

РАСТВОРИМЫЙ ЭНДОГЛИН — ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



© А.М. Горбачева*, Е.Е. Бибик, Е.А. Добрева, А.Р. Елфимова, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Обоснование. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) ассоциирован с высокой частотой сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе обусловленных дисфункцией эндотелия. Оценка эндотелиальной дисфункции у пациентов с ПГПТ позволит выявить предрасположенность к развитию сердечно-сосудистой патологии и определить оптимальную тактику ведения при этой патологии.

Цель. Оценить концентрацию растворимого эндоглина и фотоплетизмографические показатели как потенциальные маркеры эндотелиальной дисфункции в сочетании с параметрами пуринового, липидного и углеводного обмена у пациентов с ПГПТ.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое одномоментное исследование 50 пациентов с верифицированным ПГПТ, не имевших подтвержденной сердечно-сосудистой и иной сопутствующей соматической патологии, и 21 условно здорового добровольца, сопоставимых по полу и возрасту. Всем участникам проводился биохимический анализ крови (кальций общий, ионизированный, альбумин, липидограмма, мочевины, мочевины, мочевая кислота, глюкоза, креатинин), оценивались концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ), 25(OH)D и эндоглина. Кроме того, выполнялись эхокардиография, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, а также фотоплетизмография.

Результаты. Группы ожидаемо различались по показателям минерального обмена, характерным для ПГПТ; по параметрам жирового, пуринового и углеводного обмена отличий выявлено не было. Сывороточные концентрации эндоглина были ниже в исследуемой группе ($p=0,002$). В объединенной группе обнаружены отрицательные корреляции между концентрацией альбумин-скорректированного кальция и ПТГ с эндоглином ($r_1=-0,370$; $p_1=0,003$ и $r_2=-0,475$; $p_2<0,001$ соответственно) и положительная корреляция между концентрацией эндоглина и фосфора ($r=0,363$; $p=0,003$). Описанные факты сопровождалось изменениями фотоплетизмографических показателей, характеризующих увеличение жесткости сосудистой стенки.

Заключение. Сывороточная концентрация растворимого эндоглина ниже у пациентов с ПГПТ, чем у здоровых добровольцев. Уровень эндоглина отрицательно коррелирует с сывороточными концентрациями кальция и ПТГ и положительно — с концентрацией фосфора сыворотки крови. Дальнейшие исследования позволят установить патогенетический механизм выявленных взаимосвязей и оценить роль эндоглина в качестве потенциального предиктора сердечно-сосудистой патологии при ПГПТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; эндотелиальная дисфункция; эндоглин.

SOLUBLE ENDOGLIN AS A PERSPECTIVE MARKER OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: A PILOT STUDY

© Anna M. Gorbacheva*, Ekaterina E. Bibik, Ekaterina A. Dobrev, Alina R. Elfimova, Anna K. Eremkina, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: Primary hyperparathyroidism (PHPT), one of the most common endocrine pathologies, is associated with a higher incidence of cardiovascular diseases, in particular, those caused by endothelial dysfunction. Evaluation of endothelial dysfunction in patients with PHPT will predict the development of cardiovascular pathology and determine the optimal tactics for PHPT management.

AIM: To evaluate the concentration of soluble endoglin and photoplethysmographic parameters as potential markers of endothelial dysfunction in patients with PHPT.

MATERIALS AND METHODS: A single-center interventional single-stage study was carried out. 2 groups were formed. The first group included 50 patients with verified PHPT who did not have cardiovascular or other concomitant somatic pathologies in anamnesis. The comparison group included 21 healthy volunteers comparable in sex and age. All participants underwent a biochemical blood test (total calcium, ionized, albumin, lipidogram, urea, uric acid, glucose, creatinine, alkaline phosphatase), parathyroid hormone, 25 (OH) D and endoglin concentrations were evaluated. In addition, echocardiography, ultrasound of the brachiocephalic arteries and arteries of the lower extremities, as well as photoplethysmography were performed.

RESULTS: The groups differed in mineral parameters associated with PHPT; no differences were found in parameters of lipid, uric acid and carbohydrate metabolism. Serum levels of endoglin were lower in PHPT patients ($p=0.002$). We found

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



a negative correlation between the concentration of albumin-corrected calcium and PTH with endoglin ($r_1 = -0.370$, $p_1 = 0.003$ and $r_2 = -0.475$, $p_2 < 0.001$, respectively) and a positive correlation between the concentration of endoglin and phosphorus ($r = 0.363$, $p = 0.003$). These associations were accompanied by changes in photoplethysmographic parameters that indicate an increase in the vascular wall stiffness.

CONCLUSION: The serum level of soluble endoglin is lower in patients with PHPT than in healthy volunteers, negatively correlates with calcium and PTH concentrations and positively with serum phosphorus concentrations. Further studies will make it possible to establish the pathogenetic mechanism of the identified relationships and evaluate the role of endoglin as a potential predictor of cardiovascular pathology in PHPT population.

KEYWORDS: primary hyperparathyroidism; endothelial dysfunction; endoglin.

ОБОСНОВАНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из ведущих причин смертности в России и в мире [1]. В этом контексте вопросы ранней профилактики как самих ССЗ, так и провоцирующих их факторов являются крайне актуальными.

Широко известно, что различные эндокринопатии (например, сахарный диабет, тиреотоксикоз, гиперкортицизм и др.) потенцируют развитие сердечно-сосудистой патологии. С ростом осведомленности о первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ) и потенциальных эффектах паратиреоидного гормона (ПТГ) на различные клетки-мишени [2–5] накапливаются сведения об ассоциациях ПГПТ и ССЗ, а также нарушениях углеводного, липидного и пуринового обмена.

Так, для пациентов с ПГПТ по сравнению с общей популяцией характерна большая частота инсулинорезистентности [6] и сахарного диабета [7, 8]. Также в активной стадии ПГПТ у пациентов отмечаются более высокие сыровороточные концентрации общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности [9–11]. Помимо дислипидемий, у пациентов с гормонально-активными

опухолями околощитовидных желез (ОЩЖ) чаще наблюдается артериальная гипертензия [12, 13]. Частота гиперурикемии среди пациентов с ПГПТ также выше, чем у лиц без патологии минерального обмена [14, 15].

В связи с этим интерес вызывает изучение влияния ПГПТ на развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) — состояния, предшествующего клиническим проявлениям артериальной гипертензии и атеросклероза. Под ЭД понимают нарушение процессов вазодилатации и вазоконстрикции, повышение продукции активных форм кислорода (ROS) и провоспалительных факторов, а также снижение биодоступности монооксида азота [16].

