

Современные биомаркеры эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях

Абдурахманов З.М.* , Умаров Б.Я., Абдурахманов М.М.

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

В обзоре рассматривается роль оценки состояния эндотелия в возникновении и прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний, стратификации их рисков, т.к. эндотелиальная дисфункция (ЭД) является важным предиктором подобных заболеваний. В настоящей работе изложено современное представление о способах оценки ЭД, представлены достоинства и недостатки различных методик. Несмотря на то, что потокзависимая вазодилатация широко используется как классический метод для исследования функции эндотелия, эта методика зависит от физиологического состояния сенсорных нервов и кальций-активируемых калиевых каналов, сердечного выброса. В данном обзоре внимание направлено на новые биомаркеры ЭД, эндотелиальные микрочастицы, эндоглин и эндокан, а также изложено обсуждение оснований их применения в клинической практике. Исходя из нынешних научных достижений, авторами сделан вывод, что среди из этих трех новейших биомаркеров эндокан в настоящее время может считаться более информативным и надежным клеточным маркером ЭД. Также авторами показано, что при измерении в отдельности многие из изученных классических циркулирующих биомаркеров не дают достоверную информацию о состоянии эндотелия, потому что функция эндотелия имеет сложный физиологический характер, что, следовательно, ставит вопрос о целесообразности комплексного рассмотрения комбинации классических и новых биомаркеров для улучшения оценки состояния эндотелия.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистое заболевание, эндотелиальная клетка, биомаркер, эндотелиальные микрочастицы, эндокан, эндоглин.

Для цитирования: Абдурахманов З.М., Умаров Б.Я., Абдурахманов М.М. Современные биомаркеры эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):612-618. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-08.

Novel Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases

Abdurakhmanov Z.M.*, Umarov B.Y., Abdurakhmanov M.M.

Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

The review analyzes the role of assessing the state of the endothelium in the onset and progression of cardiovascular diseases, stratification of their risks, since endothelial dysfunction (ED) is a crucial predictor of this pathologies. In this regard, this paper presents the modern understanding of the methods for assessing ED, presents the advantages and disadvantages of various techniques. Despite the fact that flow-mediated dilation is widely used as a classical method for studying endothelial function, this technique depends on the physiological state of sensory nerves and calcium-activated potassium channels, cardiac output. This review focuses on new biomarkers for ED such as endothelial microparticles, endoglin and endocan, and discusses the relevance of the criteria for their use in clinical practice. Based on current scientific advances, the authors concluded that among these three newest biomarkers, today, endocan can be considered a more informative and reliable cellular marker of ED. Moreover, the authors have shown that when measured separately, many of the studied classical circulating biomarkers do not provide reliable information about the state of the endothelium, since the endothelial function has a complex physiological nature which therefore raises the question of the advisability of considering a combination of classical and new biomarkers for improving the assessment of the endothelial state.

Key words: endothelial dysfunction, cardiovascular disease, endothelial cell, biomarker, endothelial microparticles, endoglin, endocan.

For citation: Abdurakhmanov Z.M., Umarov B.Y., Abdurakhmanov M.M. Novel Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):612-618. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-08.

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): z_abdurakhmanov@yahoo.com

Введение

Эндотелий играет важную роль в сохранении гомеостаза сердечно-сосудистой системы, в частности, в регуляции сосудистого тонуса и баланса между про- и антисвертывающими факторами [1]. Эндотелиальной дисфункции (ЭД) отводится особая роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2,3], оценка степени нарушений функции эндотелия позволяет выявить сложные механизмы развития ССЗ и имеет

особое значение в изучении влияния фармакологических препаратов на функциональное состояние эндотелия. Надо отметить, что только комплексная оценка ЭД может выступить в качестве самого чувствительного метода изучения тяжести ЭД и эффективности проводимой медикаментозной терапии у пациентов ССЗ [4], так как у каждого метода оценки маркеров ЭД имеются как преимущества, так и недостатки. В связи с этим определение наиболее доступного и в то же время достоверного маркера ранних проявлений ЭД, возможность коррекции ЭД является актуальной задачей для современных исследователей.

