

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616-018.74-008-092-07(045)

Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д.

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава РФ, 410012, Саратов, Россия

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) считается одним из патогенетических механизмов целого спектра заболеваний. Эффективным способом диагностики ЭД является обнаружение в крови специфических биохимических маркеров, характеризующих состояние сосудистого эндотелия. В настоящем обзоре освещается патогенетическая роль ряда синтезируемых эндотелиоцитами факторов, изменение уровня которых в биологических жидкостях отражает нарушение основных физиологических свойств эндотелия: вазомоторной функции, тромборезистентности, функции регуляции ангиогенеза, барьерной и адгезивной функций. В частности, рассматриваются вопросы участия метаболитов оксида азота, асимметричного диметиларгинина, эндотелина-1, продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, фактора фон Виллебранда, тромбомодулина, фактора роста эндотелия сосудов, вазогибина-1 и молекул адгезии в возникновении и развитии ЭД. Показана диагностическая значимость таких факторов, повреждающих эндотелий, как С-реактивный белок, гомоцистеин и 8-гидрокси-2'-деоксигуанозин, при исследовании функции эндотелия. Кроме того, приводятся литературные данные последних лет об информативности определения в клинике упомянутых выше факторов, изменение уровня продукции которых свидетельствует о структурном и функциональном поражении эндотелиальных клеток. Особое внимание уделяется прогностической значимости определения отдельных маркеров ЭД и обсуждается возможность их практического использования для диагностики ЭД при ряде широко распространенных заболеваний. Поиск литературы при написании настоящего обзора осуществляли по базам данных РИНЦ, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed за период с 2012 по 2018 гг. с использованием следующих ключевых слов: эндотелиальная дисфункция, оксид азота, асимметричный диметиларгинин, эндотелин-1, простаглицлин, тромбоксан А₂, эпоксиэйкозатриеновые кислоты, фактор фон Виллебранда, тромбомодулин, сосудистый эндотелиальный фактор роста, вазогибин-1, молекулы адгезии, С-реактивный белок, гомоцистеин и 8-гидрокси-2'-деоксигуанозин.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция; маркеры эндотелиальной дисфункции; повреждение эндотелия; обзор.

Для цитирования: Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (1): 34-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-34-41>

Stepanova T.V., Ivanov A.N., Tereshkina N.E., Popyhova E.B., Lagutina D.D.

MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION: PATHOGENETIC ROLE AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, 410012, Saratov, Russia

Endothelial dysfunction (ED) is considered one of the pathogenetic mechanisms of a whole range of diseases. Detection of specific biochemical markers in the blood is an effective way to ED diagnostics that characterize the vascular endothelium state. This review highlights the pathogenetic role of the factors synthesized by endotheliocytes whose level changes in biological fluids reflect violations of the endothelium basic physiological properties: vasomotor function, thromboresistance, angiogenesis regulation, barrier and adhesion functions. In particular, the participation of nitric oxide metabolites, asymmetric dimethylarginine, endothelin-1, metabolic products of arachidonic acid, von Willebrand factor, thrombomodulin, vascular endothelial growth factor, vasohibine-1 and adhesion molecules in the onset and development of ED are reviewed. The diagnostic significances of factors damaging endothelium, such as C-reactive protein, homocysteine and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, are discussed. In addition, the literature data of recent years about the prospects of clinical implication the detection of the above-mentioned factors which indicates structural and functional endothelial cells damage are given. Particular attention is paid to the ED markers detection prognostic significance and the possibility of their practical use for the ED diagnosis. The search of literature for the current review was conducted in RSIC, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, MedLine and PubMed databases from 2012 to 2018 using the following keywords: endothelial dysfunction, nitric oxide, asymmetric dimethylarginine, endothelin-1, prostacyclin, thromboxane A₂, epoxyeicosatrienoic acids, von Willebrand factor, thrombomodulin, vascular endothelial growth factor, vasohibin-1, adhesive molecules, C-reactive protein, homocysteine, and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine.

Key words: endothelial dysfunction; markers of endothelial dysfunction; endothelium damage; overview.

For citation: Stepanova T.V., Ivanov A.N., Tereshkina N.E., Popiekhova E.B., Lagutina D.D. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019; 64(1): 34-41 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-34-41>

For correspondence: Stepanova T.V., Junior Research Officer of the Central Scientific Research Laboratory; e-mail: cnil-sgmu@mail.ru

Information about authors:

Stepanova T., <https://orcid.org/0000-0001-8439-8033>
Ivanov A., <https://orcid.org/0000-0003-4061-5221>
Tereshkina N., <https://orcid.org/0000-0002-4503-5384>
Popyhova E., <https://orcid.org/0000-0002-7662-4755>
Lagutina D., <https://orcid.org/0000-0001-6219-3846>

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The work had no sponsor support.*

Received 26.07.2018
Accepted 15.09.2018

Введение. В соответствии с современными представлениями, одним из ключевых патогенетических механизмов многих заболеваний является эндотелиальная дисфункция (ЭД) – прогрессирующее нарушение структуры и функции эндотелия, характеризующееся дисбалансом между факторами, обеспечивающими местные процессы регуляции тонуса сосудов, гемостаза, пролиферации и миграции клеток крови в сосудистую стенку [1, 2, 3]. ЭД рассматривается как одно из ранних проявлений патологии сердечно-сосудистой системы и ассоциирована с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также патологическими изменениями сосудов при сахарном диабете (СД), метаболическом синдроме, хронической болезни почек (ХБП), онкологических и многих других заболеваниях [2, 4].

Эндотелиальные клетки, вследствие своего уникального положения на границе между циркулирующей кровью и тканями, отличаются особенной уязвимостью при действии разнообразных патогенных факторов, находящихся в системном и местном кровотоке. Именно эндотелиоциты первыми встречаются с продуктами обмена веществ, свободными радикалами, тяжелыми металлами и лекарственными препаратами, которые вызывают повреждение внутренней выстилки сосудов [4].

