



УДК 616.1-008.6-078.33:615.22

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4S-194-207

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ РОЛИ БИОМАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ВОЗМОЖНОСТЯХ ЕЕ КОРРЕКЦИИ

Е.А. Захарьян, Е.С. Агеева, Ю.И. Шрамко, К.Д. Малый, А.К. Гуртова, Р.Э. Ибрагимова

Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация, 295051

Основные положения

• Статья представляет собой обзор актуальных литературных данных, посвященных изучению диагностической роли биомаркеров эндотелиальной дисфункции. В обзоре освещены характеристики основных показателей, их значение при различной патологии, а также представлены возможные терапевтические стратегии предотвращения эндотелиальной дисфункции.

Резюме

Эндотелиальная дисфункция является характерной чертой каждого этапа сердечно-сосудистого континуума – ряда событий от гипертонии до развития атеросклероза и ишемической болезни сердца, образования тромбов, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности. В связи с выдающейся ролью эндотелиальной дисфункции в патогенезе многих сосудистых заболеваний, она представляет собой значимую терапевтическую мишень. Важно отметить, что циркулирующие биомаркеры активации и повреждения эндотелия характеризуют тяжесть заболевания и могут быть использованы для оценки эффективности лечения и последующего прогноза. Цель данного обзора – представить современные данные о функции эндотелия, ее клинической значимости в сердечно-сосудистом континууме, последних достижениях молекулярной и клеточной биологии и их значении для клинической практики с акцентом на новых методах терапевтической коррекции эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова

Эндотелий • Биомаркеры • Эндоглин • Эндокан • Сосудистый эндотелиальный фактор роста • Молекулы клеточной адгезии • Микрочастицы

Поступила в редакцию: 15.07.2022; поступила после доработки: 04.10.2022; принята к печати: 09.11.2022

A MODERN VIEW ON THE DIAGNOSTIC ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION BIOMARKERS AND THE POSSIBILITIES OF ITS CORRECTION

E.A. Zakharyan, E.S. Ageeva, Yu.I. Shramko, K.D. Maly, A.K. Gurtova, R.E. Ibragimova

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7, Lenina Blvd., Simferopol, Crimea, Russian Federation, 295051

Highlights

• The article presents a review of literature data on the diagnostic role of endothelial dysfunction biomarkers. The review provides an overview of the main indicators, their significance in various pathologies, and presents possible therapeutic strategies for preventing endothelial dysfunction.

Abstract

Endothelial dysfunction is a characteristic feature of each stage of the cardiovascular continuum – a series of events from hypertension to the development of atherosclerosis and coronary heart disease, thrombus formation, myocardial infarction, and heart failure. Due to the prominent role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of many vascular diseases, it is a significant therapeutic target. It is important to note that circulating markers of endothelial activation and damage characterize the severity of the disease and can be used to evaluate the efficacy

Для корреспонденции: Регина Энверовна Ибрагимова, irregina.2000@mail.ru; адрес: бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация, 295051

Corresponding author: Regina E. Ibragimova, irregina.2000@mail.ru; address: 5/7, Lenina Blvd., Simferopol, Crimea, Russian Federation, 295051

of treatment and subsequent prognosis. The purpose of this review is to provide up-to-date data on endothelial function, discussing its clinical relevance in the cardiovascular continuum, the latest insights in molecular and cellular biology, and their implications for clinical practice, with a focus on new methods of therapeutic approaches for correcting endothelial dysfunction.

Keywords

Endothelium • Biomarkers • Endoglin • Endocan • Vascular endothelial growth factor • Cell adhesion molecules • Microparticles

Received: 15.07.2022; received in revised form: 04.10.2022; accepted: 09.11.2022

Список сокращений

АДМА – асимметричный диметиларгинин	ЭМЧ – эндотелиальные микрочастицы
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ЭЦ – эндотелиоциты
МЧ – микрочастицы	eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота
СД – сахарный диабет	NO – оксида азота
СДМА – симметричный диметиларгинин	NOS – синтаза оксида азота
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания	sEng – растворимая форма эндоглина
ЭД – эндотелиальная дисфункция	VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста
ЭК – эндотелиальные клетки	

Введение

Актуальной задачей современной кардиологии является изучение патогенетических механизмов, лежащих в основе заболеваний сердечно-сосудистой системы, при этом особая роль отводится эндотелиальной дисфункции (ЭД) [1–9]. Выраженность ЭД связана с тяжестью течения кардиальной патологии, именно поэтому детальное ее изучение представляет безусловный клинический интерес и дает возможность глубокого понимания ее теоретических аспектов. В настоящее время изучены различные маркеры ЭД, которые помимо тяжести заболевания могут отражать эффективность лекарственной терапии [1–9]. У каждого из них есть как преимущества, так и недостатки, в связи с чем важным представляется определение наиболее доступного, эффективного и достоверного способа оценки ЭД. Целью данной работы является обзор последних научных работ по изучению многочисленных уровней функции эндотелия, освещение последствий и механизмов ЭД и определение возможной эффективной таргетной терапии. Из 179 выявленных в различных базах данных (Scopus, Web of Science, PubMed, РИНЦ) публикаций отобрано 56 источников, охватывающих временной диапазон 2014–2022 гг. Критерии исключения: малая информативность либо устаревшие данные.

Понятие эндотелиальной дисфункции

По определению Ю.П. Никитина и соавт., эндотелий представляет собой «метаболический барьер, многофункциональный орган, необходимый для нормального функционирования сосудов, дисфункция которого может стать критическим факто-

ром в патогенезе сосудистых заболеваний; при этом ЭД является первой (и обратимой) стадией атеросклероза» [10, 11]. Эндотелий сосудов действует как полупроницаемый барьер для регулирования обмена жидкостей, питательных веществ и метаболитов и имеет решающее значение для гемостаза и здоровья сосудов [1].

В физиологических условиях сосудорасширяющие и защитные свойства эндотелия обусловлены высвобождением вазоактивных веществ, таких как оксид азота, простагландин (PGI2) и/или гиперполяризующий фактор [1, 2]. За открытие оксида азота (NO) как сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе Ферид Мьюрэд (Техасский университет в Хьюстоне), Роберт Фёрчготт (Университет штата Нью-Йорк) и Луис Игнаро (Калифорнийский университет в Лос-Анджелесе) в 1988 г. удостоены Нобелевской премии по медицине [1].

Исходя из современных представлений, ЭД представляет собой сложный многогранный процесс, в основе которого лежит нарушение равновесия между процессами вазоконстрикции и вазодилатации, нарушение выработки факторов воспаления и пролиферации сосудов, повреждение в системе гемостаза, что в результате приводит к ремоделированию сосудистой стенки [3, 4, 6, 9].

В неизмененных артериях эндотелиальные клетки (ЭК) находятся в состоянии покоя [1]. Однако некоторые стимулы, включая хронические воспалительные заболевания, дисметаболические состояния (например, сахарный диабет (СД) 2-го типа, ожирение, дислипидемия), курение и т. д., нарушают этот баланс и приводят к развитию ЭД [1, 5, 6]. Нарушение функции ЭК связывают с пятью клю-

чевыми механизмами: 1) потеря целостности сосу- дов; 2) повышенная экспрессия молекул адгезии; 3) протромботический фенотип; 4) выработка цитоки- нов; 5) повышенная регуляция молекул лейкоцитар- ного антигена человека [1].

В настоящее время известно, что ЭД не являет- ся отдельным патологическим состоянием, а пред- ставляет собой спектр фенотипов, связанных с па- тофизиологически гетерогенными изменениями сосудистого тонуса, проницаемости, воспаления и дифференцировки, приводящими к потере гомео- статической функции эндотелия [1, 2, 5].

Биомаркеры эндотелиальной дисфункции

Асимметричный и симметричный димети- ларгинин

Асимметричный диметиларгинин (АДМА) явля- ется эндогенным ингибитором синтазы оксида азо- та (NOS) посредством конкуренции с L-аргинином, который выступает субстратом NOS и структурным аналогом АДМА. Известно, что снижение синтеза оксида азота из-за подавления эндотелиальной NOS (eNOS) играет важную роль в дисбалансе вазоактив- ных факторов, нарушении эндотелиального гемос- таза и раннем развитии атеросклероза [3].

АДМА служит одним из наиболее мощных эндо- генных ингибиторов трех изоформ NOS и участвует в патогенезе целого ряда заболеваний, включая систем- ный склероз и ревматоидный артрит (РА) [1, 3]. АДМА признан маркером ЭД и связан со многими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), та- кими как артериальная гипертензия, ожирение, ги- пертриглицеридемия и СД 1-го и 2-го типов [3, 11]. Кроме того, исследования показали, что АДМА вы- ступает предиктором сердечно-сосудистой заболе- ваемости и смертности как у пациентов с инфарк- том миокарда (ИМ), так и инсультом [3, 12]. Более того, уровни АДМА в сыворотке крови значительно коррелировали с наличием и степенью коронарно- го атеросклероза у больных, перенесших плановую коронароангиографию [12].

Несмотря на то что симметричный диметиларги- нин (СДМА) не является прямым ингибитором NOS, он может менять концентрации L-аргинина за счет конкуренции с переносчиками аминокислот [3, 12]. Первоначально считали, что СДМА биологически инертен и поэтому был включен в ранние эпиде- миологические исследования в качестве отрица- тельного контроля. Впоследствии обнаружено, что СДМА выступает чувствительным параметром функции почек, порой даже более чувствитель- ным, чем креатинин. Доказана способность СДМА предсказывать смертность от всех причин после ишемического инсульта даже после корректировки функции почек и факторов риска, таких как С-ре- активный белок, альбумин, бета-тромбоглобулин и фактор фон Виллебранда [12].