Received/Поступила: 06.03.2021

Accepted/Принята в печать: 26.04.2021

Патогенетические особенности возникновения и развития ЭД

У здорового человека эндотелий обеспечивает адекватную вазодилатацию сосудов, что в основном зависит от сбалансированной секреции сосудорасширяющих агентов, таких как оксид азота (NO), синтезирующегося из L-аргинина под влиянием фермента эндотелиальной NO-синтазы и его кофермента кальмодулина, а также простаглицина и предсердного натрийуретического пептида. Такие факторы, как гиперлипидемия, гипергликемия, гипергомоцистеинемия, гипоксия, ишемия, гемодинамическая перегрузка, окислительный стресс, изменение кислотно-щелочного равновесия в организме вызывают активацию эндотелиальных клеток (ЭК) и стимулируют выработку биологически активного вазоконстриктора эндотелина-1, ангиотензина II и тромбина [5,6]. Эндотелин-1 синтезируется в эндотелиальных, гладкомышечных клетках сосудов, астроцитах, нейронах, гепатоцитах, эндометрии, клетках Сертоли, мезангиоцитах, эндотелиоцитах молочных желез, тканевых базофилах, а также в кардиомиоцитах в ответ на растяжение миокарда и под влиянием норадреналина [7]. Типичные поражения эндокардиального эндотелия были описаны при фибрилляции предсердий, ишемии/реперфузии, гипертрофии левого желудочка, хронической сердечной недостаточности (ХСН), сепсисе, инфаркте миокарда, воспалении и тромбозе [3, 8-10]. Кроме того, активация эндотелиальных клеток связана с увеличением эндотелиальной проницаемости и экспрессией молекул адгезии, таких как E-селектин, P-селектин, молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекул адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), которые способствуют прилипанию циркулирующих макрофагов, T-лимфоцитов к эндотелию и их проникновению в интиму сосудов [11].

При персистенции воздействия факторов, упомянутых выше, хроническая активация ЭК приводит к их дисфункции [4]. При ЭД возникают дисбаланс между такими процессами, как вазоконстрикция и вазодилатация, нарушение выработки факторов воспаления и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, активация процессов атерогенеза и тромбообразования в конечном итоге приводит к ремоделированию сосудистой стенки [4], что является основой развития атеросклероз-ассоциированных заболеваний и их осложнений.

Известно, что атеросклеротическое поражение обычно развивается в определенных сегментах артерий, таких как бифуркация, разветвление сосудов и внутренняя сторона изогнутых сегментов коронарной артерии [12], что объясняется локальным нарушением напряжения сдвига, вызванным отсутствием пульсирующего кровотока, а это, в свою очередь, является

одним из модуляторов выработки вазоактивных веществ, тромбогенных, атромбогенных факторов и молекул адгезии [13]. Напряжение сдвига представляет собой силу трения, создаваемую за счет ламинарного кровотока в эндотелии, то есть, силу воздействия крови на стенку преимущественно прямых сегментов артерий [12, 13]. В разветвлениях артерий или их изгибах поток может проявлять турбулентный характер, что связано с низким напряжением сдвига. Низкое напряжение сдвига посредством механорецепторов и процессов механотрансдукции модулирует экспрессию эндотелиальных генов, вызывающих атерогенный фенотип эндотелия [13]. Повышенный кровоток, сопровождающийся увеличением напряжения сдвига, приводит к усилению образования эндотелиальной NO-синтазы в эндотелии. Соответственно, устойчивый ламинарный поток с высоким значением напряжения сдвига (> 15 дин/см²) считается защитным от атерогенеза, в то время как более низкое напряжение сдвига (< 4 дин/см²) турбулентного потока связано с более высокой скоростью окисления липопротеинов, повышенным эндотелиальным апоптозом и склонностью к развитию атеросклеротических бляшек [14].

Надо отметить, что оценка ЭД может быть клинически полезной для выявления сосудистых заболеваний на ранних стадиях, стратификации рисков ССЗ, изучения эффективности лечения и определения новых вариантов изолированного медикаментозного лечения, а также комбинированного лечения после оперативных вмешательств [15].

Недостатки и преимущества методов оценок ЭД в клинической практике

Эндотелиальная функция коронарных артерий чаще всего оценивается инвазивными методами на основе ангиографической оценки реактивного расширения сосудов в ответ на введенные вазоактивные вещества, такие как ацетилхолин или нитроглицерин. Инвазивный характер данного метода, высокие затраты и низкая доступность привели к ограничению использования данного метода.

В настоящее время изучение функции эндотелия коронарных и периферических сосудов в основном традиционно проводится на основе оценки поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) [16]. В основе метода лежит измерение максимальной и минимальной скорости кровотока и диаметра плечевой артерии в спокойном положении в течение 90 сек, а также до и после гиперемии. Это позволяет косвенно оценить способность артерий индуцировать синтез NO, запускающий процесс реактивной гиперемии в ответ на расширение дистальных отделов сосудистого русла [17]. Несмотря на неинвазивность, низкую стоимость его выполнения и ценность в прогнозировании ССЗ, результат методики

зависит от сердечного выброса. Также имеется ограниченное количество данных, посвященных данному методу. В настоящее время для оценки функции эндотелия используется также неинвазивный метод периферической артериальной тонометрии и пассивное движение нижних конечностей [18]. На протяжении последнего десятилетия особое внимание уделяется оценке биомаркеров ЭД (фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена, эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, ингибитор активации плазминогена первого типа, тромбомодулин, рецептор протеина С) как альтернативе традиционным методам диагностики и стратификации риска ССЗ на самой ранней стадии заболевания [19], что является более надежным и недорогим способом исследования [20]. Однако не все показатели имеют одинаковую диагностическую ценность, поскольку значительная часть маркеров ЭД образуется не только в эндотелии, но и в других клетках. Естественно, при выборе маркера важно учитывать его специфичность, доступность, сложность проведения методики, что подчеркивает важность продолжительного поиска новых биомаркеров для лучшего понимания комплексных патологических механизмов развития ССЗ, их профилактики и прогноза [20].