Диагностика ЭД представляет собой актуальную проблему современного здравоохранения. К настоящему времени разработано и стандартизировано много способов инструментальной оценки функциональной активности эндотелия [3, 4, 5]. Однако не менее важным методом оценки выраженности ЭД в клинических условиях является лабораторная диагностика – оценка содержания в биологических жидкостях и тканях различных факторов, образующихся в эндотелии [5]. В этой связи целью настоящего обзора являлось рассмотрение патогенетической и диагностической значимости маркеров ЭД.

Факторы, отражающие нарушение вазомоторной функции эндотелия

Продукты метаболизма оксида азота (NO). Ведущую роль в дисфункции эндотелия играет нарушение метаболизма NO. В нормально функционирующем эндотелии происходит постоянное высвобождение NO, который обеспечивает поддержание тонуса кровеносных сосудов за счет вазодилатирующего эффекта, а также оказывает антиагрегантное и антипролиферативное действие [1, 6]. Развитие ЭД ассоциировано с нарушением метаболических превращений цикла оксида азота [6]. При этом происходит нарушение образования и/или снижение биодоступности вырабатываемого эндотелиоцитами NO, что является одним из патогенетических механизмов развития целого ряда заболеваний [1, 4].

Молекула NO нестабильна и быстро метаболизируется, превращаясь в относительно стабильные ионы нитрита (NO^{2-}) и нитрата (NO^{3-}) [7]. Определение суммарной концентрации устойчивых конечных метаболитов NO нитритов и нитратов, обозначаемой NOx, в циркулирующей крови используется в экспериментальных

и клинических работах для оценки уровня продукции NO как показателя функционального состояния эндотелия [1, 7-9]. Долгое время определение метаболитов NO осуществлялось преимущественно в экспериментальных исследованиях, что обусловлено сложностями стандартизации методики определения их концентрации, которая основана на качественной реакции Грисса на нитриты. В последние годы разработаны коммерческие наборы для биохимического определения NOx в микропланшетном формате и появляется все большее число публикаций об использовании таких тест-систем в клинических исследованиях. Так, установлено, что при ХБП дисфункция эндотелия проявляется снижением концентрации стабильных метаболитов NO в плазме крови и уменьшением биодоступности NO [10]. Повышение уровня нитритов–нитратов наблюдается при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в стадии обострения у детей [11], при ХОБЛ [12], легочной гипертензии [7], а также раке молочной железы [13]. В то же время при изучении уровня NO при системной АГ получены неоднозначные результаты [4]. Данные о характере изменения содержания NOx в крови у беременных женщин при преэклампсии также противоречивы. Так, некоторые исследователи сообщают о повышении уровня NOx при данном патологическом состоянии, а также при АГ у беременных [14]. Другие авторы отмечают уменьшение концентрации метаболитов азота в сыворотке при преэклампсии средней тяжести с дальнейшим снижением их уровня при тяжелой форме заболевания [15]. Вместе с тем, показано, что при физической нагрузке у здоровых лиц, вдыхающих дизельный выхлоп, уровень NOx плазмы возрастает [8]. Алиментарные факторы, в частности нитраты, содержащиеся в пищевых продуктах, также способны оказывать влияние на концентрацию метаболитов азота в крови [16].

Асимметричный диметиларгинин (АДМА). Дефицит NO может возникать как за счет уменьшения содержания аргинина в эндотелиоците, так и в связи с накоплением в клетке эндогенных конкурентных ингибиторов eNOS, в частности АДМА [6]. АДМА – побочный продукт белкового обмена в клетке, который образуется в результате замещения двух атомов водорода в молекуле L-аргинина метильными группами [17]. Являясь структурным аналогом L-аргинина, АДМА ингибирует активность всех изоформ NOS, вызывая нарушение механизмов образования оксида азота в эндотелии [18], что обуславливает его использование в качестве одного из перспективных биохимических маркеров ЭД.

В физиологических условиях концентрация АДМА в периферической крови варьирует, по данным разных авторов, от 0,23 до 0,86 мкмоль/л [6, 19, 20]. Среди возможных механизмов увеличения концентрации данного вещества в периферической крови рассматривают снижение активности диметиларгинин-диметиламиногидролазы (фермента, гидролизующего АДМА до цитруллина и диметиламина), а также нарушение функции почек [6].

Установлена тесная взаимосвязь между повышенным содержанием АДМА и риском развития болезней сердца [21]. Показано, что нарушение метилирования аргинина, оценка которого проводится с учетом соотношения концентрации в плазме крови АДМА, симметричного диметиларгинина и некоторых аминокислот, связанных с метаболизмом аргинина (аргинина, цитруллина, орнитина), увеличивает риск развития острого коронарного синдрома при ИБС [18]. Резкое повышение уровня данного маркера описано также при диффузном поражении коронарных сосудов у больных СД [20, 22], при легочной гипертензии [6] и системной АГ [9]. АДМА является маркером риска инсульта и транзиторных ишемических атак. Поскольку АДМА является конкурентным аналогом аргинина, то снижение соотношения L-аргинин/АДМА также достоверно связано с ростом цереброваскулярного риска [17].

Показана роль сывороточного АДМА как маркера ЭД при патологии почек. В частности, повышение этого маркера зарегистрировано при ХБП на любой стадии заболевания [10], указывая на вероятность ее прогрессирования [19]. Уровень АДМА является показательным маркером ЭД при СД. Так, повышенная концентрация циркулирующего АДМА коррелирует с общей смертностью у таких больных [23]. С другой стороны, снижение уровня АДМА, наблюдаемое при СД у беременных, рассценивается как механизм защиты организма от ЭД, возникающей при гипергликемии в условиях ограничения синтеза NO [24].