Известно, что ПТГ способен влиять на функцию эндотелиоцитов. Так, посредством инозитолтрифосфата он значительно повышает внутриклеточную концентрацию кальция и его поглощение митохондриями, вследствие чего продукция ROS увеличивается. Это, в свою очередь, приводит к изменению передачи сигналов от рецепторов брадикинина и сосудистого эндотелиального фактора роста, нарушению васкулогенеза и потокзависимого расширения сосуда (т.е. к ЭД) [17]. Схематично данный процесс представлен на рис. 1.

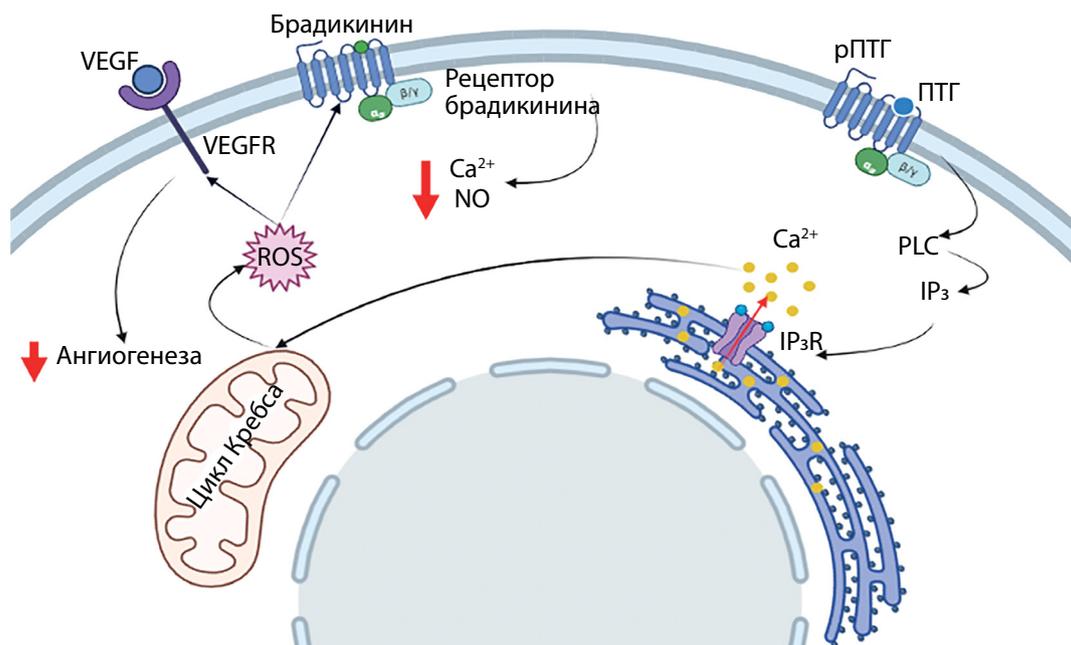


Рисунок 1. Схематическое изображение механизмов развития ЭД под влиянием ПТГ.

ROS — активные формы кислорода; VEGF/VEGFR — эндотелиальный сосудистый фактор роста и его рецептор соответственно; NO — монооксид азота; ПТГ/рПТГ — паратгормон и его рецептор соответственно, PLC — протеинлипаза C; IP_3/IP_3R — инозитолтрифосфат и его рецептор соответственно, по J. Gambardella и соавт. [17]. Рисунок создан при помощи сервиса Biorender.com.

Figure 1. Mechanisms of development of endothelial dysfunction under the influence of parathyroid hormone.

ROS — reactive oxygen species; VEGF/VEGFR — endothelial vascular growth factor and its receptor, respectively; NO — nitrogen monoxide; PTH/rPTH — parathyroid hormone and its receptor, respectively; PLC — protein lipase C; IP_3/IP_3R — inositoltri-phosphate and its receptor, respectively, according to J. Gambardella et al. [17]. The drawing was created using the Biorender.com service.

Влияние ПТГ на окислительные процессы в организме подтверждается результатами клинических исследований: у пациентов с ПГПТ после паратиреоидэктомии отмечается снижение общего окислительного статуса, концентраций малондальдегида и супероксиддисмутазы (маркеров активности перекисного окисления липидов) [18].

Выявление ранних признаков ЭД у пациентов с ПГПТ важно для оценки риска развития ССЗ и, в перспективе, определения тактики лечения. Признаки ЭД могут быть выявлены как в ходе инструментальных исследований (например, фотоплетизмографии), так и при анализе ряда сывороточных маркеров. Работы о динамике лабораторных маркеров ЭД при ПГПТ в литературе лимитированы.

В контексте ПГПТ ранее исследовались такие параметры, характеризующие ЭД, как высокочувствительный С-реактивный белок, интерлейкин-6, молекула сосудистой адгезии-1, Е-селектин [19]. В то же время интерес представляют поиск и исследование новых маркеров ЭД, в частности эндоглина.

Эндоглин — гомодимерный трансмембранный гликопротеин, известный также как рецептор трансформирующего фактора роста бета (TGF β) типа III, или CD105. Описаны две изоформы эндоглина: длинная (L-эндоглин) и короткая (S-эндоглин), отличающиеся друг от друга длиной цитоплазматической части и степенью фосфорилирования [20]. Как L-эндоглин, так и S-эндоглин обладают способностью модулировать различные сигнальные пути TGF β , регулируя баланс между про- и антиангиогенными реакциями TGF β . В эндотелиальных клетках преобладает экспрессия L-эндоглина [21].

В ответ на гипоксию, воспаление, окислительный стресс и воздействие проатерогенных медиаторов изменяются уровень экспрессии эндоглина на клетках эндотелия и скорость отщепления от внеклеточного домена полноразмерного мембранного эндоглина его растворимой формы (SENG). Данный процесс протекает под воздействием мембранной матриксной металлопротеиназы-14. Эндоглин (растворимая и мембранная форма) активно изучался при различных патологических состояниях: геморрагической телеангиэктазии, преэклампсии, онкологических процессах. Отдельным направлением исследований является изучение SENG как маркера сердечно-сосудистых заболеваний и прежде всего атеросклероза [22].

Так, сывороточные концентрации SENG напрямую коррелируют с толщиной комплекса интима-медиа (КИМ) каротидных артерий [23]. На сывороточную концентрацию SENG влияет интенсивность процессов воспаления и окисления в организме. Концентрация SENG повышается в ответ на окислительный стресс, введение провоспалительных цитокинов в культуру эндотелиальных клеток пупочной вены человека [24]. Была продемонстрирована прямая взаимосвязь между концентрациями SENG и показателями артериального давления. Кроме того, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа концентрация SENG коррелирует с показателями гликемии и гликированного гемоглобина [25]. Отщепление экстраклеточной части эндоглина и повышение его плазменной концентрации ассоциированы с неблагоприятными исходами ишемической болезни сердца [24, 26]. С другой стороны, результаты других исследований показали, что нарушение эндотелиальной функции наблюдается при снижении концентрации эндоглина и, более того, может

выступать в качестве раннего маркера сердечно-сосудистой патологии [27, 28].