Многие эксперты заявляют, что наиболее подходящий метод для оценки функции эндотелия – комбинация тестов по изучению циркулирующих биомаркеров и вазомоторной реакции [4]. Согласно выводам исследователей, количественная оценка нескольких маркеров может стать мощным инструментом для стратификации риска ССЗ и контроля за эффективностью лечения ввиду того, что такой подход дает возможность изучить несколько аспектов функционального состояния эндотелия одновременно. Однако данная стратегия по оценке состояния эндотелия является более затратной, что ограничивает возможность ее применения.

Классические циркулирующие биомаркеры ЭД

На сегодняшний день существует ряд изученных классических биомаркеров, так называемых молекул адгезии, таких как E-селектин, Р-селектин, ICAM-1 и VCAM-1, а также фактор Виллебранда и растворимый тромбомодулин.

Важно отметить, что количественное изучение вышеуказанных классических биомаркеров в прогнозировании рисков развития ССЗ остается дискуссионным, несмотря на их значимую корреляцию с тяжестью сахарного диабета (СД), болезнями периферических артерий и ХСН. Причиной этого является невысокая специфичность маркеров, поскольку большинство этих биомолекул продуцируется не только эндотелием, но

также лейкоцитами и тромбоцитами. Это требует выявления более специфичного биомаркера, связанного с повреждением эндотелия, кроме того, эти биомаркеры не отражают эндотелиальную функцию коронарных артерий. Хотя классические маркеры в отдельности не обладают качествами идеального биомаркера для изучения ЭД, фактор Виллебранда оценивается как наиболее надежный фактор в прогнозировании сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у здоровых людей, пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и гиперлипидемией, а также при ХСН.

Новейшие маркеры ЭД и их возможности **Микрочастицы**

За последние два десятилетия предшественники ЭК – эндотелиальные микрочастицы (ЭМЧ), микроРибонуклеиновая кислота (микроРНК), молекулы адгезии широко изучаются и оцениваются как биомаркеры ЭД и предикторы ССЗ.

Структура. Микрочастицы (МЧ) состоят из мелких пузырьков (0,1-1,0 мкм), отслаивающихся от плазматической мембраны лейкоцитов, тромбоцитов и ЭК. МЧ содержат биологические материалы, полученные от их родительских клеток, таких как молекулы адгезии, про- и антикоагулянтные факторы, а также микроРНК (небольшие некодирующие молекулы РНК), которые высвобождаются в кровотоке и доставляются МЧ к своим клеткам-мишеням. МикроРНК может влиять на синтез белка клеток-мишеней путем регуляции трансляции мРНК и посттранскрипционных генов экспрессии [21, 22], таким образом, по причине воздействия на свои клетки-мишени, МЧ способны изменять фенотип, функцию и транскриптом своих клеток-мишеней, а также, предположительно, могут участвовать в патогенезе некоторых ССЗ.

Функция. МЧ играют важнейшую роль в межклеточной коммуникации, как в физиологических, так и в патологических состояниях, и играют ведущую роль в модуляции клеточных процессов, таких как ангиогенез, воспаление, активация эндотелия, коагуляция и атеротромбоз [21, 22].

Определение количества МЧ. Проточная цитометрия — это наиболее широко используемый метод, позволяющий определять количество МЧ на основе размера и поверхности МЧ, которые обозначают клетку происхождения. При использовании проточной цитометрии считается, что концентрация ЭМЧ у здоровых людей составляет от 10^3 до 10^4 ЭМЧ/мл. При ССЗ и метаболических или аутоиммунных заболеваниях количество ЭМЧ увеличивается как минимум в 10 раз из-за повышенного клеточного стресса, при этом важно учитывать, что большое количество циркулирующих липидов смешиваются с ЭМЧ, что способствует занижению истинного количества ЭМЧ. Более того, раз-

личные протоколы проточной цитометрии имеют по размеру разные пределы обнаружения. В большинстве исследований количество МЧ определяется с помощью традиционной проточной цитометрии с полистирольными шариками 0,5 мм, что позволяет обнаруживать только МЧ диаметром от 0,5 до 1 мм. Однако исследования с использованием второго метода определения ЭМЧ – атомно-силовой микроскопии показали, что подавляющее большинство ЭМЧ имеют размер менее 0,5 мм и вероятно, что они обычно исключаются из рутинного анализа проточной цитометрии. Соответственно, на сегодняшний день внедряется новая технология проточной цитометрии для обнаружения ЭМЧ размерами 0,1-0,5 мм и изучения их патофизиологического значения с применением в клинической практике [21,22].

