

Оценка маркеров эндотелиальной дисфункции и миокардиального стресса у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Богатырева Ф.М.*, Каплунова В.Ю., Кожевникова М.В., Шакарьянц Г.А., Яценко Д.А., Емельянов А.В., Лишута А.С., Хабарова Н.В., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Цель. Изучить уровни сывороточных биомаркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) и миокардиального стресса у пациентов с различными вариантами гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП).

Материал и методы. В исследование включено 48 пациентов с ГКМП (27 мужчин и 21 женщина, средний возраст 54 ± 13 лет). Пациенты были разделены на две группы по вариантам течения: 1 группа – симптомное стабильное течение ($n=14$), 2 группа – прогрессирующее течение симптомной ГКМП ($n=34$). Всем пациентам проводили определение уровней биологических маркеров нейрогуморальных систем в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа: N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), фактор фон Виллебранда (vWF), эндотелина-1, E-селектина с последующей оценкой корреляции с клинико-инструментальными характеристиками больных. При проведении эхокардиографии оценивали размеры камер сердца, толщину межжелудочковой перегородки, толщину задней стенки левого желудочка (ЛЖ), масса миокарда ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ, отношение между наполнением ЛЖ в диастолу (пик E) и систолу предсердий (пик A)-(E/A), индекс относительной толщины миокарда (ИОТ), индекс объема левого предсердия (ИОЛП).

Результаты. В обеих группах отмечалось повышение уровней NT-proBNP и эндотелина-1. E-селектин и фактор фон Виллебранда оставались в пределах нормальных значений. Статистически значимого межгруппового различия получено не было. Отмечена корреляция между значением ИОТ и уровнем NT-proBNP ($r=0,30$; $p=0,04$), между уровнем vWF и ИОЛП [$r=0,32$; $p=0,04$]. При оценке ассоциации показателей внутрисердечной гемодинамики с другими маркерами (E-селектин и эндотелин-1) статистически значимых связей не обнаружено.

Заключение. В ходе проведенного исследования установлено, что высокая активность эндотелина-1 и NT-proBNP отражает ЭД и миокардиальный стресс у пациентов с ГКМП, особенно – характерные для пациентов с прогрессирующим вариантом течения ГКМП. Изменения уровней E-селектина и фактора фон Виллебранда, а также их межгруппового различия нами обнаружено не было. Полученные результаты требуют проведения дополнительных исследований для оценки ЭД у пациентов с ГКМП.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, миокардиальный стресс, эндотелиальная дисфункция.

Для цитирования: Богатырева Ф.М., Каплунова В.Ю., Кожевникова М.В., Шакарьянц Г.А., Яценко Д.А., Емельянов А.В., Лишута А.С., Хабарова Н.В., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Оценка маркеров эндотелиальной дисфункции и миокардиального стресса у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):408-413. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-06-06.

Assesment of Markers of Endothelial Dysfunction and Myocardial Stress in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy

Bogatyeva F.M.*, Kaplunova V.Yu., Kozhevnikova M.V., Shakaryants G.A., Yatsenko D.A., Emelianov A.V., Lishuta A.S., Khabarova N.V., Privalova E.V., Belenkov Yu.N.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. To study the level of serum biomarkers of endothelial dysfunction and myocardial stress in patients with various types of hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

Material and Methods. 48 patients with hypertrophic cardiomyopathy (27 men and 21 women) were examined, the mean age was 54 ± 13 years. The patients were divided into two groups according to the course options: group 1 – symptomatic stable course ($n=14$); group 2 – progressive course of symptomatic HCM ($n=34$). In accordance with the assigned tasks, all patients underwent determination of biological markers of neurohumoral systems in blood serum using immunofluorescence assay analysis: N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), von Willebrand factor (vWF), endothelin-1, E-selectin with subsequent evaluation and correlation of results with clinical and instrumental characteristics of patients. When performing echocardiography following parameters were assessed: dimensions of the heart chambers, the thickness of the interventricular septum, the thickness of the posterior wall of the left ventricle (LV), LV mass, LV mass index, the ratio between LV filling in diastole (peak E) and atrial systole (peak A)-(E/A), relative myocardial thickness index, left atrial volume index.