Эндотелин-1 (ЭТ-1). Еще одним маркером ЭД, отражающим состояние вазомоторной функции эндотелия, может служить ЭТ-1 – биологически активный пептид широкого спектра действия [25, 26, 27]. ЭТ-1 представлен главным образом в эндотелии, однако он образуется также во многих других клетках [26]. ЭТ-1 является мощным вазоконстриктором и митогенным фактором для гладкомышечных клеток сосудов, фибробластов, кардиомиоцитов. В низких концентрациях он участвует в регуляции роста клеток эндотелия и стимулирует продукцию ими NO и простаглицлина.

Содержание ЭТ-1 в крови чаще всего определяется иммуноферментным методом. Выработка данного пептида усиливается при ишемии, гипоксии, стрессе, гиперхолестеринемии и гипергликемии, а также под действием ангиотензина II, тромбина, ЛПНП, кортизола [25, 26]. ЭТ-1 служит одним из значимых маркеров ЭД при целом ряде распространенных соматических заболеваний: ИБС [25], ХСН и инфаркте миокарда [4, 27], ишемическом повреждении головного мозга [28, 29], СД и его сосудистых осложнениях [30, 31]. Более того, данный пептид рассматривается как предиктор тяжести и исхода этих патологических состояний.

Метаболиты арахидоновой кислоты. Простаглицлин (ПЦ), или простаглицландин I₂, представляет собой конечный метаболит арахидоновой кислоты, образующийся под действием циклооксигеназы COX-2. COX-2 превращает арахидоновую кислоту в простаглицландин H₂, который затем под действием простаглицлин-синтетазы преобразуется в ПЦ [32]. Оценку выработки ПЦ проводят путем определения концентрации в моче его стабильного метаболита – 6-кето-простаглицлана F_{1α} [4, 32].

Важным физиологическим эффектом ПЦ является его противодействие вазоконстрикторному и агрегационному эффекту другого простаноида – тромбосана A₂ (ТХА₂). Баланс между этими веществами в орга-

низме играет важную роль в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза, особенно у матери и плода во время беременности, а также у новорожденных [32]. Показано, что снижение соотношения ПЦ/ТХА₂ в циркулирующей крови матери, плода и новорожденного играет значительную роль в развитии преэклампсии, внутриматочной ростовой рестрикции и персистирующей легочной гипертензии соответственно [32].

Изменение синтеза ПЦ происходит при ЭД, сопровождающей ХОБЛ и ряд сопутствующих заболеваний [33]. Биосинтез ТХА₂ клетками эндотелия возрастает при воспалительном поражении сосудистой стенки, в частности при кардиоваскулярных болезнях, связанных с атеросклерозом [34]. Оценка уровня в крови ТХА₂ чаще всего проводится по содержанию 11-дегидротромбосана V₂ – стабильного метаболита ТХА₂, обнаруживаемого в моче методом ИФА [4, 32]. Так, повышенный уровень тромбосана V₂ считается фактором риска нежелательных сердечно-сосудистых событий [34].

Эпоксидокотриеновые кислоты (ЕЕТ) – продукты метаболизма арахидоновой кислоты, образующиеся в эндотелиальных клетках при участии цитохром-Р450-эпоксигеназ. ЕЕТ вносят определенный вклад в эндотелий-зависимое расслабление различных кровеносных сосудов, гиперполяризуя гладкомышечные клетки сосудистой стенки [35]. На уровне микроциркуляторного русла, помимо сосудорасширяющего эффекта, ЕЕТ оказывают противовоспалительное и дезагрегационное действие, улучшая микроциркуляцию и способствуя восстановлению тканей после ишемического повреждения, например, после ишемического инсульта или инфаркта миокарда. ЕЕТ способствуют снижению системного артериального давления, усилению диуреза, клеточной пролиферации, могут оказывать эндокринные эффекты [35].

Для обнаружения ЕЕТ в плазме крови разработан высокочувствительный современный метод LC-MS/MS (метод жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии) [36], который на сегодняшний день может быть использован только при проведении научных исследований.

Таким образом, оценка нарушений вазомоторной функции может быть проведена путем определения концентрации в крови различных маркеров, включая метаболиты системы оксида азота, ЭТ-1, метаболиты арахидоновой кислоты. Вместе с тем следует отметить, что возможности клинического использования данных маркеров не одинаковы, что обусловлено особенностями методологии их определения, а также, как в случае нитратов и нитритов – неоднозначностью трактовки изменений. В настоящее время наиболее удобными для оценки нарушений вазомоторной функции являются АДМА и ЭТ-1, определение концентрации которых позволяет характеризовать эндотелий-зависимые дилатацию и констрикцию.

Маркеры нарушения тромборезистентности эндотелия

Фактор Виллебранда (фактор фон Виллебранда, ФВ, vWF) – крупный мультимерный гликопротеид плазмы крови, синтезируемый в эндотелии и мегакариоцитах [37]. Известны две основные физиологические функции ФВ. Во-первых, он участвует в первичном гемостазе, исполняя роль посредника в сосудисто-тромбоцитарном

взаимодействии на этапах адгезии и агрегации тромбоцитов [25, 38]. Во-вторых, ФВ принимает участие во вторичном коагуляционном гемостазе, связываясь с молекулой фактора VIII, стабилизируя ее и направляя к месту повреждения сосуда [25, 37].

Наиболее часто ФВ выявляется иммуноферментным методом; его средняя концентрация при этом, по данным разных авторов, колеблется от 80,8 до 128 IU/dL [38, 39, 40]. Повышение уровня ФВ наблюдается при многих патологических состояниях, сопровождающихся острым и хроническим повреждением эндотелиальных клеток. Так, повышенное содержание ФВ в крови отмечено при ИБС и ассоциировано с тяжестью течения стенокардии, острой и хронической сердечной недостаточности [25]. Доказана роль ФВ как маркера эндотелиального повреждения при гипертонической болезни, мерцательной аритмии и остром коронарном синдроме [4]. Определение уровня циркулирующего ФВ является информативным также при тяжелом течении ХОБЛ [38] и истинной полицитемии [39].