ЭМЧ в качестве биомаркера ЭД. Исследования как *in vitro*, так и *in vivo* показали, что при ССЗ эндотелиальные и неэндотелиальные МЧ нарушают процесс эндотелиальной NO-зависимой вазодилатации и увеличивают проницаемость эндотелия, окислительный стресс и высвобождение провоспалительных цитокинов ЭК, а также способствуют апоптозу ЭК и нарушают ангиогенез [23]. ЭМЧ способны активировать каскад коагуляции, способствуя образованию тромба в местах повреждения эндотелия. Соответственно, было высказано предположение, что ЭМЧ могут быть ценными маркерами для стратификации риска ССЗ и мониторинга активности и тяжести заболевания, а также эффективности атеропротективного лечения [23]. Многочисленные исследования продемонстрировали значительное повышение уровней ЭМЧ в плазме при наличии факторов риска ССЗ, таких как курение, ожирение, ишемическая болезнь сердца (ИБС), СД, метаболический синдром, легочная гипертензия и ХСН [24]. Подобные результаты наблюдались при ревматических заболеваниях с сосудистым компонентом из-за взаимного влияния хронического воспаления и выраженного атеросклероза при аутоиммунном процессе.

Согласно оценкам некоторых ученых, ЭМЧ являются более надежными биомаркерами, чем другие маркеры, такие как NO, эндотелиальная NO-синтаза и эндотелин-1, учитывая, что ЭМЧ имеют меньшие суточные колебания концентрации, и их уровень не зависит от приема фармакологических препаратов, например, нитратов [25].

Согласно результатам исследований *in vitro* и *in vivo* было зарегистрировано положительное влияние как ЭМЧ, так и неэндотелиальных микрочастиц на постшемическую неоваскуляризацию [24].

Несмотря на ценность генетических биомаркеров и разработанные методики количественной оценки ЭМЧ, из-за существенных различий в используемых

методиках, стандарты и протоколы по выполнению методологических подходов к оценке повреждения эндотелия с выявлением количества ЭМЧ по сей день отсутствуют.

Эндоглин

Структура и функция. Эндоглин, так называемый рецептор III трансформирующего фактора роста β (TGF- β), был обнаружен в пролиферирующих ЭК стенок сосуда и представляет собой гомодимерный трансмембранный рецептор для TGF- β 1 и TGF- β 3 [26]. Были описаны две изоформы: эндоглин длинной формы (L-эндоглин) и эндоглин короткой формы (S-эндоглин), которые отличаются друг от друга длиной их цитоплазматических хвостов и уровнем фосфорилирования. Эндоглин длинной формы присутствует в нормальных ЭК и стимулирует ангиогенез, тогда как короткая форма имеет антиангиогенное влияние [27].

Определение количества эндоглина. В результате расщепления внеклеточного домена полноразмерного мембранного эндоглина металлопротеазой 14 мембранного типа растворимая форма эндоглина (рЭнг) с помощью иммуноферментного анализа (ELISA kits) была обнаружена в плазме и образцах мочи пациентов с ССЗ [27].

Эндоглин в качестве биомаркера ЭД. Анализы исследований *in vitro* и *in vivo* на грызунах показали, что передача сигналов комплекса TGF- β способствует развитию атеросклеротических поражений, а это стимулирует синтез, отложение внеклеточного матрикса, подавляет воспалительные процессы и формирование активных форм кислорода, а также ингибирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов. Экспрессия как L-эндоглина, так и S-эндоглина увеличивается в атеросклеротических бляшках, несмотря на их противоположные роли, поэтому существуют разногласия по поводу механизмов их влияния. При этом имеется предположение, что экспрессия обеих форм варьируется в зависимости от течения болезни [26].

Гипоксия, воспаление, окислительный стресс и проатерогенные медиаторы считаются триггерами высвобождения рЭнг. Последний усиливает атерогенез путем подавления экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и передачи сигналов TGF- β [26, 27]. Schmidt D.E. продемонстрировал, что у пациентов с атеросклеротическим заболеванием периферических артерий и СД наблюдалось снижение уровня активного TGF- β из-за увеличения уровня рЭнг, который подавляет связывание и передачу сигналов ЭК [20]. Кроме того, недавние исследования показали, что рЭнг способствует воспалительной реакции ЭК и нарушению NO-зависимой вазодилатации при наличии такого фактора риска