Results. Both groups showed increased levels of NT-proBNP and endothelin-1. E-selectin and vonWillebrand factor remained within the normal range. There was no statistically significant intergroup difference. There was a correlation between the level of the index of the relative myocardial thickness and the level of NT-proBNP ($r=0.30$; $p=0.04$). A correlation was found between the level of the vWF marker and the left atrial volume index ($r=0.32$; $p=0.04$). When assessing the association of indicators of intracardiac hemodynamics with other markers (E-selectin and endothelin-1, no statistically significant relationships were found.

Conclusion. In the course of the research, it was found that the high activity of endothelin-1 and NT-proBNP reflects endothelial dysfunction and myocardial stress in patients with HCM, especially in patients with a progressive variant of HCM. However, we did not find any changes in the levels of E-selectin and von Willebrand factor, as well as their intergroup differences. These results require additional studies to assess endothelial dysfunction in patients with HCM.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, myocardial stress, endothelial dysfunction.

For citation: Bogatyreva F.M., Kaplunova V.Y., Kozhevnikova M.V., Shakaryants G.A., Yatsenko D.A., Emelianov A.V., Lishuta A.S., Khabarova N.V., Pri-valova E.V., Belenkov Y.N. Assessment of Markers of Endothelial Dysfunction and Myocardial Stress in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):408-413. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-06.

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): fam505@yandex.ru

Received/Поступила: 11.02.2021

Accepted/Принята в печать: 22.03.2021

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) представляет собой генетически гетерогенное заболевание, характеризующееся ассиметричной гипертрофией миокарда левого желудочка, беспорядочным расположением кардиомиоцитов и мышечных волокон, а также миокардиальным фиброзом. За последние 20 лет большинство исследований демонстрируют, что распространенность ГКМП составляет 1:500 в общей популяции и может варьировать в разных возрастных когортах от 1:500 до 1:200 [1,2]. Однако из-за мощного развития инновационных и более точных методов диагностики сердечно-сосудистых заболеваний может оказаться, что частота встречаемости ГКМП в общей популяции значительно выше, чем предполагалось ранее [3]. Недавно проведенные крупные исследования с длительным наблюдением показали, что ежегодная смертность составляет от 0,9-1,5% и снижается на 0,5% в год после разработки и внедрения новых методов терапии, таких как имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) и трансплантация сердца [4]. Вариант клинического течения гипертрофической кардиомиопатии может варьировать от бессимптомного до злокачественного, в частности, внезапной сердечной смерти и прогрессирующей сердечной недостаточности, что заставляет искать все новые механизмы, лежащие в основе патофизиологии и в структуре измененного миокарда при гипертрофической кардиомиопатии.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) рассматривается как один из значимых патогенетических механизмов в развитии ремоделирования сосудов миокарда, следовательно, влияет на его структуру. ЭД определяется нарушением баланса между вазодилатирующими и вазоконстриктивными факторами, которые predisполагают сосудистую систему к протромботическому и проатерогенному фенотипу [5]. Известно, что у пациентов с ГКМП отмечается микрососудистая дисфункция и диффузное снижение коронарного резерва перфузии, причем, у носителей саркомерных мутаций она наиболее выражена, чем у пациентов с генотипически негативным вариантом, тем самым подтверждается генетическая регуляция сосудистого ремоделирования [6,7]. В практике применяются различные методики оценки ЭД, среди них активно исследуются циркули-

рующие биомаркеры. При анализе проведенных исследований нами не было обнаружено данных об определении уровня Е-селектина у пациентов с различными вариантами течения ГКМП, а в отношении роли и связи фактора фон Виллебранда (vWF) с вариантами течения ГКМП сохраняются противоположные данные. В настоящее время огромный интерес вызывает определение уровня эндотелина-1 у данной когорты пациентов, а также оценка его вклада в усугубление течения ГКМП.