Влияет ли ПТГ напрямую на концентрации SENG, остается неизвестным. Однако существуют данные о взаимодействии ПТГ и TGF β , рецептором которого является эндоглин. Так, ПТГ активирует интернализацию рецептора TGF β II типа и рецептора ПТГ I типа, что *in vivo* ослабляет передачу сигналов TGF β и ПТГ [29, 30]. При этом добавление TGF β в культуру паратироцитов подавляет их пролиферацию и секрецию ими ПТГ [31]. Кроме того, ПТГ приводит к снижению продукции монооксида азота [17]. В регуляцию синтеза монооксида азота вовлечен и эндоглин [20], что является дополнительной точкой пересечения эффектов этих регуляторных молекул.

Тем не менее эти патогенетические каскады, а также роль SENG в диагностике и прогнозировании патологии ССЗ при ПГПТ требуют дальнейшего детального изучения. Таким образом, основной проблемой, на решение которой было направлено настоящее исследование, является изучение эндоглина как потенциального маркера ЭД у пациентов с ПГПТ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — оценка сывороточной концентрации растворимого эндоглина и фотоплетизмографических показателей как потенциальных маркеров ЭД в сочетании с параметрами пуринового, липидного и углеводного обмена у пациентов с ПГПТ.

Для достижения указанной цели были решены следующие задачи:

1. оценка состояния минерального, липидного, углеводного и пуринового обмена у пациентов молодого и среднего возраста с ПГПТ без подтвержденных сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний;
2. оценка состояния сосудистого русла у пациентов молодого и среднего возраста с ПГПТ без подтвержденных сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний;
3. сравнение пациентов с ПГПТ без подтвержденных сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний с сопоставимой группой условно здоровых добровольцев по исследованным параметрам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. Исследование проведено в период с января 2018 по апрель 2022 г.

Исследуемые популяции

Исследовались две группы: пациенты в активной фазе ПГПТ и здоровые добровольцы.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 65 лет;
- для группы исследования — верифицированный ПГПТ (в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [32]);
- наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м²;
 - индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м²;
 - наличие сердечно-сосудистой патологии в анамнезе: некомпенсированной артериальной гипертензии, гемодинамически значимых пороков сердца, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности;
 - наличие синдрома множественных эндокринных неоплазий (клинически и/или генетически);
 - наличие нарушений углеводного обмена;
 - наличие в анамнезе онкологических и/или иных тяжелых соматических заболеваний;
 - курение в анамнезе.
- Критерием исключения был отказ от продолжения обследования.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Применялся сплошной метод формирования выборок.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое интервенционное одномоментное исследование.

Методы

Антропометрические параметры (масса и рост тела) измерялись при помощи электронных напольных медицинских весов (ВЭМ-150, «Масса-К», Россия) и медицинского ростомера (Р-Сс-МСК МСК-233, ООО «Медстальконструкция», Россия). ИМТ рассчитывался по формуле: ИМТ = масса тела натошак, кг/рост, м². Критериями ожирения были выбраны таковые, рекомендованные ВОЗ и национальными клиническими рекомендациями [33].

Всем участникам натошак проводился забор венозной крови из локтевой вены. Анализировались следующие параметры:

- кальций общий, ионизированный, альбумин, щелочная фосфатаза, фосфор, креатинин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды, общий холестерин, глюкоза, мочевая кислота исследовались на автоматическом анализаторе ARCHITECT s8000 (Abbott, США). Альбумин-скорректированный кальций (Са скорр.) рассчитывался по следующей формуле: Са скорр. (ммоль/л) = измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л) + 0,02 × (40 – измеренный уровень альбумина (г/л)). СКФ оценивалась по формуле CKD-EPI 2009;
- ПТГ сыворотки крови определялся с помощью электрохемилюминесцентного анализатора Cobas 6000 (Roche, Германия);
- концентрация 25(OH)D оценивалась на анализаторе Liaison XL (DiaSorin, Италия);
- значения суточной кальциурии определялись с помощью автоматического биохимического анализатора ARCHITECT s8000 (Abbott, США);
- эндоглин определялся методом иммуноферментного анализа при помощи набора SEA980Hu ELISA Kit for Endoglin (Cloud-Clone Corp., Китай).

Основанием для постановки диагноза ПГПТ было соблюдение требований действующих клинических рекомендаций [32].

Скрининг осложнений ПГПТ проводился [32] следующими методами: рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника, бедренной и лучевой костей (Lunar iDXA, GE Healthcare, Япония или Hologic Discovery, США); рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника (рентгенодиагностическая система Optima RF420, GE Healthcare, Япония), ультразвуковое исследование (УЗИ) почек (аппарат Aplio 500, Toshiba, Япония)/мультиспиральная компьютерная томография почек (компьютерный томограф GE Optima CT660, США); эзофагогастродуоденоскопия (видеодуоденоскоп Olympus GIF-XP 150N, Olympus Corporation, Япония).

Эхокардиография проводилась на аппарате УЗИ VIVID E95 (GE Healthcare, Япония), УЗИ брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей — на аппарате УЗИ Aplio 500 (Toshiba, Япония).

Фотоплетизмография проводилась при помощи двухканального фотоплетизмографа «АнгиоСкан-01» (AngioScan, Россия) на дистальной фаланге указательного пальца, окклюзионные и фармакологические пробы не применялись. Оценивались следующие параметры:

- индекс жесткости крупных артерий SI (м/с) — показывает среднюю скорость распространения пульсовых волн по крупным резистивным сосудам;
- индекс отражения RI (%) — определяется как отношение максимальной амплитуды отраженной волны к максимальной амплитуде прямой волны, позволяет оценить тонус мелких мышечных артерий;
- периферический индекс аугментации AIp% (%) — рассчитывается как разница между вторым и первым систолическими пиками давления пульсовой волны в процентах от пульсового давления. AIp% позволяет оценить вклад давления отраженной волны в пульсовое артериальное давление и, соответственно, жесткость сосудистой стенки;
- периферический индекс аугментации при частоте пульса 75 в минуту AIp75% (%) — то же, что и AIp%, но приведенное к частоте пульса 75 в минуту для нивелировки отличий, обусловленных разницей в частоте сердечных сокращений;
- продолжительность систолы в процентах от длительности сердечного цикла %ED (%) — определяет соотношение длительности систолы и диастолы в сердечном цикле, что косвенно свидетельствует о времени, в течение которого кровоснабжается миокард;
- sPa – центральное систолическое давление.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился в пакете программ Statistica 13 (StatSoft, США).

Описательная статистика количественных показателей представлена медианами, 1-м и 3-м квартилями (Me [Q1; Q3]). Описательная статистика качественных показателей приводится в виде абсолютных и относительных частот.

Сравнение независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни (U-тест).