ССЗ, как гиперхолестеринемия [28]. Однако специфические механизмы влияния эндоглина на эндотелий артерии с возникновением атеросклеротических бляшек изучены плохо. Varejckova M. и соавт. предположили, что рЭнг является ранним индикатором ЭД [29], так, обнаружено, что более высокие уровни рЭнг наблюдались у пациентов со стенокардией и положительным тестом с физической нагрузкой (тредмил-тест), но нормальной коронарограммой, в отличие от пациентов группы контроля с ИБС, подтвержденной с помощью коронарографии [29]. Снижение рЭнг в контрольной группе частично вызвано повышенным образованием комплексов рЭнг/TGF- β 1, что нарушает функции TGF- β 1 и способствует прогрессированию атеросклероза. Кроме того, H.C. Emeksziz и соавт. в своем исследовании показали, что у подростков с СД 1 типа наблюдалось относительное снижение уровней рЭнг с развитием микроальбуминурии – индикатора генерализированной ЭД, что подтверждает гипотезу о том, что повышение рЭнг может быть ранним индикатором сосудистых заболеваний [30].

Согласно данным T. Gerrits и соавт., экспрессия рЭнг также коррелировала со снижением скорости клубочковой фильтрации ($p=0,001$), повышением креатинина ($p<0,01$), повышением систолического артериального давления ($p<0,05$), АГ ($p<0,05$) и микроальбуминурии у пациентов с СД 2 типа [31].

Ikemoto T. и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с острым инфарктом миокарда уровень рЭнг выше, чем у здоровых людей [32]. Повышение уровня рЭнг было коррелировано с более высоким уровнем смертности от ССЗ. Это явление также может быть связано со снижением уровней мембранного эндоглина, особенно L-эндоглина, который, как считается, ассоциирован со стабильным фенотипом атеросклеротической бляшки. У пациентов с острым инфарктом миокарда повышение уровня рЭнг может происходить из-за наличия нестабильных атеросклеротических бляшек, склонных к разрыву и образованию тромбов [32]. Тем не менее, у взрослых пациентов со стабильной ИБС рЭнг оказался независимым предиктором будущих ССЗ, особенно ХСН [33]. У больных ХСН со сниженной фракцией выброса была обнаружена сильная корреляция между высокими уровнями рЭнг и несколькими предикторами смертности, такими как высокое конечное диастолическое давление в левом желудочке, низкая фракция выброса левого желудочка и функциональный класс III и IV по NYHA [33].

Таким образом, рЭнг может быть полезным маркером повреждения, активации и воспаления эндотелия, но необходимы дополнительные исследования, чтобы прояснить роль рЭнг и оценить его прогностическую ценность при ССЗ.

Эндокан

Структура. Эндокан или специфическая молекула-1 ЭК представляет собой растворимый дерматансульфат-протеогликан, секретируемый не только сосудистыми ЭК, но также эпителиальными клетками, выстилающими почечные дистальные каналы, бронхи и подслизистые железы легких [34]. Экспрессия эндокана в ЭК регулируется в ответ на воспалительные триггеры, такие как липополисахариды, цитокины (фактор некроза опухоли α и интерлейкин 1β) [35].

Функция. Одна из наиболее хорошо известных функций эндокана – модуляция взаимодействия между лейкоцитами и ЭК при активации эндотелия [36]. Исследование *in vivo* на мышах показало, что эндокан не влияет на адгезию лейкоцитов к эндотелию, но оказывает влияние на усиление экстравазации лейкоцитов [37]. Кроме того, эндокан одновременно является мишенью и модулятором передачи сигналов фактора роста сосудистого эндотелия (ФРСЭ). С одной стороны, он стимулирует экспрессию ФРСЭ, увеличивая проницаемость сосудов, с другой стороны, передача сигналов ФРСЭ напрямую индуцирует экспрессию эндокана. Этот двунаправленный каскад взаимодействия между эндоканом и ФРСЭ имеет решающее значение во время ангиогенеза, воспаления и проницаемости стенок сосудов как при физиологических, так и при патологических состояниях. В результате данное взаимодействие имеет защитную функцию при ССЗ: например, эндокан способствует увеличению проницаемости сосудов во время острой фазы ишемического инсульта. Подавление экспрессии эндокана может снижать проницаемость сосудов и, как следствие, церебральный отек, уменьшающий повреждение нейронов. Эндокан увеличивает выработку провоспалительных цитокинов посредством ЭК, экспрессию молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1), а также стимулирует адгезию между моноцитами и ЭК [36].

Таким образом, эндокан – это иммуновоспалительная молекула, которая участвует в нескольких сосудистых процессах, регулируя активацию, проницаемость и пролиферацию эндотелия.

Определение количества эндокана. Уровень эндокана в плазме легко определяется с помощью набора для иммуноферментного анализа (ELISA kits) в соответствии со стандартными протоколами производителя (Sunred Biological Technologies Human ECSM1 /ENDOCAN ELISA kit, Catalog No.:201-12-1978, China).