Также высказано предложение, что СДМА на- капливается во фракциях липопротеинов высокой плотности у пациентов с хроническим заболева- нием почек, активируя toll-подобный рецептор 2 (TLR2) и усиливая эндотелиальный провоспали- тельный ответ. Наконец, в проспективном обсер- вационном исследовании выявлена обратная связь соотношения гомоаргинина (гомолог L-аргинина) и АДМА, СДМА с сердечно-сосудистой смерт- ностью; данные показатели были независимыми предикторами сердечно-сосудистой смертности у лиц с заболеваниями артерий нижних конечностей. Однако требует дальнейшего изучения, является ли соотношение гомоаргинина и СДМА достоверным предиктором сердечно-сосудистой смерти у паци- ентов с другими ССЗ [13].

Эндоглин и эндокан

Одними из новых маркеров ЭД являются эндог- лин и эндокан. Так, эндоглин, или CD105, – гомо- димерный трансмембранный рецептор для транс- формирующего фактора роста β -1 и β -3 (TGF β -1 и TGF β -3), также обозначаемый как рецептор TGF- β III, в основном обнаруживается в пролиферирую- щих ЭК сосудистой стенки [2]. Описаны две изо- формы эндоглина: эндоглин длинной (L-эндоглин) и короткой (S-эндоглин) форм, которые отличаются друг от друга длиной их цитоплазматических хво- стов и уровнями фосфорилирования [2]. Эндоглин длинной формы преобладает в эндотелиоцитах (ЭЦ) и является наиболее важной изоформой в со- судистой патофизиологии в целом [14]. Как L-эн- доглин, так и S-эндоглин обладают способностью модулировать различные сигнальные пути TGF- β , регулируя баланс между про- и антиангиогенными реакциями TGF- β : L-эндоглин играет проангиоген- ную, S-эндоглин – антиангиогенную роль [2, 14]. L-эндоглин увеличивает уровень белка Smad2, улучшая вазодилатацию. В свою очередь S-эндог- лин ухудшает NO-зависимую вазодилатацию, хотя участвующие в этом молекулярные механизмы еще недостаточно изучены. Фактически при наличии атеросклеротических поражений экспрессия L-эн- доглина растет. Экспрессия как L-эндоглина, так и S-эндоглина повышена в атеросклеротических бляшках, несмотря на их противоположную роль, и меняется в течение заболевания [2, 16]. Однако существуют разногласия в понимании механизмов и эффектов описанных форм эндоглина [15, 16].

Растворимая форма эндоглина (sEng), которая об- разуется путем расщепления внеклеточного домена мембраны эндоглина с помощью металлопротеа- зы-14 мембранного типа, обнаружена методами им- муноферментного анализа (ELISA) и вестерн-блота в образцах плазмы и мочи пациентов с различны- ми заболеваниями [16]. Так, гипоксия, воспаление, окислительный стресс и проатерогенные медиаторы

считаются триггерами высвобождения sEng, который действует как поглотитель специфических лигандов семейства TGF- β в плазме [17, 18]. Эта молекула, аналогично S-эндоглину, усиливает атерогенез за счет ингибирования экспрессии eNOS и сигнализации TGF- β [16]. У пациентов с атеросклерозом продемонстрировано снижение активного TGF- β из-за образования комплексов с sEng, который ингибирует связывание и передачу сигналов ЭК [2, 16, 19]. Также доказано, что снижение уровня TGF- β 1 в сыворотке крови является фактором риска развития атеросклероза у больных терминальной стадией почечной недостаточности [20]. Кроме того, недавние исследования продемонстрировали, что sEng способствует воспалительной реакции в ЭК и нарушению NO-зависимой вазодилатации, особенно в присутствии других факторов риска ССЗ, таких как гиперхолестеринемия [18]. Однако конкретные механизмы действия sEng в эндотелии кровеносных сосудов, склонных к атеросклерозу, пока недостаточно изучены.

Эндокан, или специфичная для ЭК молекула-1, представляет собой растворимый протеогликан сульфата дерматана, секретируемый не только ЭЦ, но также эпителиальными клетками, выстилающими дистальные каналы почек, бронхи и подслизистые железы легких [19, 20]. Экспрессия эндокана в ЭК повышается в ответ на воспалительные триггеры, такие как липополисахариды и цитокины (фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин 1 β). С одной стороны, он увеличивает экспрессию фактора роста эндотелия сосудов-A (VEGF-A) и взаимодействие между VEGF-A и его рецептором, VEGFR-2, увеличивая проницаемость сосудов; с другой стороны, VEGF напрямую индуцирует экспрессию эндокана [20]. Это двунаправленное действие между каскадами эндокана и VEGF имеет решающее значение во время ангиогенеза, воспаления и проницаемости как в физиологических, так и патологических состояниях; модуляция этого взаимодействия может считаться действительной терапевтической мишенью. Таким образом, эндокан является иммуновоспалительной молекулой, которая участвует в нескольких сосудистых процессах, регулирующих активацию, проницаемость и пролиферацию эндотелия. Эндокан также усиливает выработку провоспалительных цитокинов ЭЦ, экспрессию молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1) и адгезию между моноцитами и ЭЦ [21, 22]. Таким образом, эндокан представляет собой иммуновоспалительную молекулу, которая участвует в сосудистых процессах, регулируя активацию, проницаемость и пролиферацию эндотелия.

В исследованиях продемонстрированы изменения уровней растворимого эндоглина и эндокана в сыворотке крови как маркеров ЭД. Так, доказано повышение уровня sEng у пациентов с атеросклерозом, особенно при заболеваниях перифериче-

ских артерий, который положительно коррелирует с уровнем общего холестерина. Также известно, что помимо гиперхолестеринемии артериальная гипертензия, СД и воспалительные состояния повышают уровни sEng в плазме [2].

Однако важно подчеркнуть, что в разных исследованиях полученные результаты не были согласованы и интерпретированы различным образом. Одним из наиболее общепринятых объяснений является то, что sEng служит ранним показателем сосудистых изменений, который уменьшается по мере развития заболевания. Эта теория поддержана при изучении sEng у лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС) [2]. Обнаружены более высокие уровни sEng у пациентов со стенокардией и положительными пробами с физической нагрузкой, но с нормальными данными коронароангиографии в сравнении с контрольной группой, а также больными с тяжелым течением ИБС. Считается, что это снижение частично вызвано повышенным образованием комплексов sEng/TGF- β 1, что ухудшает функции TGF- β 1 и способствует прогрессированию атеросклероза [2]. Кроме того, в поперечном исследовании с участием подростков с СД 1-го типа наблюдалось относительное снижение уровня sEng с развитием у пациентов микроальбуминурии, являющейся показателем генерализованной ЭД, подтверждающее гипотезу о том, что повышение sEng может быть ранним маркером сосудистых изменений [2]. Авторы другого исследования показали, что у пациентов с острым инфарктом миокарда уровни sEng были ниже, чем у здоровых людей, что может быть связано с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек, склонных к разрыву и образованию тромбов, а также выявили ассоциацию снижения уровней sEng с более высокой смертностью от ССЗ [20].

С другой стороны, у взрослых больных стабильной ИБС установлено, что sEng является независимым предиктором будущих сердечно-сосудистых осложнений, особенно у лиц с хронической сердечной недостаточностью [19]. Так, у пациентов со сниженной фракцией выброса обнаружена сильная корреляционная связь между более высокими уровнями sEng и такими предикторами смертности, как высокое конечное диастолическое давление в левом желудочке, низкая фракция выброса левого желудочка и высокий функциональный класс сердечной недостаточности [19].

Если рассматривать **эндокан** как иммуновоспалительный маркер активации и дисфункции эндотелия, возможно повышение его уровня в сыворотке крови при аутоиммунных и системных воспалительных заболеваниях, что подтверждено в исследованиях, посвященных изучению болезни Бехчета, псориаза, системного склероза, системной красной волчанки, сепсиса и острого респираторного дис-

тресс-синдрома. S.Y. Hsiao и коллеги (2018) обнаружили, что последовательные измерения эндокана отвечают требованиям для прогнозирования исхода у пациентов с тяжелым сепсисом [21].

При таких заболеваниях, как гипотиреоз, ИБС, артериальная гипертензия, СД, хроническая болезнь почек и обструктивное апноэ во сне, уровни эндокана были значительно повышены и коррелировали с тяжестью заболевания и толщиной интимы-медии [21, 22]. Более того, считается, что при хронической болезни почек эндокан служит независимым предиктором смертности и сердечно-сосудистых событий.

Недавний метаанализ подтвердил значительное повышение уровня эндокана как маркера ЭД в сыворотке крови в популяции с ССЗ (артериальной гипертензией, ИБС и др.). Продемонстрирована связь повышения уровня эндокана с ИБС: определена его роль как независимого предиктора развития ИБС и установлена положительная корреляция между его уровнем и тяжестью поражения коронарных артерий (Gensini score), обнаружено повышение уровня маркера у пациентов с микрососудистой стенокардией и ассоциативная связь с риском развития STEMI (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST) [21, 22]. Также выявлена корреляция между толщиной комплекса интимы-медии и концентрацией эндокана в сыворотке крови. Позже данный маркер стали рассматривать как независимый предиктор смертности и риска сердечно-сосудистых событий [22]. Однако данные работы малочисленны, что, безусловно, делает изучение новых маркеров ЭД актуальным.