Цель исследования: изучить уровень сывороточных биомаркеров эндотелиальной дисфункции и миокардиального стресса у пациентов с различными вариантами гипертрофической кардиомиопатии.

Материал и методы

В исследование были включены 48 пациентов с ГКМП, наблюдавшихся в клинике госпитальной терапии им. А.А.Остроумова (Сеченовский Университет), которые были разделены на две группы по вариантам течения: пациенты с симптомным стабильным течением ГКМП (группа 1; n=14) или с прогрессирующим течением симптомной ГКМП (группа 2; n=34). Диагноз ГКМП устанавливался согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению больных ГКМП [1,2].

До начала исследования у всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Данная научно-исследовательская работа проводилась в соответствии с принципами Хельсинской декларации и была одобрена локальным комитетом по этике Сеченовского Университета.

Эхокардиографическое исследование

Эхокардиографическое исследование пациентам проводили на эхокардиографе Vivid 7 Dimension/Vivid 7 PRO версия 6.0.x (GE, Германия). Оценивали размеры камер сердца, толщину межжелудочковой перегородки, толщину задней стенки левого желудочка, массу миокарда ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), отношение между наполнением ЛЖ в диастолу (пик E) и систолу предсердий (пик A) – (E/A), индекс относительной толщины миокарда (ИОТ), индекс объема левого предсердия (ИОЛП).

Определение биологических маркеров

В соответствии с поставленными задачами проводили определение биологических маркеров в сыворотке крови: NT-proBNP, vWF, эндотелин-1, E-селектин. Определение исследуемых маркеров в плазме крови происходило с использованием стандартного твердофазного иммуноферментного анализа.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета Statistica 12.0 (Statsoft Inc., США). Полученные данные при ненормальном распределении представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [25%; 75%]. Для сравнения количественных признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, применялся U-критерий Манна-Уитни. Критерий хи-квадрат (χ^2) использовался для оценки признаков, измеряемых в номинальной (категорийной) шкале. При ассиметричном распределении переменных корреляционный анализ выполнялся с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Демографические и клинические особенности участников исследования, а также получаемая лекарственная терапия отражены в табл. 1. Пациенты изучаемых групп не различались между собой по полу, индексу массы тела, однако выявлено статистически значимое различие по возрасту – количество пациентов более старшего возраста во второй группе было больше, чем в первой ($p=0,004$). В клинической картине пациенты 2 группы статистически значимо чаще имели одышку. Следует отметить, что во 2 группе у части пациентов в анамнезе имели место фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность (ХСН II-III ФК по NYHA), синкопальные состояния, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также проведение миэктомии ($p < 0,05$), отсутствовавшие в 1 группе (табл. 1).

Половина пациентов 2 группы имела высокий риск внезапной сердечной смерти, в связи с чем части из них были имплантированы кардиостимулятор или кардиовертер-дефибриллятор. Больше половины участников обеих групп получали бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов, кроме того, пациенты 2 группы получали диуретики и антиаритмики (табл. 1).

При оценке эхокардиографических параметров отмечалось статистически значимое различие между группами по увеличению объема левого предсердия (ОЛП) и индекса объема левого предсердия (ИОЛП; табл. 2). Снижение фракции выброса левого желу-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of study participants