Эндокан в качестве биомаркера ЭД. Поскольку эндокан является иммуновоспалительным маркером активации и дисфункции эндотелия, обнаружено, что его уровень повышается в сыворотке крови при аутоиммунных и системных воспалительных заболеваниях, таких, как псориаз, системная красная волчанка [38], острый респираторный дистресс-синдром [39] и сепсис

Table 1. Characteristic parameters of novel markers of ED: EMP, endoglin, endocan

Таблица 1. Характерные параметры современных маркеров эндотелиальной дисфункции: эндотелиальные микрочастицы, эндоглин, эндокан

Параметры	Эндотелиальные микрочастицы	Эндоглин	Эндокан
Доступность для количественного определения	Низкое	Умеренное	Высокое
Относительно низкая стоимость методов количественного определения	Нет	Да	Да
Стандартизированная методология по оценке количества маркеров	Нет	Да	Да
Специфичность маркера	Высокое	Умеренное	Высокое
Определение стадии патологического процесса	Да	Возможно	Да
Отражение функции эндотелия	Да	Возможно	Да
Определение риска сердечно-сосудистых заболеваний	Да	Да	Да

[40]. Кроме того, исследования показали, что при псориазе и системной красной волчанке уровень эндокана тесно связан с выраженностью атеросклероза, выявлена положительная корреляция между уровнями эндокана и толщиной интима-медиа сонной артерии [41, 42]. Вызывает особый интерес результаты исследования S.Y. Hsiao и соавт., в котором показано, что измерение количества эндокана дает возможность прогнозировать исход сепсиса [43].

Установлено, что уровень эндокана значительно повышается при гипотиреозе [41], ИБС [4, 42, 43], АГ [44], СД [45], хронических заболеваниях почек [46] и отражает ЭД, поскольку концентрация эндокана коррелирует с тяжестью заболевания, а также с ПЗВД и толщиной интима-медиа сонной артерии [47]. Более того, эндокан считается независимым предиктором смертности при хроническом заболевании почек и более точным предиктором ССЗ в сравнении с ПЗВД и толщиной интима-медиа сонной артерии [48].

Zhao T. и соавт. оценили эндокан в качестве надежного маркера ЭД. Показано, что уровень эндокана значительно повышается в сыворотке крови у людей с ССЗ, такими как АГ, ИБС и с замедленным коронарным кровотоком [49]. Простота выполнения анализа результатов и низкая стоимость измерения данного маркера методом иммуноферментного теста являются благоприятным аргументом в пользу использования эндокана в клинических условиях.

Учитывая все недостатки и преимущества новейших и активно изучаемых биомаркеров ЭД, в табл. 1 приведен сравнительный анализ критериев этих трех био-

маркеров для определения относительно надежного и специфичного биомаркера ЭД. Очевидно, что в сравнении с ЭМЧ и эндоглином эндокан может считаться более информативным современным биомаркером ЭД в клинической практике.

Заключение

Как известно, ЭД представляет особую роль в развитии и прогрессировании ССЗ. Поэтому разработка надежной методики количественного измерения биомаркеров ЭД с применением их в клинических условиях ставит важнейшую задачу перед научным миром. Классические эндотелиальные маркеры имеют ограниченное диагностическое значение при их изолированном измерении, что привело к открытию новых, более чувствительных биомаркеров при различных ССЗ. Исходя из многочисленных исследований по изучению состояния эндотелия, эндокан – клинически значимый и ценный биомаркер ЭД. Дальнейшее количественное исследование ЭМЧ с усовершенствованием технологии проточной цитометрии является перспективным направлением в наномедицине и позволит определить потенциальную значимость данного маркера в оценке ЭД. Мультибиомаркерный подход, включающий комбинацию классических и новых биомаркеров, может рассматриваться в ближайшем будущем.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