Тромбомодулин (ТМ, CD141). Эндотелий сосудов синтезирует интегральный мембранный гликопротеид – ТМ, выполняющий функцию рецептора тромбина. При взаимодействии ТМ с тромбином образуется тромбомодулин/тромбиновый комплекс, который активирует протеин С. Последний является основным естественным антикоагулянтом в организме. Активный протеин С инактивирует факторы свертывания fVa и fVIIIa, и способствует высвобождению тканевого активатора плазминогена из стенки сосуда. Тромбомодулин/тромбиновый комплекс, кроме того, ингибирует превращение фибриногена в фибрин, ускоряет инактивацию тромбина антитромбином III, а также препятствует инактивации протеина S и активации тромбоцитов, моноцитов, Т-лимфоцитов и тучных клеток [41, 42].

В физиологических условиях ТМ связан с мембраной эндотелиоцитов и практически отсутствует в свободной циркуляции в кровеносном русле, поэтому увеличение концентрации растворимой формы этого гликопротеида в крови, регистрируемое методом ИФА, позволяет рассматривать ТМ в качестве маркера ЭД [39, 41, 42]. Действительно, повышенный уровень растворимого ТМ обнаружен таких патологических состояниях, связанных с ЭД, как хроническая венозная недостаточность [40], ХБП [42], истинной полицитемии [39], а также при инфекционных и паразитарных болезнях [41, 43].

Таким образом, определение концентрации ФВ и ТМ позволяет выявить нарушения тромборезистентности сосудистой стенки при эндотелиальной дисфункции.

Факторы, регулирующие ангиогенез

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). При повреждении тканей гипоксического или иного генеза в пораженном участке запускается процесс ремоделирования сосудистого русла, играющий важную адаптивную роль [44]. Одним из важнейших положительных регуляторов ангиогенеза является фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) – цитокин, выполняющий также роль регулятора проницаемости сосудистой стенки [45].

VEGF – гомодимерный гликопротеин с молекулярной массой 46–48 kDa, содержащий 26 аминокислотных остатков. Он существует по крайней мере в пяти изоформах, обладающих сходной биологической активностью, но отличающихся по биодоступности, при этом ключевым фактором роста кровеносных сосудов явля-

ется VEGF A [45]. В физиологических условиях VEGF продуцируется многими типами клеток, включая эндотелиальные, и обнаруживается в различных органах и тканях [44].

Функция VEGF в организме человека двойственна. С одной стороны, VEGF необходим для стабильности эндотелия и реализации физиологического ангиогенеза, с другой, данный цитокин играет ведущую роль в патологическом ангиогенезе при целом ряде заболеваний [44]. Поскольку VEGF обладает митогенной активностью преимущественно в отношении эндотелиальных клеток, его уровень в крови может служить одним из показателей ЭД [45].

Наибольшее диагностическое значение имеет определение VEGF при онкологических заболеваниях. Повышенные концентрации VEGF в опухоли, а также в плазме и сыворотке крови обнаруживаются при ряде злокачественных новообразований, например, при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря [46], раке поджелудочной железы [44], яичников, эндометрия и молочной железы [47].

Кроме того, увеличение концентрации VEGF в крови и других физиологических жидкостях отмечают при атеросклерозе [4], системной склеродермии [48], РА [49], что указывает на участие данного фактора в патогенезе этих заболеваний.

В то же время VEGF является трофическим фактором, играющим ключевую роль в обеспечении выживания эндотелиальных клеток [33], и повышение его уровня в крови иногда носит компенсаторный характер и свидетельствует о благоприятном течении патологического процесса. Так, высокая концентрация VEGF в остром периоде инфаркта мозга связана со стимуляцией неангиогенеза и нейропротективных процессов, приводящих к значительному восстановлению нарушенных неврологических функций и, как следствие, благоприятному клиническому исходу [50].

Вазогибин-1 (VASH-1). Новым, активно изучаемым в настоящее время маркером ЭД является белок VASH-1, который образуется в эндотелиальных клетках под действием VEGF и основного фактора роста фибробластов (FGF-2) [51]. Первоначально VASH-1 был описан как аутокринно действующий ингибитор ангиогенеза [51, 52], однако в последние годы представления о его функциях в организме существенно расширились. Экспериментально доказано, что VASH-1 предотвращает преждевременное старение эндотелиальных клеток и повышает их устойчивость к стрессу [51], а при репликативном старении эндотелиоцитов экспрессия VASH-1 существенно снижается [52]. Предполагается, что угнетение гена *VASH-1* может быть одной из причин связанной со старением ЭД, которая является причиной болезней сосудов, ассоциированных с возрастом [52].

Установлено, что повышение экспрессии VASH-1 отмечается в эндотелиальных клетках сосудов патологически измененных тканей, в частности в злокачественных новообразованиях, что, по-видимому, связано с гиперпродукцией VEGF [53, 54]. При атеросклерозе сонных артерий увеличение продукции данного белка в бляшках свидетельствует об их нестабильности, отражая усиленную неоваскуляризацию и воспаление и указывая на риск развития ишемического инсульта [55]. При ХБП повышение уровня вазогибина-1 в плазме и моче по данным сэндвич-ELISA ассоциировано с прогрессирующим ухудшением функции почек [56].

Таким образом, определение концентрации регуляторов ангиогенеза, в частности, VEGF и VASH-1 в крови позволяет, с одной стороны, оценивать повреждение эндотелиальных клеток, так как данные факторы обеспечивают поддержание жизнеспособности эндотелиоцитов, с другой стороны, оценивать выраженность особой формы ЭФ, наблюдаемой при опухолевых процессах и характеризующейся преимущественным нарушением ангиогенной функции эндотелиальных клеток.

