

Значение биологических маркеров в оценке эндотелиальной дисфункции

Тимофеев Ю. С., Михайлова М. А., Джиева О. Н., Драпкина О. М.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.
Москва, Россия

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является патогенетическим звеном многих сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из перспективных подходов к неинвазивной диагностике и оценке выраженности ЭД может стать определение специфических биомаркеров в кровотоке. Данный обзор посвящен рассмотрению патогенетической роли некоторых биохимических и молекулярных факторов, ассоциированных с ЭД, в качестве потенциальных биомаркеров хронических неинфекционных заболеваний.

Ключевые слова: эндотелий, эндотелиальная дисфункция, биомаркеры эндотелиальной дисфункции, эндокан, синдекан, эндоглин, эндотелин.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 01/06-2024

Рецензия получена 10/07-2024

Принята к публикации 23/08-2024



Для цитирования: Тимофеев Ю. С., Михайлова М. А., Джиева О. Н., Драпкина О. М. Значение биологических маркеров в оценке эндотелиальной дисфункции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(9):4061. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4061. EDN XIZKXF

Importance of biological markers in the assessment of endothelial dysfunction

Timofeev Yu. S., Mikhailova M. A., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Endothelial dysfunction (ED) is a pathogenetic link in many cardiovascular diseases. One of the promising approaches to non-invasive diagnostics and assessment of the ED severity may be the determination of specific blood biomarkers. This review is devoted to the pathogenetic role of some biochemical and molecular factors associated with ED, as potential biomarkers of noncommunicable diseases.

Keywords: endothelium, endothelial dysfunction, endothelial dysfunction biomarkers, endocan, syndecan, endoglin, endothelin.

Relationships and Activities: none.

Timofeev Yu. S. ORCID: 0000-0001-9305-6713, Mikhailova M. A.* ORCID: 0000-0001-8089-8970, Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

marya.filina-2015@yandex.ru

Received: 01/06-2024

Revision Received: 10/07-2024

Accepted: 23/08-2024

For citation: Timofeev Yu. S., Mikhailova M. A., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M. Importance of biological markers in the assessment of endothelial dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024; 23(9):4061. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4061. EDN XIZKXF

АГ — артериальная гипертензия, микро-РНК — микро-рибонуклеиновая кислота (РНК), ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фактор фон Виллебранда, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭК — эндотелиальные клетки, ЭТ-1 — эндотелин-1, NO — оксид азота.

Введение

Эндотелий, выстилающий стенки кровеносных сосудов, представляет собой гетерогенную систему, выполняющую в организме множественные функции, и участвует в обеспечении ряда важнейших биологических процессов, таких как регуля-

ция тонуса сосудов, гемостатическая регуляция и иммунные реакции [1, 2]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) рассматривается как ранний фактор развития практически всех сердечно-сосудистых (ССЗ), метаболических и системных воспалительных заболеваний [3-6].

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: marya.filina-2015@yandex.ru

[Тимофеев Ю. С. — к.м.н., с.н.с., руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н.В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-9305-6713, Михайлова М. А.* — н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-8089-8970, Джиева О. Н. — д.м.н., доцент, в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является первоочередным звеном патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний.
- Патологические изменения, происходящие в эндотелии, характеризуются нарушением продукции и изменением состава и концентрации продуцируемых биологически активных соединений.
- В настоящее время для оценки ЭД применяется достаточно узкий спектр лабораторных показателей, при этом значение многих из них остается недостаточно изученным.

Что добавляют результаты исследования?

- Проведена систематизация литературных данных, посвященных исследованию биохимических маркеров ЭД, начиная с общепринятых, таких как метаболиты оксида азота и эндотелин 1-21, и заканчивая менее изученными биохимическими и молекулярными маркерами.
- Описаны ассоциированные с ЭД показатели, включая эндоглин, эндокан, белки семейства синдеканов и микро-РНК, которые могут рассматриваться в качестве потенциальных биомаркеров риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Key messages**What is already known about the subject?**

- Endothelial dysfunction (ED) is a primary link in the pathogenesis of cardiovascular diseases.
- Endothelium pathological changes are characterized by impaired production and alterations in the composition and concentration of produced bioactive compounds.
- Currently, a fairly narrow range of laboratory parameters is used to assess ED, while the significance of many of them remains insufficiently studied.