- Daiber A, Steven S, Weber A, et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. Br J Pharmacol. 2017;174(12):1591-619. DOI:10.1111/bph.13517.
- Shabrov AV, Apresyan AG, Dobkes AL, et al. Current methods of endothelial dysfunction assessment and their possible use in the 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.
- Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, et al. Endothelin. Pharmacological Reviews. 2016;68(2):357-418. DOI:10.1124/pr.115.011833.
- Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, et al. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: potential biomarkers and promising therapeutical approaches. Int J Mol Sci. 2021;22(8):3850. DOI:10.3390/ijms22083850.
- Munzel T, Gori T, Kearney JF, et al. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. Eur Heart J. 2015;36(38):2555-64. DOI:10.1093/eurheartj/ehv305.
- Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):121. DOI:10.1186/s12933-018-0763-3.
- Smilijic S. The clinical significance of endocardial endothelial dysfunction. Medicina (Kaunas). 2017;53(5):295-302. DOI:10.1016/j.medici.2017.08.003.
- Mordi I, Mordi N, Delles C, et al. Endothelial dysfunction in human essential hypertension. Journal of Hypertension. 2016;34(8):1464-72. DOI:10.1097/HJH.0000000000000965.
- Gungor ZB, Sipahioglu N, Sonmez H, et al. Endothelial dysfunction markers in low cardiovascular risk individuals: comparison of males and females. Journal of Medical Biochemistry. 2017;36(1):62-72. DOI:10.1515/jomb-2016-0030.
- Talavera-Adame D. Endothelium-derived essential signals involved in pancreas organogenesis. World Journal of Experimental Medicine. 2015;5(2):40. DOI:10.5493/wjem.v5.i2.40.
- Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, et al. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. Ann Vasc Surg. 2018;46:380-93. DOI:10.1016/j.avsg.2017.06.131.
- Fernandes DC, Araujo TSL, Tanaka LY. Hemodynamic forces in the endothelium: from mechanotransduction to implications on development of atherosclerosis. In: Da Luz PL, Libby P, Chagas ACP, Laurindo FRM, eds. Endothelium and cardiovascular diseases: vascular biology and clinical syndromes. London, England: Academic Press; 2018:85-95. DOI:10.1177/0003319720946977.
- Tremblay JC, Grewal AS, Pyke KE. Examining the acute effects of retrograde versus low mean shear rate on flow-mediated dilation. J Appl Physiol. 2019;126(5):1335-42. DOI:10.1152/jappphysiol.01065.2018.
- Heo KS, Fujiwara K, Abe J. Shear stress and atherosclerosis. Mol Cells. 2014;37(6):435-40. DOI:10.14348/molcells.2014.0078.
- Walczak M, Suraj J, Kus K, et al. Towards a comprehensive endothelial biomarkers profiling and endothelium-guided pharmacotherapy. Pharmacol Rep. 2015;67(4):771-7. DOI:10.1016/j.pharep.2015.06.008.
- Strisciuglio T, De Luca S, Capuano E, et al. Endothelial dysfunction: its clinical value and methods of assessment. Current Atherosclerosis Reports. 2014;16(6):417. DOI:10.1007/s11883-014-0417-1.
- Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, et al. Endocan: a novel inflammatory indicator in cardiovascular disease? Atherosclerosis. 2015;243(1):339-43. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.030.
- Gifford JR, Richardson RS. CORP: ultrasound assessment of vascular function with the passive leg movement technique. J Appl Physiol. 2017;123(6):1708-20. DOI:10.1152/jappphysiol.00557.2017.
- Wang XS, Yang Y, Luo T, et al. Serum endocan levels are correlated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with hypertension. Genet Test Mol Biomarkers. 2015;19(3):124-7. DOI:10.1089/gtmb.2014.0274.
- Schmidt DE, Manca M, Hoefler IE. Circulating endothelial cells in coronary artery disease and acute coronary syndrome. Trends Cardiovasc Med. 2015;25(7):578-87. DOI:10.1016/j.tcm.2015.01.013.
- Santilli F, Marchisio M, Lanuti P, et al. Microparticles as new markers of cardiovascular risk in diabetes and beyond. Thromb Haemost. 2016;116(2):220-34. DOI:10.1160/TH16-03-0176.
- Alexandru N, Badila E, Weiss E, et al. Vascular complications in diabetes: microparticles and microparticle associated microRNAs as active players. Biochem Biophys Res Commun. 2016;472(1):1-10. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.02.038.
- Parker B, Al-Husain A, Pemberton P, et al. Suppression of inflammation reduces endothelial microparticles in active systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2014;73(6):1144-50. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-203028.
- Song R, Chou YI, Kong J, et al. Association of endothelial microparticle with NO, eNOS, ET-1, and fractional flow reserve in patients with coronary intermediate lesions. Biomarkers. 2015; 20(6-7):429-35. DOI:10.3109/1354750X.2015.1094140.
- Goumans MJ, Ten Dijke P. TGF-beta signaling in control of cardiovascular function. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018;10(2):a022210. DOI:10.1101/cshperspect.a022210.
- Jang YS, Choi IH. Contrasting roles of different endoglin forms in atherosclerosis. Immune Netw. 2014;14(5):237-40. DOI:10.4110/in.2014.14.5.237.