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика участников исследования

Параметр	1 группа (n=14)	2 группа (n=34)
Мужчины, n (%)	10 (71,4)	17 (50)
Возраст, лет	44±14	58±11**
ИМТ, кг/м ²	28 [24,9; 30,8]	28,9±5,4
САД (СМАД), мм рт.ст	130 [121; 137]	141±17
ДАД (СМАД), мм рт.ст	80,5 [78;88]	88 [80; 92]
ЧСС (ХМ ЭКГ), уд/мин	74 [66;80]	71 [63; 77]
Клинико-anamnestические характеристики		
Одышка, n (%)	4 (30)	32 (94)*
Синкопе, n (%)	0	9 (27)*
Миэктомия в анамнезе, n (%)	0	7 (21)*
Инфаркт миокарда, n (%)	0	3 (9)*
ОНМК в анамнезе, n (%)	0	9 (27)*
ФП, n (%)	0	9 (32)*
ХСН (II-III ФК по NYHA), n (%)	0	12 (35)*
Риск ВССа, n (%)	0	17 (50)*
ИКС, n (%)	0	4 (12)*
ИКД, n (%)	0	3 (9)*
Бета-адреноблокаторы, n (%)	11(78)	23 (67)
БКК, n (%)	5 (38)	10 (29)
Диуретики, n (%)	0	25 (73)*
Антиаритмики, n (%)	0	10 (29)*
Данные представлены в виде M±SD или Me [25%;75%], если не указано иное		
астратификация риска ВСС проводилась с применением HCM Risk-SCD calculator		
*p<0,05, **p<0,01 – по сравнению с противоположной группой		
ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ВСС – внезапная сердечная смерть, ИКС – имплантируемый кардиостимулятор, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения		

дочка (ФВЛЖ) также отмечено во 2 группе ($p=0,02$). В обеих группах наблюдается неблагоприятный тип ремоделирования миокарда – концентрическая гипертрофия (значимое возрастание ИММЛЖ и ИОТ $> 0,42$).

Сравнение уровней биомаркеров эндотелиальной дисфункции в изучаемых группах приведено в табл. 3. В обеих группах отмечалось повышение по сравнению с нормой уровней NT-proBNP и эндотелина-1, но статистически значимого межгруппового различия отмечено не было. Уровни E-селектина и vWF оставались в пределах нормальных значений.

Найдена прямая умеренная корреляция между ИОТ миокарда и уровнями NT-proBNP ($r=0,30$; $p=0,04$; рис. 1А), а также между уровнем vWF и ИОЛП ($r=0,32$;

Table 2. Echocardiographic parameters of study participants

Таблица 2. Эхокардиографические параметры участников исследования

Параметр	1 группа (n=14)	2 группа (n=34)
ФВ, %	62 [60;68]	58 [53; 63]*
Объем ЛП, мл	70[63; 73]	81,5 [65; 105]*
ИОЛП, мл/м ²	30,8 [28,1;39,4]	43,6 [33,1;56,8]**
ММЛЖ, г	303[263;397]	298 [268; 372]
ИММЛЖ	145[132;177]	162 [150;189]
ИОТ	0,57 [0,50;0,68]	0,60 [0,51;0,74]
Е/А	0,90 [0,7;1,2]	1 [0,53; 1,6]
Градиент ВТЛЖ	10 [7,7;22]	15,3 [9,1; 39]

Данные представлены в виде Ме [25%; 75%]
*p<0,05, **p<0,01 – по сравнению с противоположной группой
ФВ – фракция выброса, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс масса миокарда левого желудочка, ИОТ – индекс относительной толщины, Е/А – отношение скоростей пиков Е и А трансмитрального кровотока, ВТЛЖ –выходной тракт левого желудочка

p=0,04; рис. 1В). При оценке наличия корреляции между другими маркерами (Е-селектин и эндотелин-1) и эхокардиографическими показателями статистически значимых связей не обнаружено.

Обсуждение

Выраженная эндотелиальная дисфункция и наличие миокардиального стресса в обеих группах подтверждается повышенными уровнями эндотелина-1 и NT-proBNP. Корреляция между уровнем NT-proBNP и ИОТ миокарда (p=0,04), отражающего наличие неблагоприятного типа ремоделирования – концентрическую гипертрофию, подчеркивает значимость данного маркера, как потенциального предиктора развития ХСН. Это также подтверждается ранее проведенными исследованиями, демонстрирующими ассоциацию NT-proBNP со снижением ФВЛЖ и общей смертностью [7-9, 13], однако его роль как предиктора

худшего исхода при ГКМП требует дальнейших клинических исследований.

