2012

66. Lip G.Y.H., Lowe G.D.O., Metcalfe M.J. et al. Effects of warfarin therapy on plasma fibrinogen, von Willebrand factor and fibrin D-dimer in left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease with and without aneurysms // *Amer. J. Cardiol.* 1995. Vol. 76. P. 453–8.

67. Lip G.Y.H., Lowe G.D.O., Rumley A., Dunn F.G. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin therapy // *Br. Heart J.* 1995. Vol. 73. №6. P. 527–33.

68. Malik I.S., Hascard D.O. Soluble adhesion molecules in ischaemic heart disease // *Eur. Heart J.* 1999. Vol. 20. № 14. P.990–1. DOI: 10.1053/ehj.1999.1576

69. Martínez M.C., Tesse A., Zobairi F., Andriantsitohaina R. Shed membrane microparticles from circulating and vascular cells in regulating vascular function // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005. Vol. 288. №3. P.1004– 9. DOI: 10.1152/ajpheart.00842.2004

70. Masaoka H., Suzuki R., Hirata Y. et al. Raised plasma endothelin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage // *Lancet.* 1989. Vol. 2. P. 1402. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)92019-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)92019-9)

71. Miranda K.M., Espey M.G., Wink D. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite // *Nitric Oxide.* 2001. Vol.5. № 1. P. 62–71. DOI: 10.1006/niox.2000.0319

72. Montoro-García S., Shantsila E., Lip G.Y.H. Potential value of targeting von Willebrand factor in atherosclerotic cardiovascular disease // *Expert Opin. Ther. Targets.* 2014. Vol. 18. № 1. P. 43–53. DOI: 10.1517/14728222.2013.840585

73. Morisaki N., Saito I., Tamura K. et al. New indices of ischemic heart disease and aging: studies on the serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in patients with hypercholesterolemia and ischemic heart disease // *Atherosclerosis.* 1997. Vol.131. №1. P.43–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150\(97\)06083-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150(97)06083-8)

74. Neves F.M., Meneses G.C., Sousa N.E. et al. Syndecan-1 in acute decompensated heart failure- association with renal function and mortality // *Circ. J.* 2015. Vol. 79. №7. P. 1511–19. <http://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-1195>

75. Olson N.E., Chao S., Lindner V., Reidy M.A. Intimal smooth muscle cell proliferation after balloon catheter injury: the role of basic fibroblast growth factor // *Am. J. Pathol.* 1992. Vol.140. P.1017– 23.

76. Padberg J.S., Wiesinger A., di Marco G.S. et al. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney

ВАСИНА Л. В., ПЕТРИШЕВ Н. Н., ВЛАСОВ Т. А.

disease // *Atherosclerosis.* 2014. Vol. 234. №2. P. 335–43. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.016.

77. Pizarro S., García-Lucio J., Peinado V. I. et al. Circulating progenitor cells and vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. № 8. e106163. doi: 10.1371/journal.pone.0106163.

78. Pober J. S. Activation and injury of endothelial cells by cytokines // *Pathol. Biol.* 1998. Vol. 46. P. 159–63.

79. Pober J. S., Cotran R. S. Cytokines and endothelial cell biology // *Physiol. Rev.* 1990b. Vol. 70. P. 427–51.

80. Przybylski M. A review of the current research on the role of bFGF and VEGF in angiogenesis // *J. Wound Care.* 2009. Vol. 18. № 12. P. 516–9. DOI: 10.12968/jowc.2009.18.12.45609

81. Quilici J., Banzet N., Paule P. et al. Circulating endothelial cell count as a diagnostic marker for non-ST-elevation acute coronary syndromes // *Circulation.* 2004. Vol. 110. № 12. P. 1586–91. DOI: 10.1161/01.CIR.0000142295.85740.98

82. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J. et al. The vascular endothelium and human diseases // *Int. J. Biol. Sci.* 2013. Vol. 9. №10. P.1057–69. DOI: 10.7150/ijbs.7502

83. Stumpf C., Jukic J., Yilmaz A. et al. Elevated VEGF-plasma levels in young patients with mild essential hypertension // *Eur. J. Clin. Invest.* 2009. Vol.39. №1. P. 31–6. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2008.02056.x

84. van den Berg B.M., Spaan J.A., Rolf T.M., Vink H. Atherogenic region and diet diminish glycocalyx dimension and increase intima-to-media ratios at murine carotid artery bifurcation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. Vol. 290. № 2. H915–20. DOI: 10.1152/ajpheart.00051.2005

85. Vita J.A., Keaney J.F. Endothelial function // *Circulation.* 2011. Vol. 124. № 25. P. e906–12. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000028581.07992.56>

86. Vlahu C.A., Lemkes B.A., Struijk D.G., et al. Damage of the endothelial glycocalyx in dialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012. Vol. 23. №11. P. 1900–8. DOI: 10.1681/ASN.2011121181

87. Weinbaum S., Tarbell J.M., Damiano E.R. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer // *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2007. Vol. 9. P.121–67. DOI: 10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959

88. Werner N., Wassmann S., Ahlers P. et al. Circulating CD31+/annexin V+ apoptotic microparticles correlate with coronary endothelial function in patients with coronary artery disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. Vol. 26. №1. P. 112–6. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq478>

89. Wie C. M., Lerman A., Rodeheffer R. J. et al. Endothelin in human congestive heart failure // *Circulation.* 1994. Vol. 89. P. 1580–1586. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.4.1580>

90. Willey K.E., Davenport A. P. Nitric oxide-medulation of the endothelin-1 signaling pathway in the human cardiovascular system // *Br. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 132. P. 213–220. doi: 10.1038/sj.bjp.0703834

91. Woolf N. The arterial endothelium. In: Crawford ST, ed. *Pathology of Atherosclerosis*. London, England: Butterworths & Co Ltd, 1982. P. 25–45.

92. Wu H., Chen H., Hu P. C. Circulating endothelial cells and endothelial progenitors as surrogate biomarkers in vascular dysfunction // *Clin. Lab.* 2007. Vol. 53. № 5–6. P. 285–295.

93. Yetgin S., Yenicesu I., Cetin M., Tuncer M. Clinical importance of serum vascular endothelial and basic fibroblast growth factors in children with acute lymphoblastic leukemia // *Leuk. Lymphoma.* 2001. Vol. 42. N. 1–2. P. 83–8. DOI: 10.3109/10428190109097679