What might this study add?

- A systematization of literary data devoted to the study of ED biochemical markers was carried out, starting with generally accepted ones, such as nitric oxide metabolites and endothelin 1-21, and ending with less studied biochemical and molecular markers.
- ED-associated parameters are described, including endoglin, endocan, syndecan family proteins and micro-RNA, which can be considered as potential biomarkers of cardiovascular disease risk.

Именно эндотелий становится первичным звеном поражения при воздействии на организм тяжелых металлов, свободных радикалов, лекарственных препаратов, которые приводят к нарушениям в работе эндотелиальных клеток (ЭК) в виде изменения их секреторного профиля, включая процесс усиленного тромбообразования [1, 7]. ЭД рассматривают как неадекватное (сниженное или повышенное) образование биологических веществ в условиях нарушения микроциркуляции крови [8]. С одной стороны, ЭД может являться самостоятельной причиной нарушения микроциркуляции крови за счет тромбозов и ангиоспазмов, что наблюдается при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы; с другой, — нарушения, возникающие в микроциркуляторно-тканевой системе, могут стать причиной ЭД.

Выявление ЭД на доклиническом этапе является актуальной проблемой системы здравоохранения в России и в мире в целом. Для оценки функциональной активности ЭК в клинической и научной практике разработано и стандартизировано достаточное количество методов, которые условно подразделяются на инструментальные и лабораторные [9-11]. Лабораторные методы диагностики позволяют выявить ЭД путем определения неинвазивных биохимических и молекулярно-

биологических маркеров и требуют отдельного рассмотрения.

Целью настоящего обзора является систематизация и анализ литературных данных, посвященных изучению перспективных биомаркеров, ассоциированных с ЭД.

Методологические подходы

Для достижения цели обзора проведен поиск и анализ литературных обзоров и оригинальных статей в поисковых системах E-library, PubMed, Google Scholar, Web of Science, опубликованных с 2014 по 2024гг. Поиск научных статей выполнен с использованием следующих ключевых слов и словосочетаний: эндотелий, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания. Кроме этого, в работу были включены некоторые исследования, опубликованные ранее 2014г, которые требуются для более полного раскрытия вопроса. В ходе поиска было отобрано 43 полнотекстовых публикации.

Результаты

Перспективным подходом в диагностике ЭД является использование методов клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии [12, 13]. В клинической практике находят приме-

нение такие соединения, как стабильные метаболиты оксида азота (NO), эндотелин 1-21, фактор Виллебранда (ФВ). Новые маркеры, которые пока не имеют широкой популярности в клинической практике, но могут стать перспективными инструментами (эндоглин, эндокан, синдеканы) открывают новые диагностические возможности. Рассмотрим наиболее известные и перспективные маркеры дисфункции клеток эндотелия, начиная с общепринятых и заканчивая менее изученными факторами.

NO, продуцируемый под действием ферментов NO-синтаз, в физиологических условиях отвечает за регуляцию гладкомышечных сокращений, тем самым оказывая вазодилататорное действие, а также участвует в нейротрансмиссии [14]. Определение уровня стабильных метаболитов NO (суммарных нитратов и нитритов) имеет ряд ограничений, связанных с малым временем полураспада. Несмотря на высокую значимость NO в организме, его нестабильность ограничивает применение данного маркера в клинической практике [10]. В целом, изучение возможностей исследования системы NO является отдельным вопросом клинической биохимии, выходящим за рамки анализа биомаркеров ЭД, и требует отдельного рассмотрения.