Факторы, отражающие нарушение адгезии и барьерной функции эндотелия

Молекулы адгезии ICAM-1 и VCAM-1. При ЭД под влиянием различных стимулов, таких как модифицированные липопротеины, провоспалительные цитокины, тромбин, происходит усиление экспрессии на поверхности эндотелиоцитов клеточных сосудистых VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule-1) и межклеточных ICAM-1 (inter cellular adhesion molecule-1) молекул адгезии [57], которые рассматриваются как потенциальные маркеры ЭД. ICAM-1 и VCAM-1 представляют собой трансмембранные гликопротеины из семейства иммуноглобулинов. Они опосредуют межклеточные взаимодействия, включая адгезию и трансмиграцию лейкоцитов в сосудистую стенку [5].

В настоящее время доказано, что адгезия моноцитов к активированным клеткам эндотелия является наиболее ранним этапом воспаления, характерного, в частности, для атеросклеротического повреждения сосудистой стенки [5, 57, 58]. Поэтому представляется закономерным, что уровень растворимых молекул адгезии повышается при различных формах ИБС, включая стенокардию разных функциональных классов и острый инфаркт миокарда [57]. Более того, рост содержания ICAM-1 в сыворотке считается рядом исследователей независимым фактором риска ССЗ [57, 58]. Повышенный уровень молекул адгезии регистрируется при СД у беременных [24], при РА [59] и ХОБЛ [12]. Кроме того, показана важная роль VCAM-1 в патогенезе злокачественных новообразований, их росте, метастазировании, опухолевом ангиогенезе [60].

Таким образом, в настоящее время среди доступных маркеров ЭД относительно немного факторов, позволяющих оценить нарушения барьерной функции сосудистой стенки. К этим маркерам можно отнести растворимые формы ICAM-1 и VCAM-1, характеризующие нарушения адгезивных свойств эндотелия и, как указывалось выше VEGF, регулирующий проницаемость сосудистой стенки.

Факторы, повреждающие эндотелий

С-реактивный белок (СРБ). СРБ – один из основных белков острой фазы, который считается общепризнанным неспецифическим маркером воспалительных процессов [61, 62]. Для стратификации риска сосудистых осложнений значимыми являются уровни СРБ ниже 10 мг/л – так называемые базовые или субклинические. Уровень СРБ выше 10 мг/л свидетельствует об остром воспалении, хронических заболеваниях и др. [61]. Многочисленные исследования базовых концентраций СРБ позволили оценить вялотекущие воспалительные процессы в эндотелии, с которыми связано развитие атеросклероза и его осложнений [62]. Установлено, что измерение базового уровня СРБ имеет прогностическое

значение при ИБС и позволяет оценить степень риска ОИМ, а также мозгового инсульта, внезапной сердечной смерти [3, 62]. Повышение уровня СРБ в сыворотке крови при ХОБЛ [63] и злокачественных новообразованиях [64] отражает роль ЭД в патогенезе этих заболеваний.

Гомоцистеин (ГЦ) – аминокислота, образующаяся в организме при метаболизме метионина. ГЦ в крови легко подвергается процессу окисления, в результате которого освобождаются свободные радикалы в виде супероксида кислорода и перекиси водорода, напрямую повреждающие эндотелий [3, 1]. Оксидативный стресс приводит к угнетению синтеза NO вследствие нарушения активности NO-синтазы и увеличению синтеза ЭТ-1, что усугубляет повреждение эндотелия [1].

В норме уровень ГЦ в плазме крови, определяемый методом ИФА, колеблется от 4 до 12,3 мкмоль/л [65]. Повышенное содержание ГЦ рассматривается в настоящее время как независимый фактор риска развития ССЗ [1, 65]. Гипергомоцистеинемия отмечается также при инсульте [66], периферическом артериальном стенозе и диабете [65], воспалительных заболеваниях кишечника [67], обуславливая развитие ЭД при этих патологических состояниях.

8-гидрокси-2'-деоксигуанозин (8-OHdG) – модифицированный нуклеозид, являющийся продуктом окислительного повреждения ДНК, вызванного действием активных форм кислорода и других факторов. В настоящее время он рассматривается в качестве чувствительного и специфического клинико-лабораторного маркера оксидативного стресса и раннего маркера ЭД [68]. В клинической практике данный нуклеозид выявляется в крови и моче методами ИФА и масс-спектрометрии [69]. Повышение этого маркера наблюдается при многих патологических состояниях, включая злокачественные заболевания, атеросклероз, ССЗ, диабет, гипертензию и рассматривается как их предиктор [68, 69].

Таким образом, определение в крови концентрации веществ, повреждающих эндотелиальные клетки, позволяет характеризовать развитие ЭД. Эти маркеры не отражают нарушения конкретных функций эндотелия, но могут быть использованы для стратификации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Заключение. Представленные в настоящем обзоре литературные данные свидетельствуют о том, что эффективная лабораторная диагностика ЭД, несмотря на значительные успехи, достигнутые в этой области, нуждается в дальнейшем совершенствовании. Очевидно, что не все показатели дисфункции эндотелия имеют одинаковую диагностическую ценность, поскольку значительная часть маркеров ЭД образуется не только в эндотелиоцитах, но и в других клетках. Кроме того, повышение уровня большинства биомаркеров не является специфичным для определенной нозологической формы. Это ограничивает возможность использования отдельных биомолекул в качестве самостоятельных диагностических и прогностических показателей. Оценка ЭД, по всей видимости, должна носить комплексный и системный характер, базироваться на одновременном определении маркеров, отражающих как структурное, так и функциональное состояние эндотелия. Именно такой подход позволит добиться максимальной сопоставимости результатов лабораторных исследований с реальными изменениями, происходящими в организме. Поэтому разработка и подбор оптимальных комбинаций