Частоты бинарных признаков сравнивались при помощи критерия Хи-квадрат (χ^2). Критический уровень

статистической значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05, при множественных сравнениях применялась поправка Бенджамини–Хохберга (p_0). Рассчитанные уровни значимости приведены в таблицах с результатами: приводятся значения p , полученные в ходе статистической обработки полученных данных, и значения скорректированных уровней статистической значимости (p_0), с которыми сопоставляли полученные значения p .

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол № 1 от 31 января 2018 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с дизайном исследования были включены 50 пациентов с ПГПТ и 21 условно здоровый доброволец. Группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1).

Среди пациентов с ПГПТ длительность заболевания составляла 2 [1; 4] года, при этом первые проявления заболевания отмечались в возрасте 45 [36; 52] лет. Из осложнений ПГПТ 4 пациента (8%) имели в анамнезе низкоэнергетические переломы, среди них у 1 человека (2%) отмечались компрессионные переломы тел позвонков; снижение минеральной плотности костной ткани до уровня остеопороза по данным рентгеновской денситометрии определялось у 15 больных (30%); нефрокальциноз/нефролитиаз — у 21 (42%); эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — у 9 человек (18%). Медиана сывороточной концентрации остеокальцина составила

41,9 [26,2; 57,9] нг/мл (референсный интервал (РИ) 14–42), β -кросс-лапса — 0,63 [0,51; 1,00] нг/мл (РИ 0,1–0,85), кальциурии — 8,1 [6,1; 10,1] ммоль/сут (РИ 2,5–8). Всем пациентам проведено хирургическое лечение ПГПТ, по данным послеоперационного гистологического исследования у 46 человек (92%) была диагностирована аденома, у 2 (4%) — атипичная аденома и у 2 (4%) — карцинома ОЩЖ.

Результаты проведенных исследований и сравнение групп приведены в таблицах 1–4. Пациенты и группа сравнения ожидаемо отличались по показателям минерального обмена, характерным для ПГПТ (табл. 1). По показателям жирового, пуринового и углеводного обмена отличий не обнаружено (табл. 2).

Нами были выявлены различия по ряду эхокардиографических показателей: у пациентов с ПГПТ был меньше объем левого предсердия и реже встречалось уплотнение створок клапанов (табл. 3).

В ходе плетизмографии пациенты с ПГПТ характеризовались большей скоростью пульсовой волны и большей продолжительностью систолы. Сывороточные концентрации эндоглина у пациентов с ПГПТ были ниже, чем в контрольной группе (табл. 4).

Отрицательные корреляции обнаружены для альбумин-скорректированного кальция и ЛПВП, %ED и эндоглина. Такие же закономерности выявлены и для ПТГ. Сведения об уровнях значимости и значениях коэффициентов корреляции представлены в таблице 5; приводятся только значения, достигшие статистической значимости. Графически корреляции между уровнями альбумин-скорректированного кальция, ПТГ с эндоглином и значениями ALP75% представлены на рисунке 2.

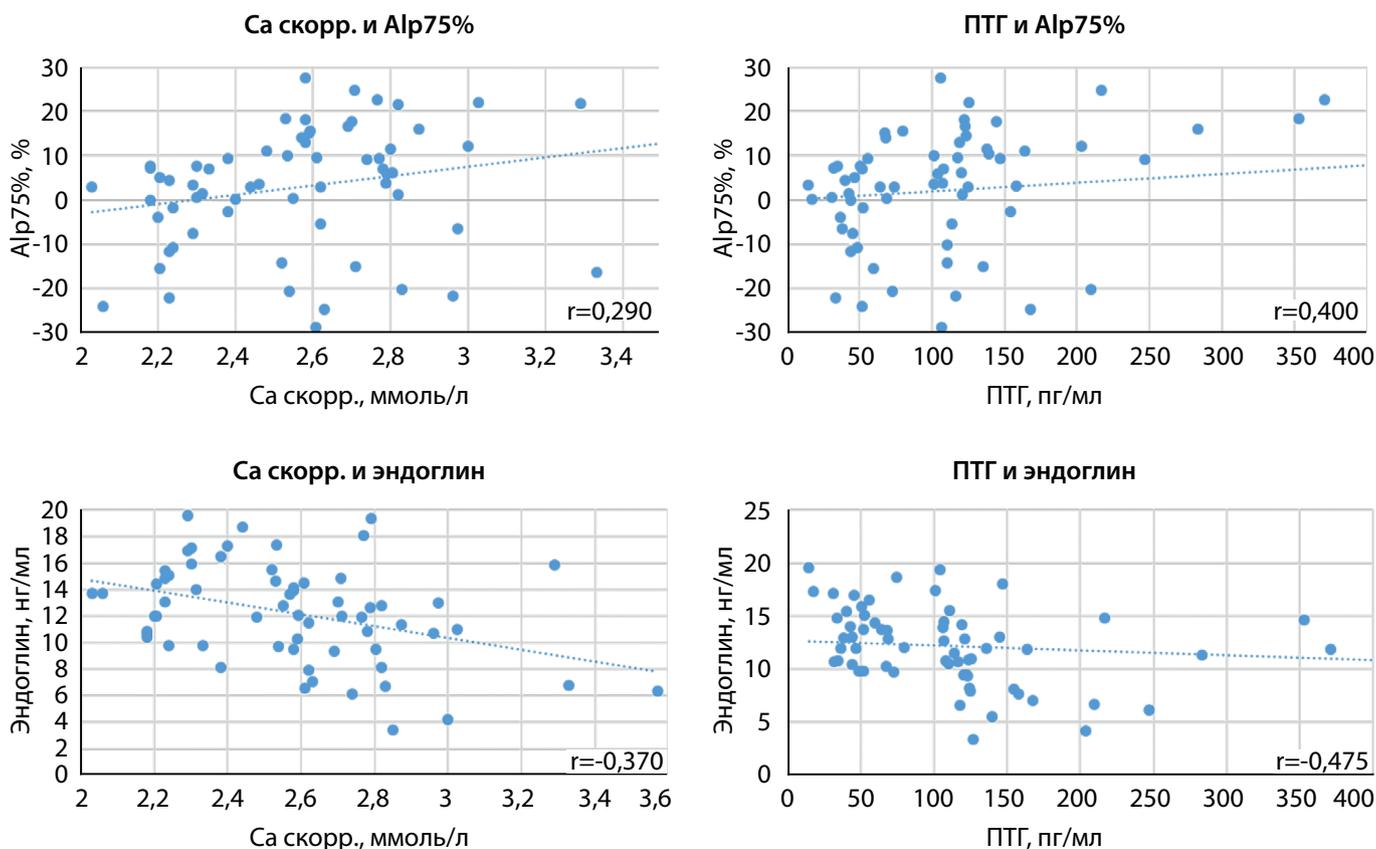


Рисунок 2. Корреляция сывороточных концентраций альбумин-скорректированного кальция и ПТГ с концентрациями эндоглина и значениями ALP75%.