Факторы, регулирующие ангиогенез. Сосудистый эндотелиальный фактор роста

Процессы ремоделирования сосудов, как правило, являются следствием предшествующего повреждения тканей гипоксическим либо иным воздействием и носят адаптивный характер. Представители семейства сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) выступают «положительными регуляторами ангиогенеза» и в основном изучены у пациентов с опухолевыми заболеваниями, офтальмологической и кардиальной патологией [22]. Сам VEGF представляет собой гомодимерный гликопротеин с молекулярной массой 46–48 кДа, содержащий 26 аминокислотных остатков. Описаны 5 его изоформ, обладающих сходной биологической активностью, но имеющих различную биодоступность [23]. VEGF-A регулирует ангиогенез, проницаемость сосудов и воспаление путем связывания с рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2. VEGF-B оказывает влияние на ангиогенез, окислительно-восстановительные процессы и апоптоз путем связывания с VEGFR-1. VEGF-C может регулировать воспаление, лимфангиогенез, ангиогенез,

апоптоз и фиброгенез путем связывания с VEGFR-2 и VEGFR-3. VEGF-D способен воздействовать на лимфангиогенез, ангиогенез, фиброгенез и апоптоз путем связывания с VEGFR-2 и VEGFR-3. Данные механизмы влияния, присущие семейству VEGF, делают его потенциальным кандидатом для детального изучения в терапевтическом аспекте при сердечно-сосудистой патологии. Так, ангиогенез может компенсировать гипоксию и ишемию за счет роста новых кровеносных сосудов; лимфангиогенез способен ослаблять воспаление, обеспечивая выход накопленных воспалительных цитокинов [24, 25]. С учетом того что VEGF обладает функциями трофического фактора, повышение его концентрации может носить компенсаторный характер, играя важную роль в обеспечении выживания ЭК [25]. Так, высокая концентрация VEGF в остром периоде у пациентов с инфарктом мозга связана со стимуляцией неоангиогенеза и нейропротективных процессов, приводящих к значительному восстановлению нарушенных неврологических функций и, следовательно, благоприятному клиническому исходу [24]. Антиапоптоз рассматривается как защита миокарда от повреждения после перенесенного инфаркта миокарда. Фиброгенез может приводить к развитию фиброза после инфаркта миокарда, способствуя восстановлению сердечной деятельности. Кроме того, подтверждено, что все эти факторы тесно связаны с метаболизмом липидов [24–27]. В физиологических условиях VEGF может продуцироваться многими типами клеток, включая эндотелиальные, и обнаруживаться в различных органах и тканях. Безусловно, VEGF необходим для стабильности эндотелия и реализации физиологического ангиогенеза, однако играет ведущую роль в патологическом ангиогенезе при целом ряде опухолевых заболеваний [23, 24] (мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря, яичников, эндометрия и молочной железы [28], раке поджелудочной железы [23]), а также может служить одним из показателей ЭД [24]. Увеличение его уровня в плазме и сыворотке крови выявлено при атеросклерозе [25, 26], системной склеродермии [29], ревматоидном артрите [30].

Молекулы клеточной адгезии

Воспалительные цитокины индуцируют в ЭК повышенную экспрессию таких молекул клеточной адгезии, как E-селектин, P-селектин, а также межклеточных ICAM-1 (inter cellular adhesion molecule-1) и сосудистых VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule-1) – трансмембранных белков, способствующих развитию ЭД и миграции лейкоцитов [2, 3]. Активированные ЭК продуцируют растворимые типы этих адгезивных молекул, которые в последующем выделяются в кровоток. Во многих исследованиях сообщалось о повышенных циркулирующих уровнях растворимого E-селектина, VCAM-1 и/или

ICAM-1, связанных с наличием и тяжестью ИБС, а также развитием осложнений [3, 31, 32]. Более того, рост содержания ICAM-1 в сыворотке считается рядом исследователей независимым фактором риска ССЗ [32]. Повышенный уровень молекул адгезии регистрируется при СД, у беременных, при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и остеоартрите, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астме, неинфекционных увеитах, болезнях почек, воспалительных заболеваниях кишечника, а также у ВИЧ-инфицированных больных [33, 34]. Кроме того, показана важная роль VCAM-1 в росте, метастазировании и ангиогенезе злокачественных новообразований [35].

Однако, поскольку большинство из этих молекул продуцируются не только эндотелием, но также лейкоцитами и тромбоцитами, эти молекулы не являются специфическими биомаркерами, точно отражающими повреждение эндотелия [2, 36]. Следовательно, несмотря на то что циркулирующие молекулы клеточной адгезии отражают ранние стадии воспаления и активацию ЭК, они имеют ограниченную диагностическую ценность при одиночном использовании [2].

Микрочастицы

Одними из активно изучаемых в последние десятилетия биомаркеров ЭД и предикторов ССЗ являются микрочастицы (МЧ) [2, 3]. Они состоят из небольших пузырьков размерами от 0,1 мкм до 1,0 мкм, выделяющихся из плазматической мембраны различных клеток: тромбоцитов, лейкоцитов, ЭЦ. Наиболее распространены тромбоцитарные МЧ. МЧ содержат биологические материалы из родительских клеток, таких как молекулы адгезии, про- и антикоагулянтные вещества, а также микроРНК, которые высвобождаются в кровь и передают информацию другим типам клеток, регулируя экспрессию генов и клеточные события [2, 3].

Другим типом везикул, высвобождаемых из плазматической мембраны клеток, являются экзосомы. Это мелкие мембранные везикулы 40–100 нм в диаметре, которые, в отличие от МЧ высвобождаются путем слияния внутриклеточных микровезикулярных тел с плазматической мембраной [37]. Экзосомы также важны для внутриклеточной коммуникации, а именно для осуществления иммунных реакций [38].

Эндотелиальные микрочастицы (ЭМЧ) высвобождаются при активации или повреждении эндотелия. В исследованиях с использованием клеточных культур высвобождение ЭМЧ индуцировалось фактором некроза опухоли альфа, тромбином, уремическими токсинами, ингибитором-1 активатора плазминогена и активными формами кислорода [39].

МЧ имеют решающее значение для межклеточной коммуникации как в физиологических, так и патологических состояниях и играют ключевую роль в модуляции клеточных процессов, таких как ангиогенез,

воспаление, активация эндотелия или свертывание крови [39]. Их роль будет зависеть от происхождения, концентрации, высвобождающего стимула и основного заболевания. Так, у больных СД2 МЧ, полученные от пациентов с различными микро- и макрососудистыми осложнениями, имеют различные характеристики и влияют на ангиогенез [39].

Согласно данным исследований разной направленности, МЧ вносят свой вклад в патогенез нескольких ССЗ, участвуя в непрерывности событий – от ЭД до атеротромбоза [37]. Результаты исследований как *in vitro*, так и *in vivo* показали, что эндотелиальные и неэндотелиальные МЧ могут ухудшать эндотелиальную NO-зависимую вазодилатацию и повышать проницаемость эндотелия, провоцировать окислительный стресс и высвобождение провоспалительных цитокинов ЭЦ [39]. Также установлено, что они усиливают апоптоз ЭЦ и нарушают ангиогенез [38]. Кроме того, ЭМЧ способны связывать и активировать каскад свертывания, способствуя образованию тромбов в местах повреждения эндотелия [38]. Прокоагулянтные ЭМЧ были идентифицированы при различных заболеваниях, в частности СД2 и ИБС [39]. Однако функции ЭМЧ сложны и в зависимости от их состава, концентрации, высвобождающего стимула, патологического контекста и других пока неизвестных факторов они также могут выполнять защитную функцию, связанную с регенерацией сосудов [37]. Положительные эффекты подтверждены в нескольких исследованиях *in vitro* и *in vivo* в отношении постишемической неоваскуляризации [37].

Несмотря на сложные и неоднозначные эффекты, ЭМЧ тесно связаны с функцией эндотелия, в результате чего высказано предположение, что они могли бы предоставить клинически ценную информацию [2, 3, 38]. Данные исследований продемонстрировали значительное увеличение ЭМЧ при наличии сердечно-сосудистых факторов риска, таких как курение и ожирение, и такой патологии, как ИБС, СД, метаболический синдром, инсульт, легочная гипертензия, заболевания почек и уремия, сердечная недостаточность [37–39]. Похожие результаты наблюдаются при ревматических заболеваниях с выраженным сосудистым компонентом в связи с аутоиммунным процессом, хроническом воспалении и атеросклерозе, а также при болезнях крови, дыхательных путей и туберкулезе [39]. Высказано предположение, что именно ЭМЧ могут быть крайне полезны для стратификации риска ССЗ и мониторинга активности и тяжести заболевания, а также эффективности методов лечения [37–39]. ЭМЧ также могут быть более стабильным биомаркером, чем NO, eNOS и эндотелин-1, поскольку имеют меньшие суточные колебания и не подвержены воздействию фармакологических веществ, таких как нитраты [2].

МЧ могут быть обнаружены и количественно определены в плазме различными методами. Проточная цитометрия является предпочтительным методом количественной оценки ЭМЧ. Альтернативы включают атомно-силовую микроскопию, анализ отслеживания наночастиц и электронную микроскопию. При использовании проточной цитометрии концентрация ЭМЧ у здоровых людей составляет 10^3 – 10^4 ЭМЧ/мл. При метаболических или аутоиммунных заболеваниях значение ЭМЧ увеличивается как минимум в 10 раз [40].