тестов, позволяющих адекватно качественно и количественно оценить ЭД, является актуальной задачей современной науки и практики. Следует подчеркнуть, что специфические маркеры могут служить более тонкими и чувствительными индикаторами возникновения начальных патологических изменений в организме и прогрессирования возникшего заболевания, чем традиционные лабораторные тесты. Своевременная диагностика дисфункции эндотелия будет способствовать оптимизации целенаправленной коррекции этого патологического состояния и совершенствованию контроля адекватности проводимого лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 5, 7–10, 14, 16–22, 23, 24, 26, 30–34, 36, 37, 39–44, 48–56, 59, 60, 62–66, 68, 69 см. REFERENCES)

- Афонасьева Т.Н. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016; 18(11):101–4.
- Гоженко А.И., Кузнецова А.С., Кузнецова Е.С., Быць Т.Н., Сусл А.Б. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета. Сообщение I. Эндотелиальная дисфункция: этиология, патогенез и методы диагностики. *Endokrynologiya*. 2017; 22(2):171–81.
- Иванов А.Н., Гречихин А.А., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014; 13(4): 4–11.
- Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2017; 16(1): 4–15.
- Казымлы А.В., Гончарова Н.С., Березина А.В., Наймушин А.В., Моисеева О.М. Исследование сывороточного уровня асимметричного диметиларгинина у больных легочной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2014; 20(1):45–52.
- Завьялова О.В., Спиваковский Ю.М., Черненко Ю.В., Лукина О.А. Васкулоэндотелиальный фактор роста и некоторые показатели эндотелиальной дисфункции у больных с хроническими воспалительными заболеваниями гастродуоденальной зоны. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015; 116(4):44–7.
- Кубышева Н.И., Постникова Л.Б., Соодаева С.К., Новиков В.В., Шумилова С.В., Касатова Е.С. и др. Значение растворимых молекул клеточной адгезии, метаболитов оксида азота, эндотелина-1 и их ассоциаций как маркеров прогрессирования воспаления при ХОБЛ. *Клиническая медицина*. 2017; 9(2):105–17.
- Окрут И.Е., Контрощикова К.Н., Шакерова Д.А. Клинико-лабораторная оценка эндотелиальной дисфункции и активности свободнорадикального окисления при раке молочной железы. *Медицинский альманах*. 2012; 2(21): 68–70.
- Сергеева О.Н., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н. Патогенетическая взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений коагуляционного потенциала крови при беременности, осложненной развитием преэклампсии. *Вестник РАМН*. 2015; 7 (5): 599–603.
- Соколов Е.И., Гришина Т.И., Штин С.Р. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2013; (3):25–30.
- Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Каня О.В., Дремина Н.Н., Лушников Е.Л., Непомнящих Л.М. Значение повышения продукции эндотелина при инфаркте миокарда. *Фундаментальные исследования*. 2015; (1):1281–7.
- Степанова Ю.И., Гончар И.А. Эндотелин-зависимые эффекты при цереброваскулярной патологии ишемического генеза. *Медицинские новости*. 2013;10: 12–8.
- Molchanova E.E. The possibilities of non-pharmacological correction of endothelial dysfunction in the acute period of ischemic stroke. *Амурский медицинский журнал*. 2016; (3–4): 91–2.
- Каратеев А.Е., Алейникова Т.Л. Эйкозаноиды и воспаление. *Современная ревматология*. 2016; 10(4): 73–86.
- 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.
- Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Терешкина И.В., Ермилова В.Д., Овчинникова Л.К., Галдава Д.Э., Кузнецова О.В. Фактор роста эндотелия сосудов и опухоли женской репродуктивной системы. Часть 1. Рак молочной железы. *Онкогинекология*. 2015; (1): 34–41.
- Попков В.М., А.Н. Понукалин, Захарова Н.Б. Фактор роста эндотелия сосудов в диагностике метастазов мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. *Онкоурология*. 2016; 12(2): 53–7.
- Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Терешкина И.В., Ермилова В.Д., Овчинникова Л.К., Галдава Д.Э., Кузнецова О.В. Фактор роста эндотелия сосудов и опухоли. Женской репродуктивной системы. Часть 2. Рак яичников и эндометрия. *Онкогинекология*. 2015; (2): 4–11.
- Ребров А.П., Патрикеева Д.А., Захарова Н.Б., Карпова О.Г., Оксеньчук А.Н. Диагностическое значение определения факторов ангиогенеза и показателей цитокинового состава в сыворотке крови и моче у пациентов с системной склеродермией. *Терапевтический архив*. 2014;(5): 18–25.
- Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015; 96(4): 659–665.
- Гончар И.А., Прудывус И.С., Степанова Ю.И. Экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста у пациентов с острым ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2013; 3(2): 25–9.
- Белокопытова И.С., Москалец О.В., Палеев Ф.Н., Зотова О.В. Диагностическое значение растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 при ишемической болезни сердца. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013; 4: 62–5.
- Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А., Фомичева М.Л., Соколова Г.Г., Казызаева А.С., Батанина И.А. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. *Acta Biologica Sibirica*. 2016; 2(1): 21–40.
- Блинова Т.В., Рахманов Р.С., Страхова Л.А., Колесов С.А. К вопросу о прогностической значимости С-реактивного белка. *Медицинский альманах*. 2016; 2(42): 39–43.
- Бабаева Г.Г., Бабаев З.М. Частота выявления некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтический архив*. 2018; 4:12–6.