Эндотелин 1-21 (ЭТ-1) — это пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка, большая часть которого синтезируется ЭК. Кроме того, ЭТ-1 может синтезироваться и в гладкомышечных клетках [15-18]. Биологическая функция ЭТ-1 заключается в сильном вазоконстрикторном действии. Вследствие гемодинамических воздействий и активации механорецепторов на ЭК, а также влияния гормонов (адреналин), протромботических факторов и провоспалительных цитокинов продукция ЭТ-1 резко возрастает, отражая выраженность патологического процесса в эндотелии [19]. Таким образом, ЭТ-1 рассматривается в качестве биомаркера, ассоциированного с более тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом ССЗ, связанных с повреждением ЭК. Однако в силу индивидуальных особенностей микроциркуляторно-тканевой системы, включая плотность сосудистой сетки и постоянно меняющуюся скорость кровотока, определение ЭТ-1 как независимого маркера затруднительно из-за невозможности получить точный результат, что требует поиска дополнительных биомаркеров ЭД.

ФВ — гликопротеин плазмы крови, который преимущественно синтезируется ЭК. Основная функция ФВ — участие в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе [20]. Примечательно, что в последние годы в научном обществе все чаще отмечается заинтересованность не к снижению уровня ФВ, а наоборот, к его увеличению [8]. Повышение уровня ФВ наблюдается при многих патологических состояниях, ассоциированных с острым или хроническим по-

вреждением ЭК. Уже сейчас доказана роль ФВ как маркера ЭД при артериальной гипертензии (АГ), мерцательной аритмии, остром коронарном синдроме и тяжелом течении хронической обструктивной болезни легких [1, 7, 21].

Эндоглин по своей химической природе представляет собой трансмембранный гликопротеин, локализованный на клеточной поверхности. Экспрессия эндоглина характерна главным образом для ЭК, при этом также описана его экспрессия на поверхности хондроцитов и синцитиотрофобластах плаценты [22].

Внутри клетки присутствуют две формы эндоглина: L-эндоглин и S-эндоглин, при этом в кровотоке определяются короткая (short) форма эндоглина, гиперсекреция которой может служить биомаркером поражения эндотелия, а также его активации в патологических условиях и развивающихся в эндотелии воспалительных процессов [23]. До недавнего времени оценка влияния эндоглина на состояние эндотелия не была широко распространена в клинической практике, однако в последние годы изучение содержания эндоглина в крови приобрело актуальность и привлекло внимание многих научных коллективов. Эндоглин активно изучали при таких патологических состояниях, как преэклампсия, онкологические заболевания; проводятся активные исследования по изучению эндоглина как фактора, ассоциированного с развитием ССЗ, прежде всего, обусловленных атеросклерозом [24]. Повышенный уровень эндоглина рассматривается как фактор, ассоциированный с гиперхолестеринемией, а также как потенциальный суррогатный маркер эффективности лечения аторвастатином [25]. Предполагается, что циркулирующий в кровотоке эндоглин играет роль в развитии АГ. Так, Gallardo-Vara E, et al. выявили, что S-эндоглин индуцирует экспрессию костного морфогенетического протеина (bone morphogenetic protein 4, BMP4) в эндотелиальных клетках, обладающего протеиназной активностью, при этом авторами показаны ассоциации повышенных концентраций S-эндоглина с рядом ССЗ, а также преэклампсией [26]. В работе Buda V, et al. показана возможность использования растворимого эндоглина в мониторинге антигипертензивного лечения. Так, уровни S-эндоглина в сыворотке крови пациентов после продолжительного лечения периндоприлом — $4,7 \pm 1,4$ нг/мл, были статистически значимо ниже в сравнении с концентрациями биомаркера у больных, получавших другие режимы терапии (β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики) — $5,6 \pm 2,3$ нг/мл, что в целом демонстрирует потенциальную возможность использования данного биохимического показателя для мониторинга лечения АГ [27].