Эндотелин-1 представляет собой мощный вазоконстриктор и рассматривается, как предиктор тяжести сердечно-сосудистых заболеваний [8]. По данным А. Тапака с соавт. эндотелин-1, инсулиноподобный фактор роста 1 и ангиотензин II способствовали развитию гипертрофии миокарда в индуцированной плюрипотентной стволовой клетке, производной кардиомиоцита при ГКМП. Однако только эндотелин-1 был единственным фактором, который существенно повышал наличие феномена неупорядоченного расположения кардиомиоцитов и мышечных волокон в этом типе клеток при ГКМП [9]. Полученные результаты согласуются и с данными исследования Y. Wang с соавт., в котором повышенный уровень эндотелина-1 коррелировал с уровнем NT-proBNP, размером левого предсердия (ремоделирование миокарда) и наличием фиброза, по данным магнитной резонансной томографии сердца. Кроме того, высокий уровень эндотелина-1 был ассоциирован с общей смертностью и прогрессированием ХСН, тем самым указывая на возможность его дальнейшего использования в качестве прогностического маркера и предиктора сердечно-сосудистых катастроф [10].

Ранее проведенные исследования указывают на высокий уровень Е-селектина у пациентов с сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца [12], однако в отношении ГКМП таких исследований не проводилось. Нами впервые был определен уровень Е-селектина у пациентов с ГКМП, однако в исследуемых группах он оставался в пределах референсных значений.

При анализе ранее проведенных исследований получены противоречивые данные в отношении маркера эндотелиальной дисфункции – vWF и его роли у пациентов с ГКМП. Так, например, в одних исследованиях продемонстрировано отсутствие статистически значимого различия между уровнями vWF у пациентов с ГКМП и группы здоровых добровольцев, но данные исследования характеризовались относительно не-

Table 3. Biomarkers in the study groups

Таблица 3. Биомаркеры нейрогуморальных систем в изучаемых группах

Параметр	Референсные значения	1 группа (n=14)	2 группа (n=34)	p
NT-proBNP, пг/мл	0-125	185,2 [25,3; 331,5]	267,2 [164; 483,7]	0,25
Эндотелин-1, фмоль/л	0,1-1	0,90 [0,09; 1,2]	1,11 [0,29; 1,38]	0,38
Е-селектин, нг/мл	21-186	35 [32,2; 45,5]	38,5 [31,6; 53,8]	0,92
vWF, МЕ/мл	0,5-1,5	0,54 [0,51;0,59]	0,54 [0,48; 0,62]	0,65

Данные представлены в виде Ме [25%; 75%]
NTproBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, vWF – фактор фон Виллебранда