- Jezkova K, Rathouska J, Nemeckova I, et al. High levels of soluble endoglin induce a proinflammatory and oxidativestress phenotype associated with preserved no-dependent vasodilatation in aortas from mice fed a high-fat diet. J Vasc Res. 2016;53(3-4):149-62. DOI:10.1159/000448996.
- Vitverova B, Blazickova K, Najmanova I, et al. Soluble endoglin and hypercholesterolemia aggravate endothelial and vessel wall dysfunction in mouse aorta. Atherosclerosis. 2018;271:15-25. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.008.
- Varejkova M, Gallardo-Vara E, Vicen M, et al. Soluble endoglin modulates the pro-inflammatory mediators NF-kappaB and IL-6 in cultured human endothelial cells. Life Sci. 2017;175:52-60. DOI:10.1016/j.lfs.2017.03.014.
- Emeksz HC, Bideci A, Damar C, et al. Soluble endoglin level increase occurs prior to development of subclinical structural vascular alterations in diabetic adolescents. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2016;8(3):313-20. DOI:10.4274/jcrpe.2906.
- Gerrits T, Zandbergen M, Wolterbeek R, et al. Endoglin promotes myofibroblast differentiation and extracellular matrix production in diabetic nephropathy. Int J Mol Sci. 2020;21(20):7713. DOI:10.3390/ijms21207713.
- 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):344-51. DOI:10.1007/s00380-011-0163-z.
- Redgrave RE, Tual-Chalot S, Davison BJ, et al. Cardiosphere-derived cells require endoglin for paracrine-mediated angiogenesis. Stem cell reports. 2017;8(5):1287-98. DOI:10.1016/j.stemcr.2017.04.015.
- Canpolat U, Kocuyigit D, Yildirim A. Role of endothelial dysfunction and endocan in atherosclerosis: point of origin or end point? Angiology. 2020;71(5):477. DOI:10.1177/0003319716654627.
- Rocha SF, Schiller M, Jing D, et al. Esm1 modulates endothelial tip cell behavior and vascular permeability by enhancing VEGF bioavailability. Circ Res. 2014;115(6):581-90. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.304718.
- Lee W, Ku SK, Kim SW, et al. Endocan elicits severe vascular inflammatory responses in vitro and in vivo. J Cell Physiol. 2014;229(5):620-30. DOI:10.1002/jcp.24485.
- Sun H, Zhang H, Li K, et al. ESM-1 promotes adhesion between monocytes and endothelial cells under intermittent hypoxia. J Cell Physiol. 2019;234(2):1512-21. DOI:10.1002/jcp.27016.
- Icli A, Cure E, Cure MC, et al. Endocan levels and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. Angiology. 2016;67(8):749-55. DOI:10.1177/0003319715616240.
- De Freitas Caires N, Gaudet A, Portier L, et al. Endocan, sepsis, pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. Crit Care. 2018;22(1):280. DOI:10.1186/s13054-018-2222-7.
- Hsiao SY, Kung CT, Tsai NW, et al. Concentration and value of endocan on outcome in adult patients after severe sepsis. Clin Chim Acta. 2018;483:275-80. DOI:10.1016/j.cca.2018.05.007.
- Gungor A, Palabiyik S, Bayraktutan Z, et al. Levels of endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) in overt hypothyroidism. Endocr Res. 2016;41(4):275-80. DOI:10.3109/07435800.2015.1135443.
- Cimen T, Efe TH, Akyel A, et al. Human endothelial cellspecific molecule-1 (endocan) and coronary artery disease and microvascular angina. Angiology. 2016;67(3):846-53. DOI:10.1177/0003319715625827.
- Kundi H, Balun A, Cicekcioglu H, et al. Admission endocan level may be a useful predictor for in-hospital mortality and coronary severity index in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Angiology. 2017;68(1):46-51. DOI:10.1177/0003319716646932.
- Musialowska D, Zbroch E, Koc-Zorawska E, et al. Endocan concentration in patients with primary hypertension. Angiology. 2018;69(6):483-9. DOI:10.1177/0003319717736158.
- Lu Y, Zhang Y, Shi W, et al. The association between endocan levels and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Med Sci. 2017;353(5):433-8. DOI:10.1016/j.amjms.2017.02.004.
- Balamir I, Ates I, Topcuoglu C, et al. Association of endocan, ischemia-modified albumin, and hsCRP levels with endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. Angiology. 2018;69(7):609-16. DOI:10.1177/0003319717740781.
- Altintas N, Mutlu LC, Akkoyun D, et al. Effect of CPAP on new endothelial dysfunction marker, endocan, in people with obstructive sleep apnea. Angiology. 2016;67(4):364-74. DOI:10.1177/0003319715590558.
- Yilmaz MI, Siropol D, Saglam M, et al. Plasma endocan levels associate with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival in chronic kidney disease. Kidney Int. 2014;86(6):1213-20. DOI:10.1038/ki.2014.227.
- Zhao T, Ke Cheng Y, Zhao X, et al. The higher serum endocan levels may be a risk factor for the onset of cardiovascular disease: a meta-analysis. Med (Baltimore). 2018;97(49):e13407. DOI:10.1097/MD.00000000000013407.

Сведения об авторах (About the Authors)

Абдурахманов Зуфар Мамурович [Zufar M. Abdurakhmanov]

ORCID 0000-0002-0444-9791

Умаров Бахтиер Ядгарович [Bakhtiyor Y. Umarov]

ORCID 0000-0001-9173-2028

Абдурахманов Мамур Мустафаевич

[Mamur M. Abdurakhmanov]

ORCID 0000-0001-8394-5453