Эндокан (эндотелиоцит-специфичная молекула-1, ESM1) представляет собой растворимый протео-

гликан молекулярной массой 50 кДа, секретирующийся ЭК, кардиомиоцитами, клетками легочных капилляров. Повышение уровня эндокана в значительной степени связано с воспалительными состояниями, которые характерны для различных ССЗ [28]. Так, повышенные концентрации данного маркера при эссенциальной АГ могут быть обусловлены его секрецией патологически активированным эндотелием; примечательно что на фоне лечения амлодипином показано снижение уровней данного соединения в сыворотке крови даже при отсутствии динамики значений артериального давления. Помимо этого, имеются данные о более низком риске развития атеросклеротических ССЗ при сниженных уровнях эндокана [25]. Гиперсекреция эндокана ассоциируется с выраженностью ЭД, стадией заболевания, а также позволяет стратифицировать сердечно-сосудистый риск. Сравнительный анализ показал, что этот маркер обладает более высокой специфичностью и воспроизводимостью, чем S-эндоглин [23].

Синдеканы представляют собой семейство белков клеточной поверхности, восприимчивых к различным ишемическим и воспалительным процессам, сопряженным с ЭД [8]. **Синдекан-1 (CD138)** является одним из наиболее изученных соединений из этого семейства и представляет собой мембранный белок протеогликан молекулярной массой 32,5 кДа. Считается, что именно синдекан-1 участвует в процессах роста клеток, адгезии и заживлении ран и воспалений [29]. В работе Nieuwdorp M, et al. [30] синдекан-1 был представлен в качестве специфического плазменного маркера деструкции эндотелиального гликокаликса при сахарном диабете. Анализ концентраций синдекана-1 в кровотоке активно изучается и обсуждается в последние годы [31, 32]. Так, в работе Neves FM, et al. было показано, что повышенные уровни синдекана-1 в плазме крови больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности ассоциированы с более высоким риском развития острой почечной недостаточности. Помимо этого, повышенные концентрации синдекана-1 с достаточно высокой диагностической эффективностью (площадь под кривой (AUC) = 0,812) позволяли выделить группу больных с более тяжелой выраженностью острой почечной недостаточности. По данным многофакторного анализа было показано, что высокая концентрация синдекана-1 является независимым фактором, ассоциированным с риском смерти в стационаре, а также с риском смерти в течение 6-мес. [33]. Другой белок данного семейства — **синдекан-4**, представляет собой мембранный протеогликан молекулярной массой 21,6 кДа, продуцируемый клетками эпителия и фибробластами. Описана гиперсекреция синдекана-4 у пациентов с резистентной артериальной гипертензией ($35,8 \pm 5,3$ нг/мл) по сравнению со

здоровой популяцией ($14,7 \pm 0,6$ нг/мл). Лечение β -блокаторами приводило к значимому снижению уровней синдекана-4 в сыворотке крови, тогда как на фоне лечения блокаторами кальциевых каналов уровни биомаркера, напротив, повышались [34].

Микро-рибонуклеиновые кислоты (микро-РНК). Альтернативой классическим циркулирующим биохимическим маркерам могут служить молекулярно-генетические маркеры, к которым относятся микро-РНК. Микро-РНК — малые некодирующие РНК, вовлеченные в регуляцию различных физиологических и патологических процессов; в кровотоке они определяются методом полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой. Такие микро-РНК, как miR-92, miR-122, miR-486, miR-126, miR-20b5p, miR-123, miR-197, miR-125a-5p, miR-146a, miR-1, miR-133a, miR208a/b и miR-499 описаны как потенциальные молекулярные маркеры ЭД [35, 36]. В то же время к исследованию микро-РНК следует относиться с осторожностью по причине высокой вариабельности и нестабильности данных соединений в крови.

Ограничение лабораторных методов исследования и значение инструментальной диагностики ЭД

Несмотря на активное развитие лабораторной диагностики и появление новых перспективных биомаркеров, широкое их применение ограничено недостаточной диагностической специфичностью, высокой стоимостью реактивов, трудоемкостью и длительностью выполнения анализов с использованием, чаще всего, иммуноферментного метода, требующего накопления биоматериала.