Figure 2. Correlation of serum concentrations of albumin-adjusted calcium and PTH with endoglin concentrations and ALP75% (peripheral augmentation index at pulse rate 75 per minute) values.

Таблица 1. Характеристика обследованных групп (n=71): демографические, антропометрические показатели, маркеры костно-минерального обмена и функции почек

Параметр	Референсный диапазон	Группа исследования		Группа сравнения		p	Скорректированный уровень значимости (p ₀)	Критерий
		Me [Q1; Q3] или N (%; 95% ДИ)	n	Me [Q1; Q3] или N (%; 95% ДИ)	n			
Демографическая и антропометрическая характеристика								
Возраст, лет	—	48 [39; 55]	50	48 [39; 57]	21	0,900	0,046	U-тест
Пол, М:Ж	—	5:45 (10,0%:90,0%)	50	2:19 (10,5%:89,5%)	21	0,951	0,049	χ ²
ИМТ, кг/м ²	—	24,7 [22,5; 28,0]	50	24,1 [20,8; 25,0]	21	0,055	0,020	U-тест
Костно-минеральный обмен и фильтрационная функция почек								
Са общ., ммоль/л	2,15–2,55	2,75 [2,67; 2,9]	49	2,36 [2,31; 2,41]	21	<0,001	0,001	U-тест
Са ион., ммоль/л	1,03–1,29	1,29 [1,24; 1,33]	46	1,12 [1,09; 1,14]	21	<0,001	0,003	U-тест
Са скорр., ммоль/л	2,15–2,55	2,7 [2,58; 2,82]	44	2,2 [2,2; 2,3]	21	<0,001	0,004	U-тест
ПТГ, пг/мл	15–65	123,5 [106,8; 163,6]	50	44,0 [34,4; 51,5]	21	<0,001	0,005	U-тест
25(ОН)D, нг/мл	30–100	22,5 [16,5; 34,0]	49	38,1 [32,2; 40,8]	21	<0,001	0,007	U-тест
Фосфор, ммоль/л	0,74–1,52	0,84 [0,75; 0,95]	45	1,17 [1,11; 1,22]	21	<0,001	0,008	U-тест
Мочевина	3,2–7,4	4,45 [3,88; 5,4]	48	4,1 [3,8; 5,9]	21	0,744	0,042	U-тест
рСКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	—	97,0 [81,0; 103,0]	49	96 [88; 102]	21	0,229	0,029	U-тест
Щелочная фосфатаза, Ед/л	40–150	70,0 [58,5; 95,5]	43	62,0 [50,0; 73,0]	21	0,112	0,022	U-тест

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены значения p, достигшие статистической значимости. Са — кальций, ДИ — доверительный интервал, Ме — медиана, ПТГ — паратгормон, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2. Характеристика обследованных групп (n=71): углеводный, жировой и пуриновый обмен

Параметр	Референсный диапазон	Группа исследования		Группа сравнения		p	Скорректированный уровень значимости (p ₀)	Критерий
		Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n			
Холестерин общий, ммоль/л	3,3–5,2	5,20 [4,73; 5,80]	46	5,50 [4,95; 6,93]	21	0,217	0,028	U-тест
ЛПНП, ммоль/л	1,1–3	3,21 [2,60; 3,81]	45	3,4 [2,8; 5,2]	21	0,315	0,033	U-тест
ЛПВП, ммоль/л	0,9–2,6	1,36 [1,20; 1,68]	45	1,50 [1,35; 1,75]	21	0,158	0,026	U-тест
Триглицериды, ммоль/л	0,1–1,7	1,10 [0,83; 1,35]	46	1,2 [0,8; 2,2]	21	0,850	0,045	U-тест
Мочевая кислота, мкмоль/л	202–416	316,3 [242,1; 363,3]	42	251,4 [211,0; 327,8]	21	0,744	0,043	U-тест
Глюкоза, ммоль/л	3,1–6,1	4,9 [4,6; 5,3]	48	4,9 [4,7; 5,4]	21	0,229	0,030	U-тест

Примечание: Ме — медиана, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

Таблица 3. Результаты эхокардиографии, ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей в обследованных группах

Параметр	Референсный диапазон	Группа исследования		Группа сравнения		p	Скорректированный уровень значимости (p ₀)	Критерий
		Me [Q1; Q3] или N (%; 95% ДИ)	n	Me [Q1; Q3] или N (%; 95% ДИ)	n			
Фракция выброса левого желудочка, %	≥55	62,5 [62,0; 65,0]	50	63,0 [61,0; 65,0]	21	0,974	0,050	U-тест
Толщина ЗСЛЖ, мм	6–9	8,6 [8,0; 9,0]	50	9,0 [8,0; 9,0]	21	0,452	0,037	U-тест
Толщина МЖП, мм	6–9	9 [8; 10]	50	9,0 [9,0; 9,0]	21	0,291	0,032	U-тест
КДР ЛЖ, мм	39–53	45,0 [42,3; 48,0]	50	46,0 [43,0; 47,0]	21	0,494	0,038	U-тест
Объем левого предсердия, мл	22–52	40,0 [35,5; 46,5]	47	53,0 [42,0; 58,0]	21	<0,001	0,009	U-тест
ИММ ЛЖ, г/м ²	Мужчины 49–115, женщины 43–95	71,1 [62,25; 79,12]	50	74,2 [64,8; 79,3]	21	0,592	0,039	U-тест
Геометрия ЛЖ:	—	—	—	—	—	0,914	0,047	χ ²
• нормальная	—	35 (70,0%; 55,4–82,1)	50	16 (76,2%; 52,8–91,8)	21	—	—	—
• концентрическая гипертрофия	—	7 (14,0%; 5,8–2,7)	50	3 (14,3%; 3,0–36,3)	21	—	—	—
• концентрическое ремоделирование	—	4 (8,0%; 2,2–19,2)	50	1 (4,8%; 0,1–23,8)	21	—	—	—
• эксцентрическая гипертрофия	—	4 (8,0%; 2,2–19,2)	50	1 (4,8%; 0,1–23,8)	21	—	—	—
Кальциноз грудной части аорты	—	4 (8,0%; 2,2–19,2)	50	1 (4,8%; 0,1–23,8)	21	0,626	0,041	χ ²
Кальциноз клапанов:	—	—	—	—	—	0,001	0,011	χ ²
• нет	—	33 (66,0%; 51,2–78,8)	50	4 (19,0%; 5,4–41,9)	21	—	—	—
• уплотнение	—	15 (30,0%; 17,9–44,6)	50	15 (71,4%; 47,8–88,7)	21	—	—	—
• есть	—	2 (4,0%; 0,5–13,7)	50	2 (9,5%; 1,2–30,4)	21	—	—	—
Атеросклероз БЦА	—	29 (58,0%; 43,2–71,8)	50	7 (33,3%; 14,6–57,0)	21	0,020	0,017	χ ²
Толщина КИМ внутренней сонной артерии, мм	<0,9	0,8 [0,7; 0,9]	46	1,0 [0,7; 1,1]	—	0,023	0,018	U-тест
Атеросклероз артерий нижних конечностей	—	13 (26,0%; 14,6–40,3)	50	8 (38,1%; 18,1–61,6)	21	0,360	0,034	χ ²
Толщина КИМ ОБА, мм	<0,9	0,65 [0,50; 0,88]	46	0,7 [0,6; 0,8]	21	0,418	0,036	U-тест
Наличие гемодинамически значимых стенозов артерий нижних конечностей	—	1 (2,1%; 0,1–11,1)	48	0 (0,0%; 0,0–16,1)	21	—	—	—
Наличие медиакальциноза артерий нижних конечностей	—	2 (4,2%; 0,5–14,3)	48	3 (14,3%; 3,0–36,3)	21	0,136	0,024	χ ²