REFERENCES

- Afonaseva T.M. Endothelial dysfunction. The availability of early diagnosis. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2016;18(11):101–4. (in Russian)
- Gozhenko A.I., Kuznetsova H.S., Kuznetsova K.S., Byts T.N., Susla A.B. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetes complications. Message I. Endothelial dysfunction: etiology, pathogenesis and diagnostic methods. *Endokrynologiya*. 2017; 22(2):171–81. (in Russian)
- Ivanov A.N., Grechikhin A.A., Norkin I.A., Puchinyan D.M. Methods of endothelial dysfunction diagnosis. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikroirkulyatsiya*. 2014;13(4):4–11. (in Russian)
- Vasina L.V., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Markers of endothelial dysfunction. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikroirkulyatsiya*. 2017;16(1): 4–15. (in Russian)
- Storch A.S., de Mattos J.D., Alves R., Galdino I.S., Rocha H.N.M. Methods of endothelial function assessment: description and applications. *Int. J. Cardiovasc. Sci*. 2017; 30(3): 262–73.
- Kazimli A.V., Goncharova N.S., Berezina A.V., Naymushin A.V., Moiseeva O.M. Assessment of asymmetric dimethylarginine in

- patients with pulmonary hypertension. *Arterial'naya gipertenziya*. 2014; 20(1):45–52. (in Russian)
7. Klinger J.R. Plasma nitrite/nitrate levels: a new biomarker for pulmonary arterial hypertension? *Pulmonary vascular diseases*. 2016; 48:1265–7.
 8. Giles L.V., Tebbutt S.J., Carlsten C., Koehle M.S. The effect of low and high-intensity cycling in diesel exhaust on flow-mediated dilation, circulating NOx, endothelin-1 and blood pressure. *PLoS ONE*. 2018; 13(2): e0192419.
 9. Neves J.A., Neves J.A., de Cassia Meneses Oliveira R. Biomarkers of endothelial function in cardiovascular diseases: hypertension. *J. Vasc. Bras*. 2016; 15(3): 224–33.
 10. Bitla A.R., Kiranmayi V.S., Krishna G.S., Srinivasa Rao P.V.L., Reddy N., Sivakumar V. Nitric oxide status in patients with chronic kidney disease. *Indian J. Nephrol*. 2015; 25(5): 287–91.
 11. Zav'yalova O.V., Spivakovskiy Yu.M., Tchernenkoy Yu.V., Lukina O.A. Vascular endothelial growth factor and some indicators of endothelial dysfunction of patients having chronic inflammatory diseases of the gastroduodenal zone. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2015; 116(4): 44–7. (in Russian)
 12. Kubysheva N.I., Postnikova L.B., Soodaeva S.K., Novikov V.V., Shumilova S.V., Kasatova E.S. et al. The Significance of Soluble Molecules of Cellular Adhesion, Nitric Oxide Metabolites, and Endothelin-1 and their Associations as Markers of Progression of Inflammation in COPD. *Klinicheskaya meditsina*. 2017; 9(2): 105–17. (in Russian)
 13. Okrut I.E., Kontorshikova K.N., Shakerova D.A. Clinical and laboratory assessment of endothelial dysfunction and the activity of free-radical oxidation in case of breast cancer. *Meditsinskiy Almanakh*. 2012; 2(21): 68–70. (in Russian)
 14. Rokotyanskaya E.A., Malysheva A.I., Nazarov S.B., Smirnova E.V., Sytova L.A., Panova I.A. Markers of endothelial dysfunction as criteria for differential diagnosis of hypertensive disorders in pregnant women. *Clinical medicine*. 2016; 8(3): 75–9.
 15. Sergeeva O.N., Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Rogozhina I.E., Glukhova T.N. Pathogenetic Relationship between Endothelial Dysfunction and Disorders of Blood Coagulation Potential in Pregnancy Complicated by Pre-Eclampsia. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2015; 70(5): 599–603. (in Russian)
 16. d'El-Rei J., Cunha A.R., Trindade M., Neves M.F. Beneficial Effects of Dietary Nitrate on Endothelial Function and Blood Pressure Levels. *International Journal of Hypertension*. 2016; Article ID 6791519.
 17. Tousoulis D., Georgakis M.K., Oikonomou E., Papageorgiou N., Zaromitidou M., Latsios G. et al. Asymmetric Dimethylarginine: Clinical Significance and Novel Therapeutic Approaches. *Curr. Med. Chem*; 2015; (22): 2871–901.
 18. Zhang S., Zhang S., Wang H., Wu W., Ye Y. Arginine methylation dysfunction increased risk of acute coronary syndrome in coronary artery disease population. *Medicine*. 2017; 96: 7:e6074.
 19. Eiselt J., Rajdl D., Racek J., Vostry M., Rulcová K., Wirth J. Asymmetric Dimethylarginine and Progression of Chronic Kidney Disease – a One-Year Follow-Up Study. *Kidney Blood Press Res*. 2014; 39: 50–7.
 20. Ozdogan O., Cekic B. Is There a Correlation Between Plasma Levels of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) Levels and Atherosclerosis in Type 2 Diabetes Patients in Turkey? *The Medikal Bulletin Sisli Etfal Hospital*. 2017; 51(1): 63–70.
 21. Willeit P., Freitag D.F., Laukkanen J.A., Chowdhury S., Gobin R., Mayr M. et al. Asymmetric Dimethylarginine and Cardiovascular Risk: Systematic Review and Meta-Analysis of 22 Prospective Studies. *J. Am. Heart Assoc*. 2015; (4): e001833.
 22. Zhuravlyova L.A., Lopina N.V. Asymmetrical dimethylarginine level and its importance in diagnostic of coronary atherosclerosis. *Klinichni doslidzhennya*. 2016; (28): 45–50.
 23. Zobel E.H., von Scholten B.J., Reinhard H., Persson F., Teerlink T., Hansen T.W. et al. Symmetric and asymmetric dimethylarginine as risk markers of cardiovascular disease, all-cause mortality and deterioration in kidney function in persons with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Cardiovasc. Diabetol*. 2017; (16): 88.