Наиболее перспективным решением для комплексного исследования ЭД является сочетание методов клинической лабораторной диагностики с использованием биохимических маркеров и неинвазивных методов оценки функционального состояния сосудов, включая, например, фотоплетизмографию [37, 38], позволяющую выявить уменьшение эластичности сосудов [11, 39], или лазерную доплеровскую флоуметрию, позволяющую оценивать степень микроциркуляторных нарушений [40, 41]. Так, в работах Метельской В.А. и др. показано, что комбинированное использование биохимических анализов и инструментальных методов диагностики является наиболее информативным при оценке функционального состояния сосудов и позволяет предложить комплексные маркеры для прогнозирования патологических изменений эндотелия у конкретного пациента и использовать эти данные в персонализации профилактики и лечения [42, 43].

Заключение

Представленный в настоящем обзоре анализ литературных источников свидетельствуют о потенциальной возможности использования ряда допол-

нительных биохимических маркеров для выявления ЭД. Для эффективной диагностики ЭД требуется комплексный подход, включающий определение маркеров, способных отражать как структурное, так и функциональное состояние ЭК. Определение биологических маркеров может лечь в основу ранней диагностики ЭД и выступать в качестве факторов стратификации риска и прогноза течения ССЗ. В настоящее время большинство представленных биомаркеров находится на начальной стадии изу-