Примечание. Полужирным шрифтом выделены значения p, достигшие статистической значимости. ДИ — 95% доверительный интервал (по Клопперу–Пирсону). БЦА — брахиоцефальные артерии, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИММ — индекс массы миокарда, КДР — конечный диастолический размер, КИМ — комплекс интима-медиа, ЛЖ — левый желудочек, Ме — медиана, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОБА — общая бедренная артерия.

Таблица 4. Результаты фотоплетизмографии и исследования сывороточной концентрации эндоглина в обследованных группах

Параметр	Группа исследования		Группа сравнения		p	Скорректированный уровень значимости (p ₀)	Критерий
	Me [Q1; Q3] или N (%; 95% ДИ)	n	Me [Q1; Q3] или N (%; 95% ДИ)	n			
Результаты фотоплетизмографии							
Alp75%, %	9,3 [-1,05; 15,75]	47	0,6 [-7,5; 5,1]	21	0,008	0,016	U-тест
Alp%, %	7,9 [-6,2; 18,1]	47	-0,3 [-12,7; 3,2]	21	0,004	0,014	U-тест
SI, м/с	7,6 [7,25; 7,80]	47	7,9 [7,2; 8,1]	21	0,147	0,025	U-тест
%ED, %	35 [31,5; 36]	47	36,0 [35,0; 38,0]	21	0,003	0,013	U-тест
RI, %	34,1 [24,2; 38,6]	47	24,3 [20,7; 35,0]	21	0,094	0,021	U-тест
Сывороточная концентрация эндоглина							
Эндоглин, нг/мл	10,95 [8,13; 13,20]	48	13,98 [11,98; 15,92]	21	0,002	0,012	U-тест

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены значения p, достигшие статистической значимости. Alp75% — периферический индекс аугментации при частоте пульса 75 в минуту, Alp% — периферический индекс аугментации, SI — индекс жесткости крупных артерий, %ED — продолжительность систолы в процентах от длительности сердечного цикла, RI — индекс отражения. В объединенной группе были обнаружены положительные корреляции между концентрацией альбумин-скорректированного кальция и ПТГ с Alp75%, Alp%; между ПТГ и показателем sPa, а также между концентрациями фосфора и эндоглина.

Таблица 5. Результаты корреляционного анализа в объединенной группе (n=71)

Параметр 1	Параметр 2	n	r	p	p ₀
Са скорр., ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	63	-0,277	0,028	0,042
	Alp75%, %	63	0,290	0,002	0,025
	Alp, %	63	0,265	0,036	0,046
	%ED, %	63	-0,322	0,001	0,021
	Эндоглин, нг/мл	63	-0,370	0,003	0,029
ПТГ, пг/мл	ЛПВП, ммоль/л	66	-0,359	0,003	0,033
	Alp75%, %	68	0,400	<0,001	0,004
	Alp, %	68	0,414	<0,001	0,008
	%ED, %	68	-0,427	<0,001	0,013
	sPa	68	0,251	0,039	0,050
	Эндоглин, нг/мл	69	-0,475	<0,001	0,017
Эндоглин, нг/мл	Фосфор, ммоль/л	65	0,363	0,003	0,038

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены значения p, достигшие статистической значимости. Alp75% — периферический индекс аугментации при частоте пульса 75 в минуту, Alp% — периферический индекс аугментации, SI — индекс жесткости крупных артерий, %ED — продолжительность систолы в процентах от длительности сердечного цикла, RI — индекс отражения, sPa — центральное систолическое давление, ПТГ — паратгормон, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности.

Нежелательных явлений (кровотечений и экхимозов в местах венопункций, контактных аллергических реакций) в ходе проведения исследований не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Исследованные выборки являются смещенными. Набор пациентов с ПГПТ проводился в условиях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, куда на-

правляются преимущественно пациенты с нетипичным/тяжелым течением заболевания. Это обуславливает, в частности, достаточно большое количество больных с карциномами и атипическими аденомами ОЩЖ в представленной выборке (8%).

Сопоставление с другими публикациями

Большая распространенность ССЗ у пациентов с ПГПТ была неоднократно продемонстрирована, в том числе на российской популяции [5, 15].

ПТГ способен напрямую способствовать прогрессированию атеросклероза из-за активации кальцификации и ремоделирования сосудов. Косвенный проатерогенный эффект ПТГ оказывает за счет стимуляции воспалительных каскадов [34]. В кардиомиоцитах ПТГ активирует протеинкиназу C, что приводит к гипертрофии миокарда [35], в т.ч. определяемой при эхокардиографии.

В связи с этим особенно важно определить, являются ли ССЗ «неклассическими» осложнениями ПГПТ, существуют ли их ранние предикторы и влияет ли на их прогрессию тактика ведения пациентов.

Одним из перспективных направлений является изучение ЭД при ПГПТ. Так, имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований позволяют говорить о большей сосудистой жесткости [36, 37], снижении поток-опосредованной дилатации [38, 39] и активации окислительных процессов при ПГПТ [18]. Это согласуется с полученными нами фотоплетизмографическими данными о повышении $Alp\%$ и $Alp75\%$, а также о снижении $\%ED$ у пациентов с ПГПТ по сравнению с условно здоровыми лицами. Отсутствие более выраженных различий (например, по индексам резистивности крупных и мелких артерий) может быть обусловлено дизайном работы (включались только пациенты без отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза).

Большая частота уплотнения клапанов сердца в группе сравнения может приводить к увеличению объема левого предсердия за счет нарушения внутрисердечной гемодинамики (однако размеры камер сердца оставались в пределах нормы). Наши результаты не совпадают с ранее опубликованными сведениями о большей кальцификации структур сердца при ПГПТ [40–42]. Это может являться результатом относительно небольшой мощности исследования.