Чтобы дифференцировать ЭМЧ от других МЧ, необходимо использовать антитела к поверхностным кластерам дифференцировки клеток (CD). Предполагают, что CD144 (сосудистый эндотелиальный кадгерин), CD146 (молекула адгезии клеток меланомы) и CD62E (E-селектин) могут быть наиболее специфичными маркерами для ЭМЧ [2, 37]. Другие CD, используемые в этих исследованиях, такие как CD31, могут быть обнаружены на поверхности других типов МЧ [2, 3, 40]. Наилучшими комбинациями антигенов для идентификации истинных популяций ЭМЧ, по-видимому, являются CD105/ и CD105/CD1 [2, 3]. ЭМЧ, высвобождаемые во время активации, фенотипически и количественно отличаются от ЭМЧ, высвобождаемых во время апоптоза. Для активации характерны CD62E, CD54 (ICAM-1) и CD106 (VCAM-1). С другой стороны, ЭМЧ, экспрессирующие маркеры ЭЦ, такие как CD31, CD105 (эндоглин), CD144 или аннексин V, чаще обнаруживаются при апоптозе. Показано, что оба типа ЭМЧ значительно повышены при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы по сравнению со здоровыми пациентами [37, 38, 40].

Терапевтические стратегии предотвращения эндотелиальной дисфункции

Поддержание функции эндотелия имеет важное значение для профилактики ИБС и укрепления сердечно-сосудистого и кардиометаболического здоровья. Некоторые исследователи предполагают, что ЭД можно предотвратить и даже обратить вспять с помощью медикаментозного лечения и изменения образа жизни [3].

Фармакологическая терапия

Учитывая, что ЭД является процессом, предшествующим атеросклерозу, важно понимание механизмов действия лекарств для предотвращения ее развития. Медикаментозное лечение может иметь краткосрочные и долгосрочные эффекты, а некоторые из препаратов обладают плейотропным действием, способными влиять непосредственно на ЭК и снижать сердечно-сосудистый риск [3].

Препараты, снижающие уровень глюкозы

В последние годы проведен ряд исследований по

применению препаратов, снижающих уровень глюкозы, с целью профилактики ЭД как *in vitro*, так и *in vivo*. Так, действие **эмпаглифлозина**, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2i), сохраняло целостность гликокаликса, увеличивало синтез гепарансульфата и восстанавливало реакцию механотрансдукции ЭК с поврежденным гликокаликсом в эндотелии брюшной аорты. Более того, эмпаглифлозин оказывал противовоспалительное действие в провоспалительных условиях [41]. С другой стороны, у недиабетических мышей с дефицитом аполипопротеина E (ApoE^{-/-}) ингибитор дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) **вилдаглиптин** снижал экспрессию VCAM-1 и ослаблял прогрессирование атеросклеротического поражения в дуге аорты, а также улучшал функцию ЭК за счет активации eNOS [42]. В другом исследовании оценено влияние терапии **метформин** на функцию эндотелия у пациентов с преддиабетом, стабильной стенокардией и необструктивным коронарным стенозом: обнаружено снижение концентрации таких маркеров воспаления, как IL-1, IL-6, TNF- α и СРБ в крови [43]. В проспективном исследовании лечение метформин снижало частоту серьезных неблагоприятных сердечных событий после 24 мес. наблюдения у больных преддиабетом [43]. Следовательно, применение сахароснижающих препаратов на ранних стадиях, вероятно, предотвращает ЭД и прогрессирование атеросклероза.

Холестеринснижающие препараты

Известно, что терапия статинами снижает синтез эндогенного холестерина путем ингибирования активности гидроксиметилглутарилкоэнзим-А-редуктазы. Показано, что низкая доза **симвастатина** увеличивала жизнеспособность эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC), снижала экспрессию VCAM-1 и ICAM-1, ингибировала стресс эндотелиального ретикулума за счет уменьшения внутриклеточного накопления холестерина и блокирования внутриклеточной передачи сигнала по пути Wnt/ β -катенина в этих клетках. Кроме того, **аторвастатин** способен снижать экспрессию E-селектина и ICAM-1 в ЭК аорты человека (НАЕС). Также имеются данные ослабления активации тромбоцитов, а также опосредованного ЭК влияния **эзетимиба** на отдельные маркеры атеросклероза в модели *in vitro* [44].

Противовоспалительные препараты

С учетом доказанной роли воспаления в патогенезе атеросклеротического процесса проведен ряд исследований по изучению эффективности противовоспалительных препаратов для предотвращения развития ЭД и ИБС.

Тоцилизумаб представляет собой моноклональное человеческое антитело, которое блокирует рецепторы IL-6 и используется для лечения ревма-

тоидного артрита. В независимом исследовании с участием пациентов с ревматоидным артритом обнаружено, что лечение тоцилизумабом увеличивает толщину эндотелиального гликокаликса и снижает жесткость артерий [45]. Однако, хотя лечение тоцилизумабом и улучшало показатели ЭД, в исследованиях сообщалось о повышении уровня липидов – хорошо известном факторе риска ИБС [46].

В другом исследовании обнаружено, что **тофацитиниб** снижает VCAM-1, ICAM-1, TNF- α и экспрессию IL-1 β и повышает клеточную жизнеспособность стимулированных oxLDL НАЕС [47].

Также показано, что ингибитор тирозинкиназы **иматиниб** уменьшает явления ЭД у кроликов, которых кормили пищей с высоким содержанием холестерина. В этой модели лечение иматинибом улучшило вызванную ацетилхолином релаксацию аорты и увеличило содержание в ней NO. Кроме того, лечение иматинибом снижало уровень СРБ и липидов в крови [48].

Зафирлукаст также является мощным противовоспалительным медиатором, который блокирует цистеиниллейкотриеновые рецепторы 1-го типа (CysLT1R). Обнаружено, что терапия зафирлукастом снижает экспрессию ICAM-1, VCAM-1, IL-1, IL-6 и IL-8, а также подавляет индуцированную фактором некроза опухоли альфа продукцию активных форм кислорода в клетках НАЕС, что позволяет предположить его эффективность в уменьшении сердечно-сосудистого риска [49].

Антитромбоцитарные и антикоагулянтные препараты

Данные исследований показывают, что антитромбоцитарные препараты могут предотвращать ЭД с помощью различных механизмов. Так, **ворапаксар** является антагонистом и ингибитором активируемого протеазой рецептора-1 (PAR-1). В эксперименте ингибирование PAR-1 значительно увеличивало жизнеспособность ЭК: снижало уровни IL-1 β , IL-8 и фактора некроза опухоли альфа и повышало экспрессию IL-13 (противовоспалительного интерлейкина). Более того, ворапаксар уменьшал повреждение ДНК и усиливал экспрессию eNOS через сигнальный путь AKT/JNK в этих клетках [50].

Тикагрелор является ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. В исследовании пациентов со стабильной ИБС и хронической обструктивной болезнью легких обнаружено, что тикагрелор в сочетании с аспирином улучшает эндотелиальную функцию по сравнению с комбинированной терапией клопидогрелом и аспирином [51]. Кроме того, лечение тикагрелором снижало циркулирующие уровни эпидермального фактора роста (EGF), одного из маркеров ЭД [52].

F. Vianello и соавт. (2016) изучив влияние **дабигатрана** на механизмы, способствующие росту опу-

холи и препятствующие активации рецептора тромбина PAR-1, обнаружили, что воздействие тромбина на опухолевые клетки значительно увеличивало их пролиферацию за счет подавления белка клеточного цикла p27 и сопутствующей индукции циклина D1. Таким образом, вероятно, тромбин играет значимую роль в индуцировании пролиферации, миграции и проангиогенном действии опухолевых клеток *in vitro*. Дабигатран обладает активностью в противодействие всем этим эффектам, тем самым нарушая рост и прогрессирование опухоли [53].

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

При изучении влияния представителей блокаторов рецепторов ангиотензина II на ЭД зарегистрировано улучшение показателей эндотелий-зависимой вазодилатации при приеме **эпросартана** больными метаболическим синдромом, **валсартана** – пациентами с крупноочаговым инфарктом миокарда и хронической сердечной недостаточностью, а также в эксперименте при лечении **лозартаном**, **ирбесартаном** и **телмисартаном** [4, 9]. Кроме того, продемонстрировано снижение ЭД и уменьшение признаков воспаления при приеме иАПФ больными кардиальной патологией, а также выявлено положительное влияние кардиоселективных **β -АБ** на функцию эндотелия за счет снижения симпатoadреналовой активности и антиоксидантного действия препаратов данной группы [9].

Метаболическая терапия

При изучении **триметазидина** доказана его способность активировать внутриклеточный энергетический обмен, что тем самым предотвращает снижение концентрации внутриклеточной АТФ, а также положительно влияет на состояние ЭК у пациентов с артериальной гипертензией. Представляют интерес работы по оценке влияния **левосимендана** на экспрессию протромботических и антифибринолитических биомолекул TF и PAI-1 в активированных ЭК человека, объясняющего эффективность препарата после реперфузии миокарда [9].

Немедикаментозные методы лечения

Образ жизни играет ключевую роль в развитии ЭД и связанных с ней заболеваний. Наглядным примером можно считать растущую частоту сердечно-сосудистых событий, распространенность избыточного веса и метаболического синдрома. Следовательно, в дополнение к фармакологической коррекции традиционное лечение ЭД включает изменение образа жизни.

Физические упражнения

В настоящее время физические упражнения являются общепризнанным компонентом интеграль-

ной терапии кардиореабилитации и эффективным звеном восстановления функции эндотелия [3]. Эффекты воздействия физических упражнений на функцию эндотелия включают как повышение биодоступности eNOS и NO, так и снижение активных форм кислорода [3]. В 2013 г. Американской кардиологической ассоциацией обновлены рекомендации по тренировкам и физическим упражнениям для кардиологической группы пациентов. Эти стандарты предназначены для использования врачами, медсестрами и другими медицинскими работниками для лечения больных ССЗ [54].