чения, а их углубленное исследование на основе современных иммуноферментных и молекулярно-биологических лабораторных технологий является актуальной задачей будущих исследований на стыке медицинской биохимии и клинической кардиологии.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Endothelial dysfunction and its main markers. Regional blood circulation and microcirculation. 2017;16(1):4-15. (In Russ.) Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16(1):4-15. doi:10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
2. Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA. Endothelial dysfunction: from specific to general. Return to the "old paradigm"? Regional blood circulation and microcirculation. 2019;18(2):19-27. (In Russ.) Власов Т. Д., Нестерович И. И., Шиманьски Д. А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к "старой парадигме"? Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(2):19-27. doi:10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.
3. Potapova EV, Mikhailova MA, Koroleva AK, et al. Multiparametric approach to assessing skin microcirculation in dermatological patients (using the example of psoriasis). Human Physiology. 2021;47(6):33-42. (In Russ.) Потапова Е. В., Михайлова М. А., Королева А. К. и др. Мультипараметрический подход к оценке кожной микроциркуляции у пациентов дерматологического профиля (на примере псориаза). Физиология человека. 2021;47(6):33-42. doi:10.31857/s013116462105009x.
4. Filina MA, Potapova EV, Makovik IN, et al. Functional changes in blood microcirculation in the skin of the foot during thermal tests in patients with diabetes mellitus. Human physiology. 2017;43(6):95-102. (In Russ.) Филина М. А., Потапова Е. В., Маковик И. Н. и др. Функциональные изменения микроциркуляции крови в коже стопы при тепловых пробах у пациентов с сахарным диабетом. Физиология человека. 2017;43(6):95-102. doi:10.7868/S0131164617060029.
5. Potapova EV, Dremine VV, Zherebtsov EA, et al. Assessment of microcirculatory disorders in rheumatological patients using the diffuse reflectance spectroscopy method. Human physiology. 2017;43(6):116-24. (In Russ.) Потапова Е. В., Дремине В. В., Жеребцов Е. А. и др. Оценка микроциркуляторных нарушений у пациентов ревматологического профиля с использованием метода спектроскопии диффузного отражения. Физиология человека. 2017;43(6):116-24. doi:10.7868/S0131164617020138.
6. Popukhova EB, Stepanova TV, Lagutina DD, et al. The role of diabetes mellitus in the occurrence and development of endothelial dysfunction. Problems of endocrinology. 2020;66(1):47-55. (In Russ.) Попыхова Э. Б., Степанова Т. В., Лагутина Д. Д. и др. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. Проблемы эндокринологии. 2020;66(1):47-55. doi:10.14341/probl12212.
7. Stepanova TV, Ivanov AN, Terechhina NE, et al. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance (literature review). Clinical laboratory diagnostics. 2019;64(1):34-41. (In Russ.) Степанова Т. В., Иванов А. Н., Терешкина Н. Е. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2019;64(1):34-41. doi:10.18821/OB69-20190-64-1-34-41.
8. Fateeva VV, Vorobyova OV. Markers of endothelial dysfunction in chronic cerebral ischemia. Journal of Neurology and Psychiatry named after. S. S. Korsakov. 2017;117(4):107-12. (In Russ.) Фатеева В. В., Воробьева О. В. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017;117(4):107-12. doi:10.17116/jnevro201711741107-111.
9. Shabrov AV, Apresyan AG, Dobkes AL, et al. Modern methods for assessing endothelial dysfunction and the possibility of their use in practical medicine. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2016;12(6):733-42. (In Russ.) Шабров А. В., Апресян А. Г., Добкес А. Л. и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(6):733-42. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742.
10. Ivanov AN, Greshihin AA, Norkin IA, et al. Methods for diagnosing endothelial dysfunction. Regional blood circulation and microcirculation. 2014;13(4):4-11. (In Russ.) Иванов А. Н., Гречихин А. А., Норкин И. А. и др. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014;13(4):4-11. doi:10.24884/1682-6655-2014-13-4-4-11.
11. Shabrov AV, Galenko AS, Uspenskiy YuP, et al. Methods for diagnosing endothelial dysfunction. Bulletin of Siberian Medicine. 2021;20(2):202-9. (In Russ.) Шабров А. В., Галенко А. С., Успенский Ю. П. и др. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. Бюллетень сибирской медицины. 2021;20(2):202-9. doi:10.20538/1682-0363-2021-2-202-209.
12. Shevchenko YuL, Stoyko YuM, Gudymovich VG, et al. Glycocalyx is a determining factor in the development of endothelial venous dysfunction and the possibility of its correction. Angiology and Vascular Surgery. 2020;26(4):71-6. (In Russ.) Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М., Гудымович В. Г. и др. Гликокаликс — определяющий фактор в развитии эндотелиальной венозной дисфункции и возможности ее коррекции. Ангиология и сосудистая хирургия. 2020;26(4):71-6. doi:10.33529/ANGIO2020404.
13. Chernyago TYu, Fomina VS, Fedyk OV, et al. Methods for assessing the functional state of the endothelium in patients with varicose veins of the lower extremities: prospects for therapeutic tactics. Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after. NI Pirogov. 2021;16(1):145-50. (In Russ.) Черняго Т. Ю., Фомина В. С., Федык О. В. и др. Методы оценки функционального состояния эндотелия у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей: перспективы лечебной тактики. Вестник Национального медико-