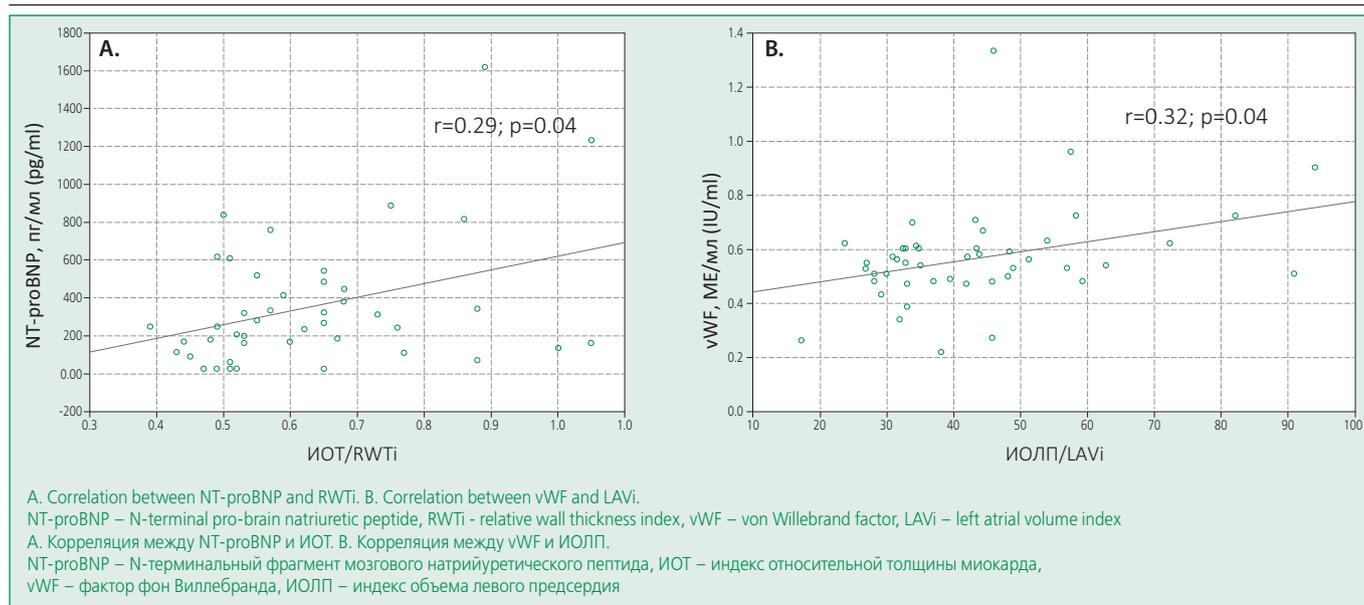


Figure 1. Correlation between levels of biological markers and echocardiographic parameters

Рисунок 1. Корреляция между уровнями биологических маркеров и эхокардиографическими параметрами

большой выборкой пациентов [16,17]. Напротив, в исследовании F. Sambrotero с соавт. отмечен высокий уровень vWF в группе пациентов с ГКМП, а также выявлена связь концентрации vWF с тяжестью течения [11]. В нашем исследовании при оценке уровня vWF не получено данных о его повышении в исследуемых группах, однако выявлена корреляция между данным маркером и ИОЛП ($p=0,04$). Стоит отметить, что эндотелин-1 непосредственно увеличивает продукцию vWF [18]. Таким образом, повышение уровня vWF может рассматриваться, как результат уже существующей эндотелиальной дисфункции и обусловлено высоким уровнем эндотелина-1 [11].

Ограничения исследования

При интерпретации результатов необходимо учитывать, что относительно небольшая выборка пациентов могла оказать влияние как на мощность исследования, так и на отсутствие статистически значимого межгруппового различия по ряду параметров. Кроме

того, на выраженность ЭД в обеих группах могла повлиять получаемая пациентами кардиоваскулярная терапия.