Диетические рекомендации

Внимание исследователей сосредоточено на сокращении потребления насыщенных жиров и замене их ненасыщенными (особенно полиненасыщенными) жирами. Тщательно изучена средиземноморская диета, доказана ее связь с более низким риском смертности от всех причин, ССЗ, СД2 и некоторых видов рака. Эта диета характеризуется высоким потреблением овощей, бобовых, фруктов, орехов, цельного зерна, рыбы, морепродуктов, оливкового масла первого отжима, умеренным потреблением красного вина, низким потреблением красного и обработанного мяса, сахара (сахарозы), подслащенных продуктов и напитков, а также очищенных злаков. Биологически активные компоненты средиземноморской диеты включают клетчатку, фитостеролы, полифенолы, моно- и полиненасыщенные жиры, витамины и минералы, которые обеспечивают ее гипохолестеролиемические, сенсibiliзирующие к инсулину, антиоксидантные, противовоспалительные и антитромботические свойства [55].

Курение

Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения о тенденциях распространения употребления табака в 2000–2025 гг., в 2017 г. около 8 млн человек умерли от заболеваний, связанных с табакокурением. И хотя в развитых странах численность курящего населения сокращается, в развивающихся странах она по-прежнему растет [3]. Курение является одним из основных факторов риска ССЗ, а окислительный стресс – наиболее вероятным механизмом, лежащим в основе вызванной курением ЭД. Даже низкое потребление сигарет

(одна сигарета в день) представляет собой фактор риска развития ИБС и инсульта. Необходимо отметить, что использование электронных сигарет изначально считалось безопасным, однако в клинических исследованиях показано, что биомаркеры окислительного стресса одинаково увеличивались как у курильщиков традиционных, так и электронных сигарет. Результаты систематического обзора и метаанализа продемонстрировали некорректность маркировки электронных сигарет как безопасных для сердечно-сосудистой системы продуктов [56].

Заключение

Несмотря на значительные успехи в лабораторной диагностике ЭД, необходимость дальнейшего ее совершенствования не вызывает сомнений. В работе продемонстрировано, что различные показатели ЭД имеют неравнозначную диагностическую ценность. Именно по этой причине для определения тяжести ЭД у больных ССЗ, а также эффективности проводимой медикаментозной терапии оценка их результатов должна носить комплексный и системный характер, что позволит добиться максимальной сопоставимости данных лабораторных исследований с клиническими проявлениями заболеваний. Новые специфические маркеры оценки ЭД могут стать ключом к пониманию основных звеньев патогенеза ССЗ, чувствительными индикаторами начальных патологических изменений, надежными предикторами как прогрессирования заболевания, так и его благоприятного прогноза, а также плацдармом для разработки новых лечебно-диагностических стратегий.

Конфликт интересов

Е.А. Захарьян заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.С. Агеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.И. Шрамко заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Д. Малый заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.К. Гуртовая заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.Э. Ибрагимова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053/>

Информация об авторах

Захарьян Елена Аркадьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7384-9705

Агеева Елизавета Сергеевна, доктор медицинских наук, доцент заведующая кафедрой биологии Института

Author Information Form

Zakharyan Elena A., PhD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine No. 1, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7384-9705

Ageeva Elizaveta S., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Biology, Medical Academy named after

«Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3770-2965

Шрамко Юлиана Ивановна, кандидат биологических наук доцент кафедры общей и клинической патофизиологии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4946-7317

Малый Константин Дмитриевич, кандидат медицинских наук доцент кафедры биохимии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6591-2719

Гуртова Анна Константиновна, лаборант центра коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8633-1166

Ибрагимова Регина Энверовна, студент кафедры внутренней медицины № 1 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0734-9400

S.I. Georgievsky of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3770-2965

Shramko Yuliana I., PhD, Associate Professor at the Department of General and Clinical Pathophysiology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4946-7317

Malyi Konstantin D., PhD, Associate Professor at the Department of Biochemistry, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6591-2719

Gurtovaya Anna K., Laboratory Assistant at the Center for the Collective Use of Scientific Equipment “Molecular Biology”, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8633-1166

Ibragimova Regina E., Student at the Department of Internal Medicine No. 1, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0734-9400

Вклад авторов в статью

ЗЕА – интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

АЕС – интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШЮИ – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МКД – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГАК – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ИРЭ – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

ZEA – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

AES – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShYuI – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MKD – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GAK – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

IRE – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alexander Y., Osto E., Schmidt-Trucksäss A., Shechter M., Trifunovic D., Duncker D.J., Aboyans V., Bäck M., Badimon L., Cosentino F., De Carlo M., Dorobantu M., Harrison D.G., Guzik T.J., Hofer I., Morris P.D., Norata G.D., Suades R., Taddei S., Vilahur G., Waltenberger J., Weber C., Wilkinson F., Bochaton-Piallat M.L., Evans

P.C. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. *Cardiovasc Res.* 2021;117(1):29-42. doi: 10.1093/cvr/cvaa085.

2. Leite A.R., Borges-Canha M., Cardoso R., Neves J.S., Castro-Ferreira R., Leite-Moreira A. Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction. *Angiology*. 2020; 71(5): 397-410. doi:10.1177/0003319720903586.
3. Medina-Leyte D.J., Zepeda-García O., Domínguez-Pérez M., González-Garrido A., Villarreal-Molina T., Jacobo-Albavera L. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches. *International journal of molecular sciences*. 2021; 22(8): 3850. doi:10.3390/ijms22083850.
4. Xu S., Ilyas I., Little P.J., Li H., Kamato D., Zheng X., Luo S., Li Z., Liu P., Han J., Harding I.C., Ebong E.E., Cameron S.J., Stewart A.G., Weng J. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacol Reviews*. 2021; 73(3): 924-967. doi:10.1124/pharmrev.120.000096.
5. Incalza M.A., D'Oria R., Natalicchio A., Perrini S., Laviola L., Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascular pharmacology*. 2018; 100: 1-19. doi:10.1016/j.vph.2017.05.005.
6. Balta S. Endothelial Dysfunction and Inflammatory Markers of Vascular Disease. *Current Vascular Pharmacology*. 2021;19(3):243-249. doi:10.2174/157016118666200421142542.
7. Liang S., Zhang J., Ning R., Du Z., Liu J., Batibawa J.W., Duan J., Sun Z.. The critical role of endothelial function in fine particulate matter-induced atherosclerosis. *Particle and Fibre Toxicology*. 2020; 17(1): 61. doi:10.1186/s12989-020-00391-x.
8. Lugo-Gavidia L.M., Burger D., Matthews V.B., Nolde J.M., Galindo Kiuchi M., Carnagarin R., Kannenkeril D., Chan J., Joyson A., Herat L.Y., Azzam O., Schlaich M.P. Role of Microparticles in Cardiovascular Disease: Implications for Endothelial Dysfunction, Thrombosis, and Inflammation. *Hypertension*. 2021; 77(6): 1825-1844. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16975.
9. Самолук М.О., Григорьева Н. Ю. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиология*. 2019; 59 (3): 4-9. doi:10.18087/cardio.2524.
10. Никитин Ю.П., Николаев К.Ю., Рагино Ю.И., Малюткина С.К., Журавская Э.Я., Полонская Я.В. и др. Эндотелиальная дисфункция, гипертония, атеросклероз. Новосибирск; 2014
11. Стрюкова Е. В., Рагино Ю. И., Максимов В. Н. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции и гемостаза при атеросклерозе и гены, ответственные за их регуляцию. *Атеросклероз*. 2017; 13 (1): 49-56.
12. Dowsett L., Higgins E., Alanazi S., Alshuwayer N.A., Leiper F.C., Leiper J. ADMA: A Key Player in the Relationship between Vascular Dysfunction and Inflammation in Atherosclerosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9 (9): 3026. doi:10.3390/jcm9093026.
13. Jud P., Hafner F., Verheyen N., Meinitzer A., Gary T., Brodmann M., Seino G., Hackl G. Homocysteine/ADMA ratio and homocysteine/SDMA ratio as independent predictors of cardiovascular mortality and cardiovascular events in lower extremity arterial disease. *Scientific Reports*. 2018; 8: 14197.
14. Liu Y., Paauwe M., Nixon A.B., Hawinkels L.J.A.C. Endoglin Targeting: Lessons Learned and Questions That Remain. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 22(1):147. doi:10.3390/ijms22010147.
15. Shyu K.G. The Role of Endoglin in Myocardial Fibrosis. *Acta Cardiologica Sinica*. 2017;33(5):461-467. doi:10.6515/acs20170221b.
16. Rossi E., Bernabeu C., Smadja D.M. Endoglin as an Adhesion Molecule in Mature and Progenitor Endothelial Cells: A Function Beyond TGF- β . *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:10. doi:10.3389/fmed.2019.00010.
17. Vicen M., Igreja Sá I.C., Tripská K., Vitverová B., Najmanová I., Eissazadeh S., Micuda S., Nachtigal P. Membrane and soluble endoglin role in cardiovascular and metabolic disorders related to metabolic syndrome. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021;78(6):2405-2418. doi:10.1007/s00018-020-03701-w.
18. Margioulas-Siarkou G., Margioulas-Siarkou C., Petousis S., Margaritis K., Vavoulidis E., Gullo G., Alexandratou M., Dinas K., Sotiriadis A., Mavromatidis G. The role of endoglin and its soluble form in pathogenesis of preeclampsia. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2022; 477(2): 479-491. doi:10.1007/s11010-021-04294-z.
19. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2022; 23(2): 73. doi:10.31083/j.rcm2302073.
20. Balta S., Balta I., Mikhailidis D.P. Endocan: a new marker of endothelial function. *Current Opinion in Cardiology*. 2021; 36(4): 462-468. doi:10.1097/HCO.0000000000000867.
21. Hsiao S.Y., Kung C.T., Tsai N.W., Su C.M., Huang C.C., Lai Y.R., Wang H.C., Cheng B.C., Su Y.J., Lin W.C., Chiang Y.F., Lu C.H. Concentration and value of endocan on outcome in adult patients after severe sepsis. *Clin Chim Acta*. 2018;483:275-280. doi: 10.1016/j.cca.2018.05.007..
22. Kundi H., Balun A., Cicekcioglu H., Karayigit O., Topcuoglu C., Kilinckaya M.F., Kiziltunc E., Cetin M., Ornek E. Admission endocan level may be a useful predictor for in-hospital mortality and coronary severity index in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology*. 2017; 68: 46-51. doi:10.1177/0003319716646932.
23. Степанова Т. В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*.2019; 64(1): 34-41. doi:10.18821/0869-2084-2019-64-1-34-41.
24. Zhou Y., Zhu X., Cui H., Shi J., Yuan G., Shi S., Hu Y. The Role of the VEGF Family in Coronary Heart Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021; 8: 738325. doi:10.3389/fcvm.2021.738325.
25. Dabravolski S.A., Khotina V.A., Omelchenko A.V., Kalmykov V.A., Orekhov A.N. The Role of the VEGF Family in Atherosclerosis Development and Its Potential as Treatment Targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(2): 931. doi:10.3390/ijms23020931.
26. Garcia R., Bouletti C., Sirol M., Logeart D., Monnot C., Ardidie-Robouat C., Caligiuri G., Mercadier J.J., Germain S. VEGF-A plasma levels are associated with microvascular obstruction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2019; 291: 19-24. doi:10.1016/j.ijcard.2019.02.067.
27. Попков В.М., Понукалин А.Н., Захарова Н.Б. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в диагностике метастазов мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. *Онкоурология*. 2016; 12(2): 53-57. doi:10.17650/1726-9776-2016-12-2-53-57.
28. Park J.Y., Lee J.Y., Lee Y.Y., Shim S.H., Suh D.H., Kim J.W. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2021. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2022; 33(2): 43. doi:10.3802/jgo.2022.33.e43.
29. Flower V.A., Barratt S.L., Ward S., Pauling J.D. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Systemic Sclerosis. *Current rheumatology reviews*. 2019; 15(2): 99-109. doi:10.2174/1573397114666180809121005.
30. Moreira F. R. C., de Oliveira T.A., Ramos N.E., Abreu M.A.D., Simões E Silva A.C. The role of renin angiotensin system in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Molecular Biology Reports*. 2021; 48(9): 6619-6629. doi:10.1007/s11033-021-06672-8.
31. Troncoso M. F., Ortiz-Quintero J., Garrido-Moreno V., Sanhueza-Olivares F., Guerrero-Moncayo A., Chiong M., Castro P.F., García L., Gabrielli L., Corbalán R., Garrido-Olivares L., Lavandero S. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular Basis of Disease*. 2021; 1867(9): 166170. doi:10.1016/j.bbdis.2021.166170.
32. Белокопытова И.С., Москалец О.В., Палеев Ф.Н., Зотова О.В. Диагностическая ценность адгезивных молекул sICAM-1 и sVCAM-1 при ишемической болезни сердца. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013; 4: 62-5.
33. Chen Y.H., Lightman S., Eskandarpour M., Calder V.L. Adhesion Molecule Targeted Therapy for Non-Infectious Uveitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(1):503. doi:10.3390/ijms23010503.
34. Oates J.C., Russell D.L., Van Beusecum J.P. Endothelial cells: potential novel regulators of renal inflammation. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2022; 322(3): 309-F321. doi:10.1152/ajprenal.00371.2021.
35. Kong D.H., Kim Y.K., Kim M.R., Jang J.H., Lee S. Emerging Roles of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Immunological Disorders and Cancer. *International journal of molecular sciences*. 2018; 19(4): 1057. doi:10.3390/ijms19041057.