- хирургического центра им. Н. И. Пирогова. 2021;16(1):145-50. doi:10.25881/BPNMSC.2021.17.48.028.
14. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, et al. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):307-21. doi:10.1016/j.ccc.2019.12.009.
15. Katargina LA, Chesnokova NB, Arestova NN, et al. The content of endothelin-1 in the tear fluid of children with primary congenital glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal.* 2023;16(1):36-40. (In Russ.) Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Арестова Н.Н. и др. Содержание эндотелина-1 в слезной жидкости детей с первичной врожденной глаукомой. *Российский офтальмологический журнал.* 2023;16(1):36-40. doi:10.21516/2072-0076-2023-16-1-36-40.
16. Chesnokova NB, Pavlenko TA, Beznos OV, et al. The role of the endothelin system in the pathogenesis of eyediseases. *Vestnik Oftalmologii.* 2020;136(1):117-23. (In Russ.) Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Безнос О.В. и др. Роль эндотелиновой системы в патогенезе глазных болезней. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(1):117-23. doi:10.17116/oftalma202013601117.
17. Salvatore S, Vingolo EM. Endothelin-1 role in human eye: a review. *J Ophthalmol.* 2010;2010:354645. doi:10.1155/2010/354645.
18. Alieva AM, Shirkova NN, Pinshuk TV, et al. Endothelins and cardiovascular pathology. *Russian Journal of Cardiology.* 2014; (11):83-7. (In Russ.) Алиева А.М., Чиркова Н.Н., Пинчук Т.В. и др. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(11):83-7. doi:10.15829/1560-4071-2014-11-83-87.
19. Naya M, Aikawa T, Manabe O, et al. Elevated serum endothelin-1 is an independent predictor of coronary microvascular dysfunction in non-obstructive territories in patients with coronary artery disease. *Heart Vessels.* 2021;36(7):917-23. doi:10.1007/s00380-020-01767-x.
20. Wu MD, Atkinson TM, Lindner JR. Platelets and von Willebrand factor in atherogenesis. *BLOOD.* 2017;129(11):1415-9. doi:10.1182/blood-2016-07-692673.
21. Kulik EG, Pavlenko VI, Naryshkina SV. Von Willebrand factor and vascular endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Amur Medical Journal.* 2017; 1(17):41-3. (In Russ.) Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Фактор Виллебранда и дисфункция сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Амурский медицинский журнал.* 2017;1(17):41-3. doi:10.22448/amj.2017.17.41-43.
22. Marchenko VA, Barachkova SV, Zelinskaya IA, et al. Expression of endothelial factors in human endothelial cells during infection caused by influenza A virus (H1N1) pdm09 (Orthomyxoviridae; Alphainfluenzavirus). *Problems of Virology.* 2021;66(3):198-210. (In Russ.) Марченко В.А., Барашкова С.В., Зелинская И.А. и др. Экспрессия эндотелиальных факторов в клетках эндотелия человека при инфекции, вызванной вирусом гриппа А (H1N1) pdm09 (Orthomyxoviridae; Alphainfluenzavirus). *Вопросы вирусологии.* 2021;66(3):198-210. doi:10.36233/0507-4088-48.
23. Leite AR, Borges-Canha M, Cardoso R, et al. Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction. *Angiology.* 2020;71(5): 397-410. doi:10.1177/0003319720903586.
24. Gorbacheva AM, Bibik EE, Dobrova EA, et al. Soluble endoglin is a potential marker of endothelial dysfunction in patients with primary hyperparathyroidism: a pilot study. *Obesity and Metabolism.* 2023;19(4):358-68. (In Russ.) Горбачева А.М., Бибик Е.Е., Добрева Е.А. и др. Растворимый эндоглин — потенциальный маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: пилотное исследование. *Ожирение и метаболизм.* 2023;19(4):358-68. doi:10.14341/omet12923.
25. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(2):73. doi:10.31083/j.rcm2302073.
26. Gallardo-Vara E, Gamella-Pozuelo L, Perez-Roque L, et al. Potential Role of Circulating Endoglin in Hypertension via the Upregulated Expression of BMP4. *Cells.* 2020;9(4):988. doi:10.3390/cells9040988.
27. Buda V, Andor M, Baibata DE, et al. Decreased sEng plasma levels in hypertensive patients with endothelial dysfunction under chronic treatment with Perindopril. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:1915-25. doi:10.2147/DDDT.S186378.
28. Balta S, Balta I, Mikhailidis DP. Endocan: a new marker of endothelial function. *Curr Opin Cardiol.* 2021;36(4):462-8. doi:10.1097/HCO.0000000000000867.
29. Rangarajan S, Richter JR, Robert P, et al. Heparanase-enhanced Shedding of Syndecan-1 and Its Role in Driving Disease Pathogenesis and Progression. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry.* 2020;68(12):823-40. doi:10.1369/0022155420937087.
30. Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J, et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2006;55:1127-32. doi:10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1619.
31. Kolseth IB, Reine TM, Parker K, et al. Increased levels of inflammatory mediators and proinflammatory monocytes in patients with type I diabetes mellitus and nephropathy. *J. Diabetes Complications.* 2017;31:245-52. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.06.029.
32. Padberg JS, Wiesinger A, di Marco GS, et al. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease. *Atherosclerosis.* 2014;234:335-343. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.016.
33. Neves FM, Meneses GC, Sousa NE, et al. Syndecan-1 in acute decompensated heart failure- association with renal function and mortality. *Circ J.* 2015;79(7):1511-9. doi:10.1253/circj.CJ-14-1195.
34. Lipphardt M, Dihazi H, Maas JH, et al. Syndecan-4 as a Marker of Endothelial Dysfunction in Patients with Resistant Hypertension. *J Clin Med.* 2020;9(9):3051. doi:10.3390/jcm9093051.
35. Desantis V, Potenza MA, Sgarra L, et al. MicroRNAs as Biomarkers of Endothelial Dysfunction and Therapeutic Target in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5307. doi:10.3390/ijms24065307.
36. Nishita-Hiresha V, Varsha R, Jayasuriya R, et al. The role of circRNA-miRNA-mRNA interaction network in endothelial dysfunction. 2023;851:146950. doi:10.1016/j.gene.2022.146950.
37. Drapkina OM, Dikur ON, Ashikhmin Ya, et al. Endothelial function in patients with high-risk arterial hypertension. *Arterial hypertension.* 2010;16(2):156-63. (In Russ.) Драпкина О.М., Дикур О.Н., Ашихмин Я.И. и др. Эндотелиальная функция у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска. *Артериальная гипертензия.* 2010;16(2):156-63.
38. Abulidina OA, Prikhodko OB, Wojciechowski VV, et al. Evaluation of contour analysis of the photoplethysmogram in healthy young people. *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration.* 2020;76:41-5. (In Russ.) Абулдинова О.А., Приходько О.Б., Войцеховский В.В. и др. Оценка контурного анализа фотоплетизмограммы у здоровых лиц молодого возраста. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2020;76:41-5. doi:10.36604/1998-5029-76-41-45.
39. Tsertsvadze LK, Avdeeva MV, Shcheglova LV, et al. Markers of endothelial dysfunction in adolescent and young patients