Заключение

В ходе проведенного исследования установлено, что высокая активность эндотелина-1 и NT-proBNP отражает ЭД и миокардиальный стресс у пациентов с ГКМП, особенно характерные для пациентов с прогрессирующим вариантом течения заболевания. Отсутствие изменения уровней E-селектина и vWF, а также их межгруппового различия требуют проведения дополнительных исследований для оценки ЭД у пациентов с ГКМП. Поиск и определение новых прогностических маркеров ЭД позволит в будущем идентифицировать пациентов с более высоким риском смертности и оптимизировать тактику их ведения.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Russian Clinical Recommendation of Hypertrophic cardiomyopathy, 2020. Russian Society of Cardiology [cited by Feb 10, 2021]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Kardiomiopatiya.pdf (In Russ.) [Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиолова Н.А., и др. Российские клинические рекомендации по гипертрофической кардиомиопатии, 2020. Российское кардиологическое общество [цитировано 10.02.2021]. Доступно из: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Kardiomiopatiya.pdf].
2. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020;142(25):e533-e557. DOI:10.1161/CIR.0000000000000938.
3. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1249-54. DOI:10.1016/j.jacc.2015.01.019.
4. Antunes de OM, Scudeler TL. Hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;27:100503. DOI:10.1016/j.ijcha.2020.100503.
5. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:511-540. DOI:10.1007/5584_2016_90.
6. Van der Velden J, Tocchetti CG, Varricchi G, et al. Metabolic changes in hypertrophic cardiomyopathies: scientific update from the Working Group of Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2018;114(10):1273-80. DOI:10.1093/cvr/cvy147.
7. Olivetto I, d'Amati G, Basso C, et al. Defining phenotypes and disease progression in sarcomeric cardiomyopathies: contemporary role of clinical investigations. *Cardiovascular Research*. 2015;105(4):409-23. DOI:10.1093/cvr/cwv024.
8. Wang Y, Tang Y, Zou Y, et al. Plasma level of big endothelin-1 predicts the prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2017;243:283-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.03.162.
9. Tanaka A, Yuasa S, Mearini G, et al. Endothelin-1 induces myofibrillar disarray and contractile vector variability in hypertrophic cardiomyopathy-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001263. DOI:10.1161/JAHA.114.001263.
10. Neubauer S, Kolm P, Y Ho C, et al. Distinct Subgroups in Hypertrophic Cardiomyopathy in the NHLBI HCM Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(19):2333-45. DOI:10.1016/j.jacc.2019.08.1057.
11. Becker RC, Owens AP III, Sadayappan S. The potential roles of Von Willebrand factor and neutrophil extracellular traps in the natural history of hypertrophic and hypertensive cardiomyopathy. *Thromb Res*. 2020;192:78-87. DOI:10.1016/j.thromres.2020.05.003.
12. Zhito AV, Iusupova AO, Kozhevnikova MV, et al. E-Selectin as a Marker of Endothelial Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease Including Those With Type 2 Diabetes Mellitus. *Kardiologiya*. 2020;60(4):24-30 (In Russ.) [Жито А.В., Юсупова А.О., Кожевникова М.В., и др. Е-селектин - как маркер дисфункции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2020;60(4):24-30]. DOI:10.18087/cardio.2020.4.n1066.
13. Dimitrow PP, Undas A, Bober M, et al. Plasma biomarkers of endothelial dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Pharmacol Rep*. 2007;59:715-20.
14. Varol E, Ozaydin M, Sahin M, et al. vWF levels as a circulating marker of endothelial dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Indian Heart J* 2005;57:655-7.
15. Cambrono F, Vilchez JA, Garcia-Honrubia A, et al. Plasma levels of von Willebrand factor are increased in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Thromb Res*. 2010;126(1):e46-50. DOI:10.1016/j.thromres.2010.01.010.
16. Leitner GC, Schmetterer L, Kapiotis S, Jilma B. Effects of endothelin-1 and phenylephrine on plasma levels of von Willebrand factor and protein S. *Thromb Res*. 2010;125(1):e5-8. DOI:10.1016/j.thromres.2009.08.004.

About the Authors / Информация об авторах

Богатырева Фатима Магомедрасуловна [Fatima M. Bogatyreva]

ORCID 0000-0003-2008-4451

Каплунова Вера Юрьевна [Vera Yu. Kaplunova]

ORCID 0000-0002-5864-0938

Кожевникова Мария Владимировна [Maria V. Kozhevnikova]

eLibrary SPIN 8501-9812, ORCID 0000-0003-4778-7755

Шакарьянц Гаянэ Андронниковна [Gayane A. Shakaryants]

eLibrary SPIN 9983-1746, ORCID 0000-0001-5473-9394

Яценко Дина Александровна [D.A. Yatsenko]

ORCID 0000-0001-7726-2242

Емельянов Алексей Владимирович [A.V. Emelianov]

ORCID 0000-0002-4748-8029

Лишута Алексей Сергеевич [Alexey S. Lishuta]

eLibrary SPIN 4365-4788, ORCID 0000-0003-3391-0193

Хабарова Наталья Владимировна [N.V. Khabarova]

ORCID 0000-0001-8843-2374

Привалова Елена Витальевна [Elena V. Privalova]

ORCID 0000-0001-6675-7557

Беленков Юрий Никитич [Yurii N. Belenkov]

ORCID 0000-0002-3014-6129