36. Fatahi S., Daneshzad E., Lotfi K., Azadbakht L. The effects of almond consumption on inflammatory biomarkers in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Advances in Nutrition*. 2021;158. doi:10.1093/advances/nmab158.
37. Chen Y.T., Yuan H.X., Ou Z.J., Ou J.S. Microparticles (Exosomes) and Atherosclerosis. *Current atherosclerosis reports*. 2020; 22(6): 23. doi:10.1007/s11883-020-00841-z.
38. Lugo-Gavidia L. M., Burger D., Matthews V.B., Nolde J.M., Galindo Kiuchi M., Carnagarin R., Kannenkeril D., Chan J., Joyson A., Herat L.Y., Azzam O., Schlaich M.P. Role of microparticles in cardiovascular disease: implications for endothelial dysfunction, thrombosis, and inflammation. *Hypertension*. 2021; 77(6): 1825-1844. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16975.
39. Pernomian L., Moreira J.D., Gomes M.S. In the View of Endothelial Microparticles: Novel Perspectives for Diagnostic and Pharmacological Management of Cardiovascular Risk during Diabetes Distress. *Journal of Diabetes Research*. 2018; 2018. doi:10.1155/2018/9685205.
40. Rogula S., Gąsecka A., Filipiak K.J. Macroscopic role of microparticles in cardiovascular disease. *Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2020; 49(286): 255-259.
41. Cooper S., Teoh H., Campeau M.A., Verma S., Leask R.L. Empagliflozin restores the integrity of the endothelial glycocalyx in vitro. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2019; 459: 121-130. doi: 10.1007/s11010-019-03555-2
42. Aini K., Fukuda D., Tanaka K., Higashikuni Y., Hirata Y., Yagi S., Kusunose K., Yamada H., Soeki T., Sata M. Vildagliptin, a DPP-4 Inhibitor, Attenuates Endothelial Dysfunction and Atherogenesis in Nondiabetic Apolipoprotein E-Deficient Mice. *International heart journal*. 2019; 60: 1421-1429. doi: 10.1536/ihj.19-117.
- 43.ardu C., Paolisso P., Sacra C., Mauro C., Minicucci F., Portoghese M., Rizzo M.R., Barbieri M., Sasso F.C., D'Onofrio N., Balestrieri M.L., Calabrò P., Paolisso G., Marfella R. Effects of metformin therapy on coronary endothelial dysfunction in patients with prediabetes with stable angina and nonobstructive coronary artery stenosis: the CODYCE multicenter prospective study. *Diabetes Care*. 2019; 42(10): 1946-1955. doi: 10.2337/dc18-2356.
44. Becher T., Schulze T.J., Schmitt M., Trinkmann F., El-Battrawy I., Akin I., Kältsch T., Borggrefe M., Stach K. Ezetimibe inhibits platelet activation and uPAR expression on endothelial cells. *International journal of cardiology*. 2017; 227: 858-862. doi:10.1016/j.ijcard.2016.09.122.
45. Bacchiaga B. C., Bacchiaga A.B., Usnayo M.J., Bedirian R., Singh G., Pinheiro G.D. Interleukin 6 inhibition and coronary artery disease in a High-Risk population: a prospective Community-Based clinical study. *Journal of the American Heart Association*. 2017; 6(3): e005038. doi:10.1161/JAHA.116.005038.
46. Ikonomidis I., Pavlidis G., Katsimbri P., Lambadiari V., Parissis J., Andreadou I., Tsoumani M., Boumpas D., Kouretas D., Iliodromitis E. Tocilizumab improves oxidative stress and endothelial glycocalyx: A mechanism that may explain the effects of biological treatment on COVID-19. *Food and Chemical Toxicology*. 2020; 145: 111694. doi:10.1016/j.fct.2020.111694.
47. Yang X., Wan M., Cheng Z., Wang Z., Wu Q. Tofacitinib inhibits ox-LDL-induced adhesion of THP-1 monocytes to endothelial cells. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2019; 47(1): 2775-2782. doi:10.1080/21691401.2019.1573740.
48. Ashry N. A., Abdelaziz R. R., Suddek G. M. The potential effect of imatinib against hypercholesterolemia induced atherosclerosis, endothelial dysfunction and hepatic injury in rabbits. *Life sciences*. 2020; 243: 117275. doi:10.1016/j.lfs.2020.117275.
49. Zhou X., Cai J., Liu W., Wu X., Gao C. Cysteinyl leukotriene receptor type 1 (CysLT1R) antagonist zafirlukast protects against TNF- α -induced endothelial inflammation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019; 111: 452-459. doi:10.1016/j.biopha.2018.12.064.
50. Pang J., Hu P., Wang J., Jiang J., Lai J. Vorapaxar stabilizes permeability of the endothelial barrier under cholesterol stimulation via the AKT/JNK and NF- κ B signaling pathways. *Molecular Medicine Reports*. 2019; 19(6): 5291-5300. doi:10.3892/mmr.2019.10211.
51. Campo G., Vieceli Dalla Sega F., Pavasini R., Aquila G., Gallo F., Fortini F., Tonet E., Cimaglia P., Del Franco A., Pestelli G., Pecoraro A., Contoli M., Balla C., Biscaglia S., Rizzo P., Ferrari R. Biological effects of ticagrelor over clopidogrel in patients with stable coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Thrombosis and haemostasis*. 2017; 117(6): 1208-1216. doi:10.1160/TH16-12-0973.
52. Aquila G., Vieceli Dalla Sega F., Marracino L., Pavasini R., Cardelli L.S., Piredda A., Scoccia A., Martino V., Fortini F., Bononi I., Martini F., Manfrini M., Pannuti A., Ferrari R., Rizzo P., Campo G. Ticagrelor increases SIRT1 and HES1 mRNA levels in peripheral blood cells from patients with stable coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(5): 1576. doi:10.3390/ijms21051576.
53. Vianello F., Sambado L., Goss A., Fabris F., Prandoni P. Dabigatran antagonizes growth, cell-cycle progression, migration, and endothelial tube formation induced by thrombin in breast and glioblastoma cell lines. *Cancer Medicine*. 2016; 5(10): 2886-2898. doi:10.1002/cam4.857
54. Pedralli M.L., Marschner R.A., Kollet D.P., Neto S.G., Eibel B., Tanaka H., Lehnen A.M. Different exercise training modalities produce similar endothelial function improvements in individuals with prehypertension or hypertension: A randomized clinical trial. *Scientific reports*. 2020; doi: 10: 1-9. 10.1038/s41598-020-64365-x
55. Fatima K., Rashid A.M., Memon U.A.A., Fatima S.S., Javaid S.S., Shahid O., Zehri F., Obaid M.A., Ahmad M., Almas T., Minhas A.M.K. Mediterranean Diet and its Effect on Endothelial Function: A Meta-analysis and Systematic Review. *Irish Journal of Medical Science*. 2022: 1-9. doi:10.1007/s11845-022-02944-9.
56. Golbidi S., Edvinsson L., Laher I. Smoking and Endothelial Dysfunction. *Current Vascular Pharmacology*. 2020;18(1):1-11. doi: 10.2174/1573403X14666180913120015.