На основании анализа литературы может сложиться впечатление, что между повреждением сосудистой стенки и концентрацией SENG есть однозначная прямая связь. В этом отношении результаты нашей работы являются парадоксальными: при ПГПТ, ассоциированном с большей частотой ССЗ, концентрации SENG оказались ниже. Однако концентрации SENG могут снижаться по мере прогрессирования атеросклероза из-за образования комплексов SENG/TGF- β [27]. Ранее было показано, что концентрации SENG ниже у пациентов с острым инфарктом миокарда по сравнению со здоровыми людьми [28]. I. Cruz-Gonzalez и соавт. объясняют это изменением активности металлопротеиназ [28], также снижение концентрации SENG, по их данным, может отражать снижение продукции монооксида азота эндотелиальными клетками и нарушение процессов вазодилатации [43]. Нами получены данные о том, что концентрации SENG отрицательно коррелировали с уровнями ПТГ, что соответствует представлениям о снижении продукции монооксида азота при ПГПТ [17].

Кроме того, концентрации SENG в нашем исследовании отрицательно коррелировали с уровнем кальция и положительно — с уровнем фосфора. В экспериментальных работах показано, что гиперкальциемия приводит к нарушению эндотелиальной вазодилаторной функции, и эти нарушения тем более выражены, чем выше кальциемия [44, 45]. Взаимосвязь с концентрацией фосфора в этом случае, скорее всего, является реципрокной, т.к. для ПГПТ характерны гиперкальциемия и гипофосфатемия [32].

В совокупности это позволяет предположить, что SENG может рассматриваться как маркер ЭД при ПГПТ, однако требуются дополнительные исследования.

Клиническая значимость результатов

С клинической точки зрения полученные результаты представляют ценность как пилотное исследование растворимой формы эндоглина в качестве маркера ЭД у пациентов с ПГПТ.

Ограничения исследования

К ограничениям данной работы можно отнести:

- относительно небольшую мощность и, следовательно, снижение уровня значимости полученных результатов после применения поправок на множественность сравнений;
- отсутствие проспективного наблюдения за пациентами;
- отсутствие морфологической верификации изменений экспрессии эндоглина в эндотелии сосудов;
- изолированное исследование эндоглина как маркера ЭД.

Направления дальнейших исследований

В качестве следующего этапа работы планируется расширение выборки пациентов и проведение проспективного исследования для уточнения динамики показателей, характеризующих эндотелиальную дисфункцию, до и после радикального лечения ПГПТ, а также расширение спектра исследуемых маркеров ЭД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ПГПТ характеризуются тенденцией к более низкой сывороточной концентрации растворимого эндоглина, при этом обнаружены взаимосвязи между его концентрацией и показателями кальциемии и фосфатемии. Дальнейшие исследования позволят установить патогенетический механизм выявленных взаимосвязей и оценить роль эндоглина как предиктора сердечно-сосудистой патологии при ПГПТ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа проведена в рамках государственного задания «Оптимизация Российского электронного реестра пациентов с первичным гиперпаратиреозом», №121030100032-7.

Конфликт интересов. Н.Г. Мокрышева является членом редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм». Остальные авторы статьи заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Горбачева А.М. — концепция и дизайн исследования, получение и анализ данных, написание статьи; Бибик Е.Е. — концепция и дизайн исследования, получение и анализ данных, написание статьи; Добрева Е.А. — концепция и дизайн исследования, написание статьи; Елфимова А.Р. — дизайн исследования, анализ данных, написание статьи; Еремкина А.К. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенных правок; Мокрышева Н.Г. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенных правок. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Никанкиной Л.В., заведующей клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Богданову В.П., научному

сотруднику ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, и всем сотрудникам отдела кардиологии и сосудистой хирургии за помощь в организации данного исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Amini M, Zayeri F, Salehi M. Trend analysis of cardiovascular disease mortality, incidence, and mortality-to-incidence ratio: results from global burden of disease study 2017. *BMC Public Health*. 2021;21(1):401. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10429-0>
- Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, et al. Incidence and Prevalence of Primary Hyperparathyroidism in a Racially Mixed Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1122-1129. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4022>
- Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(4):485-493. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x>
- Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of Primary Hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: An Update on the Changing Epidemiology of the Disease. *J Bone Miner Res*. 2005;21(1):171-177. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.050910>
- Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А., и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра // *Проблемы Эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №5. — С. 300-310. [Mokrysheva NG, Mirnaya SS, Dobrova EA, et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(5):300-310. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10126>
- Бибик Е.Е., Добрева Е.А., Айнетдинова А.Р., и др. Метаболический профиль пациентов молодого возраста с первичным гиперпаратиреозом // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 236-244. [Bibik EE, Dobrova EA, Ajnetdinova AR, et al. Metabolic features of young patients with primary hyperparathyroidism. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):236-244. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12771>
- Taylor WH. The prevalence of diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism and among their relatives. *Diabet Med*. 1991;8(7):683-687. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1991.tb01678.x>
- Taylor WH, Khaleeli AA. Prevalence of primary hyperparathyroidism in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1997;14(5):386-389. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199705\)14:5<386::AID-DIA362>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199705)14:5<386::AID-DIA362>3.0.CO;2-3)
- Lundgren E, Rastad J, Thurfjell E, et al. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery*. 1997;121(3):287-294. doi: [https://doi.org/10.1016/S0039-6060\(97\)90357-3](https://doi.org/10.1016/S0039-6060(97)90357-3)
- Hagström E, Lundgren E, Lithell H, et al. Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population-based study over five years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(2):253-260. doi: <https://doi.org/10.1046/j.0300-0664.2001.01468.x>
- Procopio M, Barale M, Bertaina S, et al. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different clinical forms. *Endocrine*. 2014;47(2):581-589. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0091-z>
- Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, et al. Cardiovascular Events before and after Surgery for Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2003;27(2):216-222. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6541-z>
- Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(10):925-931. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03346443>
- Ponvilawan B, Charoenngam N, Ungprasert P. Primary hyperparathyroidism is associated with a higher level of serum uric acid: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(2):174-180. doi: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13740>
- Горбачева А.М., Бибик Е.Е., Добрева Е.А., и др. Структура метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование // *Профилактическая медицина*. — 2022. — Т. 25. — №8. — С. 54-66. [Gorbacheva AM, Bibik EE, Dobrova EA, et al. Structure of metabolic disorders and cardiovascular disease in patients with primary hyperparathyroidism: a single-center retrospective observational study. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2022;25(8):54-66. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20222508154>
- Sun H-J, Wu Z-Y, Nie X-W, Bian J-S. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The link between inflammation and hydrogen sulfide. *Front Pharmacol*. 2020;(10):1568. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01568>
- Gambardella J, De Rosa M, Sorriento D, et al. Parathyroid hormone causes endothelial dysfunction by inducing mitochondrial ROS and specific oxidative signal transduction modifications. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:1-18. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/9582319>
- Deska M, Romuk E, Segiet OA, et al. Oxidative stress and angiogenesis in primary hyperparathyroidism. *Eur Surg*. 2017;49(3):118-126. doi: <https://doi.org/10.1007/s10353-016-0457-6>
- Almqvist EG, Bondeson A-G, Bondeson L, Svensson J. Increased markers of inflammation and endothelial dysfunction in patients with mild primary hyperparathyroidism. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011;71(2):139-144. doi: <https://doi.org/10.3109/00365513.2010.543694>
- López-Novoa JM, Bernabeu C. The physiological role of endoglin in the cardiovascular system. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2010;299(4):H959-H974. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01251.2009>
- Bellón T, Corbi A, Lastres P, et al. Identification and expression of two forms of the human transforming growth factor- β -binding protein endoglin with distinct cytoplasmic regions. *Eur J Immunol*. 1993;23(9):2340-2345. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.1830230943>
- Rathouska J, Jezkova K, Nemeckova I, Nachtigal P. Soluble endoglin, hypercholesterolemia and endothelial dysfunction. *Atherosclerosis*. 2015;243(2):383-388. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.003>
- Li Q, Lin F, Ke D, et al. Combination of endoglin and ASCVD risk assessment improves carotid subclinal atherosclerosis recognition. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(4):331-341. doi: <https://doi.org/10.5551/jat.50898>
- Ikemoto T, Hojo Y, Kondo H, et al. Plasma endoglin as a marker to predict cardiovascular events in patients with chronic coronary artery diseases. *Heart Vessels*. 2012;27(4):344-351. doi: <https://doi.org/10.1007/s00380-011-0163-z>
- Blázquez-Medela AM, García-Ortiz L, Gómez-Marcos MA, et al. Increased plasma soluble endoglin levels as an indicator of cardiovascular alterations in hypertensive and diabetic patients. *BMC Med*. 2010;8(1):86. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-86>
- Cui S, Lü S, Chen Y, et al. Relationship among soluble CD105, hypersensitive C-reactive protein and coronary plaque morphology: an intravascular ultrasound study. *Chin Med J (Engl)*. 2008;121(2):128-132. doi: <https://doi.org/10.1097/00029330-200801020-00007>
- Li C, Bethell H, Wilson P, et al. The significance of CD105, TGF β and CD105/TGF β complexes in coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2000;152(1):249-256. doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(99\)00476-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(99)00476-1)
- Cruz-Gonzalez I, Pabón P, Rodríguez-Barbero A, et al. Identification of serum endoglin as a novel prognostic marker after acute myocardial infarction. *J Cell Mol Med*. 2008;12(3):955-961. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00156.x>
- Atfi A, Baron R. PTH battles TGF- β in bone. *Nat Cell Biol*. 2010;12(3):205-207. doi: <https://doi.org/10.1038/ncb0310-205>
- Qiu T, Wu X, Zhang F, et al. TGF- β type II receptor phosphorylates PTH receptor to integrate bone remodelling signalling. *Nat Cell Biol*. 2010;12(3):224-234. doi: <https://doi.org/10.1038/ncb2022>
- Sowa H, Kaji H, Kitazawa R, et al. Menin inactivation leads to loss of transforming growth factor β inhibition of parathyroid cell proliferation and parathyroid hormone secretion. *Cancer Res*. 2004;64(6):2222-2228. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-3334>

32. Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):94-124. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12801>
33. Российская ассоциация эндокринологов, Общество бариатрических хирургов. Ожирение. Клинические рекомендации. М.: Минздрав РФ; 2020. [Rossiiskaia assotsiatsiia endokrinologov, Obshchestvo bariatricheskikh khirurgov. *Ozhirenie. Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Minzdrav RF; 2020. (In Russ.).]
34. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways. *Am J Physiol Physiol*. 2007;292(4):F1215-F1218. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00406.2006>
35. Schlüter K-D, Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc Res*. 1998;37(1):34-41. doi: [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(97\)00194-6](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(97)00194-6)
36. Dural C, Okoh AK, Seicean A, et al. A pilot study investigating the effect of parathyroidectomy on arterial stiffness and coronary artery calcification in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2016;159(1):218-225. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.07.037>
37. Rosa J, Raska I, Wichterle D, et al. Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy. *Hypertens Res*. 2011;34(3):296-300. doi: <https://doi.org/10.1038/hr.2010.232>
38. Kosch M. Impaired flow-mediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. *Cardiovasc Res*. 2000;47(4):813-818. doi: [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(00\)00130-9](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(00)00130-9)
39. Nilsson I-L, Åberg J, Rastad J, Lind L. Endothelial vasodilatory dysfunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathyroidectomy. *Surgery*. 1999;126(6):1049-1055. doi: <https://doi.org/10.1067/msy.2099.101422>
40. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease? A review. *Eur Heart J*. 2004;25(20):1776-1787. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.07.010>
41. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Curr Osteoporos Rep*. 2008;6(2):77-83. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-008-0014-8>
42. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(10):925-931. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03346443>
43. Jerkic M, Rivas-Elena JV, Prieto M, et al. Endoglin regulates nitric oxide-dependent vasodilatation. *FASEB J*. 2004;18(3):609-611. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.03-0197fje>
44. Nilsson I-L, Rastad J, Johansson K, Lind L. Endothelial vasodilatory function and blood pressure response to local and systemic hypercalcemia. *Surgery*. 2001;130(6):986-990. doi: <https://doi.org/10.1067/msy.2001.118368>
45. Režić-Mužinić N, Čikeš-Čulić V, Božić J, et al. Hypercalcemia induces a proinflammatory phenotype in rat leukocytes and endothelial cells. *J Physiol Biochem*. 2013;69(2):199-205. doi: <https://doi.org/10.1007/s13105-012-0202-y>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Горбачева Анна Максимовна [Anna M. Gorbacheva, MD]**; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ul'yanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 4568-4179; e-mail: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

Бибик Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Bibik, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5952-5846>; eLibrary SPIN: 8522-9466; e-mail: bibikaterina@mail.ru

Добрева Екатерина Александровна, к.м.н. [Ekaterina A. Dobрева, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8916-7346>; eLibrary SPIN: 3405-2467; e-mail: dobrevae@mail.ru

Елфимова Алина Ринатовна [Alina R. Elfimova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6935-3187>; eLibrary SPIN: 9617-7460; e-mail: 9803005@mail.ru

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЦИТИРОВАТЬ:

Горбачева А.М., Бибик Е.Е., Добрева Е.А., Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Растворимый эндоглин — потенциальный маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: пилотное исследование // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №4. — С. 358-368. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12923>

TO CITE THIS ARTICLE:

Gorbacheva AM, Bibik EE, Dobрева EA, Elfimova AR, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Soluble endoglin as a perspective marker of endothelial dysfunction in patients with primary hyperparathyroidism: a pilot study. *Obesity and metabolism*. 2022;19(4):358-368. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12923>