- with hypothalamic syndrome. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(3):257-68. (In Russ.) Церцвадзе Л.К., Авдеева М.В., Щеглова Л.В. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов юношеского и молодого возраста с гипоталамическим синдромом. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(3):257-68. doi:10.14341/omet12354.
40. Kulikov DA, Glazkov AA, Kovaleva YuA, et al. Prospects for the use of laser Doppler flowmetry in the assessment of cutaneous blood microcirculation in diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2017;20(4):279-285. (In Russ.) Куликов Д.А., Глазков А.А., Ковалева Ю.А. и др. Перспективы использования лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2017;20(4):279-285. doi:10.14341/DM8014.
41. Ruyatkina LA, Iskhakova IS, Nikolaev KYu, et al. Associations of functional and biochemical parameters of endothelial dysfunction in postmenopausal women with different states of carbohydrate metabolism. *Diabetes mellitus*. 2015;18(4):105-12. (In Russ.) Руюткина Л.А., Исхакова И.С., Николаев К.Ю. и др. Ассоциации функциональных и биохимических параметров дисфункции эндотелия у женщин в постменопаузе с различным состоянием углеводного обмена. *Сахарный диабет*. 2015;18(4):105-12. doi:10.14341/DM7561.
42. Metelskaya VA. Multimarker diagnostic panels for atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):65-73. (In Russ.) Метельская В.А. Атеросклероз: мультимаркерные диагностические панели. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(8):65-73. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-65-73.
43. Metelskaya VA, Gomyranova NV, Yarovaya EB, et al. A new complex marker for elevated arterial stiffness estimation. *Atherosclerosis*. 2020;16(1):14-21. (In Russ.) Метельская В.А., Гомыранова Н.В., Яровая Е.Б. и др. Комплексный маркер диагностики повышенной жесткости артерий. *Атеросклероз*. 2020;16(1):14-21. doi:10.15372/ATER20200103.