REFERENCES

1. Alexander Y., Osto E., Schmidt-Trucksäss A., Shechter M., Trifunovic D., Duncker D.J., Aboyans V., Bäck M., Badimon L., Cosentino F., De Carlo M., Dorobantu M., Harrison D.G., Guzik T.J., Hoefer I., Morris P.D., Norata G.D., Suades R., Taddei S., Vilahur G., Waltenberger J., Weber C., Wilkinson F., Bochaton-Piallat M.L., Evans P.C. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. *Cardiovasc Res*. 2021;117(1):29-42. doi: 10.1093/cvr/cvaa085.
2. Leite A.R., Borges-Canha M., Cardoso R., Neves J.S., Castro-Ferreira R., Leite-Moreira A. Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction. *Angiology*. 2020; 71(5): 397-410. doi:10.1177/0003319720903586.
3. Medina-Leyte D.J., Zepeda-García O., Domínguez-Pérez M., González-Garrido A., Villarreal-Molina T., Jacobo-Albavera L. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches. *International journal of molecular sciences*. 2021; 22(8): 3850. doi:10.3390/ijms22083850.
4. Xu S., Ilyas I., Little P.J., Li H., Kamato D., Zheng X., Luo S., Li Z., Liu P., Han J., Harding I.C., Ebong E.E., Cameron S.J., Stewart A.G., Weng J. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacol Reviews*. 2021; 73(3): 924-967. doi:10.1124/pharmrev.120.000096.
5. Incalza M.A., D'Oria R., Naticicchio A., Perrini S., Laviola L., Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascular pharmacology*. 2018; 100: 1-19. doi:10.1016/j.vph.2017.05.005.
6. Balta S. Endothelial Dysfunction and Inflammatory Markers of Vascular Disease. *Current Vascular Pharmacology*.

- 2021;19(3):243-249. doi:10.2174/1570161118666200421142542.
7. Liang S., Zhang J., Ning R., Du Z., Liu J., Batibawa J.W., Duan J., Sun Z.. The critical role of endothelial function in fine particulate matter-induced atherosclerosis. *Particle and Fibre Toxicology*. 2020; 17(1): 61. doi:10.1186/s12989-020-00391-x.
 8. Lugo-Gavidia L.M., Burger D., Matthews V.B., Nolde J.M., Galindo Kiuchi M., Carnagarin R., Kannenkeril D., Chan J., Joyson A., Herat L.Y., Azzam O., Schlaich M.P. Role of Microparticles in Cardiovascular Disease: Implications for Endothelial Dysfunction, Thrombosis, and Inflammation. *Hypertension*. 2021; 77(6): 1825-1844. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16975.
 9. Samolyuk M.O., Grigoryeva N.Yu. Evaluation of endothelial dysfunction and possibilities of its correction at the present stage in patients with cardiovascular diseases. *Cardiology*. 2019; 59 (3): 4-9. doi:10.18087/cardio.2524. (In Russian)
 10. Nikitin Y.P., Nikolaev K.Y., Ragino Y.I., Malyutina S.K., Zhuravskaya E.Ya., Polonskaya Ya.V. et al. Endothelial dysfunction, hypertension, and atherosclerosis. Novosibirsk; 2014 (In Russian)
 11. Strukova E. V., Ragino Y. I., Maksimov V. N. Biochemical markers of endothelial dysfunction and hemostasis in atherosclerosis and the genes responsible for their regulation. *Atherosclerosis*. 2017; 13 (1): 49-56.(In Russian)
 12. Dowsett L., Higgins E., Alanazi S., Alshuwayer N.A., Leiper F.C., Leiper J. ADMA: A Key Player in the Relationship between Vascular Dysfunction and Inflammation in Atherosclerosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9 (9): 3026. doi:10.3390/jcm9093026.
 13. Jud P., Hafner F., Verheyen N., Meinitzer A., Gary T., Brodmann M., Seinost G., Hackl G. Homoarginine/ADMA ratio and homoarginine/SDMA ratio as independent predictors of cardiovascular mortality and cardiovascular events in lower extremity arterial disease. *Scientific Reports*. 2018; 8: 14197.
 14. Liu Y., Paauwe M., Nixon A.B., Hawinkels L.J.A.C. Endoglin Targeting: Lessons Learned and Questions That Remain. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 22(1):147. doi:10.3390/ijms22010147.
 15. Shyu K.G. The Role of Endoglin in Myocardial Fibrosis. *Acta Cardiologica Sinica*. 2017;33(5):461-467. doi:10.6515/acs20170221b.
 16. Rossi E., Bernabeu C., Smadja D.M. Endoglin as an Adhesion Molecule in Mature and Progenitor Endothelial Cells: A Function Beyond TGF- β . *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:10. doi:10.3389/fmed.2019.00010.
 17. Vicen M., Igreja Sá I.C., Tripská K., Vítverová B., Najmanová I., Eissazadeh S., Micuda S., Nachtigal P. Membrane and soluble endoglin role in cardiovascular and metabolic disorders related to metabolic syndrome. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021;78(6):2405-2418. doi:10.1007/s00018-020-03701-w.
 18. Margioulas-Siarkou G., Margioulas-Siarkou C., Petousis S., Margaritis K., Vavoulidis E., Gullo G., Alexandratou M., Dinas K., Sotiriadis A., Mavromatidis G. The role of endoglin and its soluble form in pathogenesis of preeclampsia. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2022; 477(2): 479-491. doi:10.1007/s11010-021-04294-z.
 19. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2022; 23(2): 73. doi:10.31083/j.rcm2302073.
 20. Balta S., Balta I., Mikhailidis D.P. Endocan: a new marker of endothelial function. *Current Opinion in Cardiology*. 2021; 36(4): 462-468. doi:10.1097/HCO.0000000000000867.
 21. Hsiao S.Y., Kung C.T., Tsai N.W., Su C.M., Huang C.C., Lai Y.R., Wang H.C., Cheng B.C., Su Y.J., Lin W.C., Chiang Y.F., Lu C.H. Concentration and value of endocan on outcome in adult patients after severe sepsis. *Clin Chim Acta*. 2018;483:275-280. doi:10.1016/j.cca.2018.05.007.
 22. Kundi H., Balun A., Cicekcioglu H., Karayigit O., Topcuoglu C., Kilinckaya M.F., Kiziltunc E., Cetin M., Ornek E. Admission endocan level may be a useful predictor for in-hospital mortality and coronary severity index in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology*. 2017; 68: 46-51. doi:10.1177/0003319716646932.
 23. Stepanova T.V., Ivanov A.N., Tereshkina N.E., Popyhova E.B., Lagutina D.D. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance (literature review). *Clinical Laboratory Diagnostics*.2019; 64(1): 34-41. doi:10.18821/0869-2084-2019-64-1-34-41. (In Russian)
 24. Zhou Y., Zhu X., Cui H., Shi J., Yuan G., Shi S., Hu Y. The Role of the VEGF Family in Coronary Heart Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021; 8: 738325. doi:10.3389/fcvm.2021.738325.
 25. Dabravolski S.A., Khotina V.A., Omelchenko A.V., Kalmykov V.A., Orekhov A.N. The Role of the VEGF Family in Atherosclerosis Development and Its Potential as Treatment Targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(2): 931. doi:10.3390/ijms23020931.
 26. Garcia R., Bouleti C., Sirol M., Logeart D., Monnot C., Ardidie-Robouant C., Caligiuri G., Mercadier J.J., Germain S. VEGF-A plasma levels are associated with microvascular obstruction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2019; 291: 19-24. doi:10.1016/j.ijcard.2019.02.067.
 27. Popkov V.M., Ponukalin A.N., Zakharova N.B. Vascular endothelial growth factor in diagnostics of metastases of a muscle-invasive bladder cancer. *Onkourologiya*. 2016; 12(2): 53-57. doi:10.17650/1726-9776-2016-12-2-53-57 (In Russian)
 28. Park J.Y., Lee J.Y., Lee Y.Y., Shim S.H., Suh D.H., Kim J.W. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2021. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2022; 33(2): 43. doi:10.3802/jgo.2022.33.e43.
 29. Flower V.A., Barratt S.L., Ward S., Pauling J.D. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Systemic Sclerosis. *Current rheumatology reviews*. 2019; 15(2): 99-109. doi:10.2174/1573397114666180809121005.
 30. Moreira F. R. C., de Oliveira T.A., Ramos N.E., Abreu M.A.D., Simões E Silva A.C. The role of renin angiotensin system in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Molecular Biology Reports*. 2021; 48(9): 6619-6629. doi:10.1007/s11033-021-06672-8.
 31. Troncoso M. F., Ortiz-Quintero J., Garrido-Moreno V., Sanhueza-Olivares F., Guerrero-Moncayo A., Chiong M., Castro P.F., Garcia L., Gabrielli L., Corbalán R., Garrido-Olivares L., Lavandero S. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular Basis of Disease*. 2021; 1867(9): 166170. doi:10.1016/j.bbdis.2021.166170.
 32. Belokopytova I.S., Moskaletz O.V., Paleev F.N., Zotova O.V. The diagnostic value of adhesive molecules sICAM-1 and sVCAM-1 in ischemic heart disease. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2013; 4: 62-5. (In Russian)
 33. Chen Y.H., Lightman S., Eskandarpour M., Calder V.L. Adhesion Molecule Targeted Therapy for Non-Infectious Uveitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(1):503. doi:10.3390/ijms23010503.
 34. Oates J.C., Russell D.L., Van Beusecum J.P. Endothelial cells: potential novel regulators of renal inflammation. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2022; 322(3): 309-F321. doi:10.1152/ajprenal.00371.2021.
 35. Kong D.H., Kim Y.K., Kim M.R., Jang J.H., Lee S. Emerging Roles of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Immunological Disorders and Cancer. *International journal of molecular sciences*. 2018; 19(4): 1057. doi:10.3390/ijms19041057.
 36. Fatahi S., Daneshzad E., Lotfi K., Azadbakht L. The effects of almond consumption on inflammatory biomarkers in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Advances in Nutrition*. 2021:158. doi:10.1093/advances/nmab158.
 37. Chen Y.T., Yuan H.X., Ou Z.J., Ou J.S. Microparticles (Exosomes) and Atherosclerosis. *Current atherosclerosis reports*. 2020; 22(6): 23. doi:10.1007/s11883-020-00841-z.
 38. Lugo-Gavidia L. M., Burger D., Matthews V.B., Nolde J.M., Galindo Kiuchi M., Carnagarin R., Kannenkeril D., Chan J., Joyson A., Herat L.Y., Azzam O., Schlaich M.P. Role of microparticles in cardiovascular disease: implications for endothelial dysfunction, thrombosis, and inflammation. *Hypertension*. 2021; 77(6): 1825-1844. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16975.
 39. Pernomian L., Moreira J.D., Gomes M.S. In the View of Endothelial Microparticles: Novel Perspectives for Diagnostic and Pharmacological Management of Cardiovascular Risk during Diabetes Distress. *Journal of Diabetes Research*. 2018; 2018. doi:10.1155/2018/9685205.
 40. Rogula S., Gąsecka A., Filipiak K.J. Macroscopic role

of microparticles in cardiovascular disease. *Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2020; 49(286): 255-259.

41. Cooper S., Teoh H., Campeau M.A., Verma S., Leask R.L. Empagliflozin restores the integrity of the endothelial glycocalyx in vitro. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2019; 459: 121–130. doi: 10.1007/s11010-019-03555-2

42. Aini K., Fukuda D., Tanaka K., Higashikuni Y., Hirata Y., Yagi S., Kusunose K., Yamada H., Soeki T., Sata M. Vildagliptin, a DPP-4 Inhibitor, Attenuates Endothelial Dysfunction and Atherogenesis in Nondiabetic Apolipoprotein E-Deficient Mice. *International heart journal*. 2019; 60: 1421–1429. doi: 10.1536/ihj.19-117.

43. Sardu C., Paolisso P., Sacra C., Mauro C., Minicucci F., Portoghese M., Rizzo M.R., Barbieri M., Sasso F.C., D'Onofrio N., Balestrieri M.L., Calabrò P., Paolisso G., Marfella R. Effects of metformin therapy on coronary endothelial dysfunction in patients with prediabetes with stable angina and nonobstructive coronary artery stenosis: the CODYCE multicenter prospective study. *Diabetes Care*. 2019; 42(10): 1946-1955. doi: 10.2337/dc18-2356.

44. Becher T., Schulze T.J., Schmitt M., Trinkmann F., El-Battrawy I., Akin I., Kälsch T., Borggreffe M., Stach K. Ezetimibe inhibits platelet activation and uPAR expression on endothelial cells. *International journal of cardiology*. 2017; 227: 858–862. doi:10.1016/j.ijcard.2016.09.122.

45. Bacchiega B. C., Bacchiega A.B., Usnayo M.J., Bedirian R., Singh G., Pinheiro G.D. Interleukin 6 inhibition and coronary artery disease in a High-Risk population: a prospective Community-Based clinical study. *Journal of the American Heart Association*. 2017; 6(3): e005038. doi:10.1161/JAHA.116.005038.

46. Ikonomidis I., Pavlidis G., Katsimbri P., Lambadiari V., Parissis J., Andreadou I., Tsoumani M., Boumpas D., Kouretas D., Iliodromitis E. Tocilizumab improves oxidative stress and endothelial glycocalyx: A mechanism that may explain the effects of biological treatment on COVID-19. *Food and Chemical Toxicology*. 2020; 145: 111694. doi:10.1016/j.fct.2020.111694.

47. Yang X., Wan M., Cheng Z., Wang Z., Wu Q. Tofacitinib inhibits ox-LDL-induced adhesion of THP-1 monocytes to endothelial cells. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2019; 47(1): 2775-2782. doi:10.1080/21691401.2019.1573740.

48. Ashry N. A., Abdelaziz R. R., Suddek G. M. The potential effect of imatinib against hypercholesterolemia induced atherosclerosis, endothelial dysfunction and hepatic injury

in rabbits. *Life sciences*. 2020; 243: 117275. doi:10.1016/j.lfs.2020.117275.

49. Zhou X., Cai J., Liu W., Wu X., Gao C. Cysteinyl leukotriene receptor type 1 (CysLT1R) antagonist zafirlukast protects against TNF- α -induced endothelial inflammation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019; 111: 452-459. doi:10.1016/j.biopha.2018.12.064.

50. Pang J., Hu P., Wang J., Jiang J., Lai J. Vorapaxar stabilizes permeability of the endothelial barrier under cholesterol stimulation via the AKT/JNK and NF- κ B signaling pathways. *Molecular Medicine Reports*. 2019; 19(6): 5291-5300. doi:10.3892/mmr.2019.10211.

51. Campo G., Vieceli Dalla Sega F., Pavasini R., Aquila G., Gallo F., Fortini F., Tonet E., Cimaglia P., Del Franco A., Pestelli G., Pecoraro A., Contoli M., Balla C., Biscaglia S., Rizzo P., Ferrari R. Biological effects of ticagrelor over clopidogrel in patients with stable coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Thrombosis and haemostasis*. 2017; 117(6): 1208-1216. doi:10.1160/TH16-12-0973.

52. Aquila G., Vieceli Dalla Sega F., Marracino L., Pavasini R., Cardelli L.S., Piredda A., Scoccia A., Martino V., Fortini F., Bononi I., Martini F., Manfrini M., Pannuti A., Ferrari R., Rizzo P., Campo G. Ticagrelor increases SIRT1 and HES1 mRNA levels in peripheral blood cells from patients with stable coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(5): 1576. doi:10.3390/ijms21051576.

53. Vianello F., Sambado L., Goss A., Fabris F., Prandoni P. Dabigatran antagonizes growth, cell-cycle progression, migration, and endothelial tube formation induced by thrombin in breast and glioblastoma cell lines. *Cancer Medicine*. 2016; 5(10): 2886-2898. doi:10.1002/cam4.857

54. Pedralli M.L., Marschner R.A., Kollet D.P., Neto S.G., Eibel B., Tanaka H., Lehnen A.M. Different exercise training modalities produce similar endothelial function improvements in individuals with prehypertension or hypertension: A randomized clinical trial. *Scientific reports*. 2020; doi: 10: 1–9. 10.1038/s41598-020-64365-x

55. Fatima K., Rashid A.M., Memon U.A.A., Fatima S.S., Javaid S.S., Shahid O., Zehri F., Obaid M.A., Ahmad M., Almas T., Minhas A.M.K. Mediterranean Diet and its Effect on Endothelial Function: A Meta-analysis and Systematic Review. *Irish Journal of Medical Science*. 2022; 1-9. doi:10.1007/s11845-022-02944-9.

56. Golbidi S., Edvinsson L., Laher I. Smoking and Endothelial Dysfunction. *Current Vascular Pharmacology*. 2020;18(1):1-11. doi: 10.2174/1573403X14666180913120015.

Для цитирования: Захарьян Е.А., Агеева Е.С., Шрамко Ю.И., Малый К.Д., Гуртовая А.К., Ибрагимова Р.Э. Современные представления о диагностической роли биомаркеров эндотелиальной дисфункции и возможностях ее коррекции. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(4S): 194-207. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4S-194-207

To cite: Zakharyan E.A., Ageeva E.S., Shramko Yu.I., Maly K.D., Gurtova A.K., Ibragimova R.E. A modern view on the diagnostic role of endothelial dysfunction biomarkers and the possibilities of its correction. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4S): 194-207. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4S-194-207