 24. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G. et al. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int. J. Biol. Sci*. 2013; 9(10):1057–69.
 25. Sokolov E.I., Grishina T.I., Shtin S.R. Effect of von Willebrand Factor and Endothelin-1 on Formation of Thrombotic Status in Patients With Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya*. 2013; (3): 25–30. (in Russian)
 26. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., Southan C., Kohan D.E., Pollock J.S., Pollock D.M., Webb D.J., Maguire J.J. Endothelin. *Pharm. rev*. 2016; 68: 357–418.
 27. Shurygin M.G., Shurygina I.A., Kanya O.V., Dremina N.N., Lushnikova E.L., Nepomnyashchikh L.M. et al. Significance of the increased production of endothelin in myocardial infarction. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2015;(1):1281–7. (in Russian)
 28. Stepanova Yu.I., Gonchar I.A. Endothelin-dependent effects in cerebrovascular pathology of ischemic genesis. *Meditsinskie Novosti*. 2013;(10):12–8. (in Russian)
 29. Molchanova E.E. The possibilities of non-pharmacological correction of endothelial dysfunction in the acute period of ischemic stroke. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; (3–4): 91–2.
 30. Omanwar S., Gupta C., Dhyani N., Saidullah B. NO (Nitric Oxide) to Type 2 Diabetes Induced Endothelial Dysfunction: Crosstalk with ET-1 (Endothelin-1). *J. of Toxicol*. 2017; 2(1): e555578.
 31. Sorrentino F.S., Matteini S., Bonifazzi C., Sebastiani A., Parmeggiani F. Diabetic retinopathy and endothelin system: microangiopathy versus endothelial dysfunction. *Eye*. 2018; 32:1157–1163. doi:10.1038/s41433-018-0032-4
 32. Majed B.H., Khalil R.A. Molecular Mechanisms Regulating the Vascular Prostacyclin Pathways and Their Adaptation during Pregnancy and in the Newborn. *Pharmacol. Rev*. 2012; 64(3): 540–82.
 33. Polverino F., Celli B.R., Owen C.A. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? *Pulmonary Circulation*. 2018; 8(1):1–18.
 34. Wang N., Vendrov K.C., Simmons B.P., Schuck R.N., Stouffer G.A., Lee C.R. Urinary 11-dehydro-thromboxane B₂ levels are associated with vascular inflammation and prognosis in atherosclerotic cardiovascular disease. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*. 2018; 134: 24–31.
 35. Karateev A.E., Aleinikova T.L. Eicosanoids and inflammation. *Sovremennaya revmatologiya*. 2016;10(4): 73–86. (in Russian)
 36. Dufлот T., Pereira T., Roche C., Iacob M., Cardinael P., El-Gharbi Hamza N. A sensitive LC-MS/MS method for the quantification of regioisomers of epoxyeicosatrienoic and dihydroxyeicosatrienoic acids in human plasma during endothelial stimulation. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2017; 409(7): 1845–55.
 37. Wu M.D., Atkinson T.M., Lindner J.R. Platelets and von Willebrand factor in atherogenesis. *BLOOD*. 2017; 129 (11): 1415–19.
 38. Kulik E.G., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. Von Willebrand factor and vascular endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; (17): 41–3. (in Russian)
 39. Mahmood I.A., Hamdan F.B., Al-Tameemi W.F. Role of endothelial dysfunction in relation to prothrombogenesis in polycythemia vera. *Iraqi J. Hematol*. 2018; 7: 8–13.
 40. Budzyń M., Iskra M., Turkiewicz W., Krasiński Z., Gryszczyńska B., Kasprzak M.P. Plasma concentration of selected biochemical markers of endothelial dysfunction in women with various severity of chronic venous insufficiency (CVI) – A pilot study. *PLoS ONE*. 2018; 13(1): e0191902.
 41. Page A.V., Liles W.C. Biomarkers of endothelial activation dysfunction in infectious diseases. *Virulence*. 2013; 4(6): 507–16.
 42. Kudo I.K., Toyofuku T.T., Inoue Y. The Relationship between Endothelial Dysfunction and Endothelial Cell Markers in Peripheral Arterial Disease. *PLoS ONE*. 2016; 11(11): e0166840.
 43. Lin J.J., Hsiao H.J., Chan O.W., Wang Y., Hsia S.H., Chiu C.H. Increased serum thrombomodulin level is associated with disease severity and mortality in pediatric sepsis. *PLoS ONE*. 2017; 12(8): e0182324.
 44. Costache M.I., Mihai I., Iordache S., Ene D., Costache C.A., Săftoiu A. VEGF expression in pancreatic cancer and other malignancies: a review of the literature. *Rom. J. Intern. Med*. 2015; 53(3):199–208.
 45. Gershteyn E.S., Koushlinский D.N., Tereshkina I.V., Ermilova V.D.,

- Ovchinnikova L.K., Galdava D.E., Kouznetsova O.V. Vascular endothelial growth factor and the tumors of female reproductive system. Part I. Breast cancer. *Onkoginekologiya*. 2015;(1): 34–41. (in Russian)
46. Popkov V.M., Ponukalin A.N., Zakharova N.B. Vascular endothelial growth factor in diagnostics of metastases of a muscle-invasive bladder cancer. *Onkourologiya*. 2016;12(2): 53–7. (in Russian)
47. Gershtein E.S., Kushlinskiy D.N., Tereshkina I.V., Ermilova V.D., Ovchinnikova L.K., Galdava D.E., Kouznetsova O.V. Vascular endothelial growth factor and the tumors of female reproductive system. Part II. Ovarian cancer and endometrial cancer. *Onkoginekologiya*. 2015; (2): 4–11. (in Russian)
48. Rebrov A.P., Patrikeeva D.A., Zakharova N.B., Karpova O.G., Oksenchuk A.N. Diagnostic value of the determination of angiogenic factors and cytokine composition parameters in the serum and urine of patients with scleroderma systematica. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; (5): 18–25. (in Russian)
49. Mel'nikova Yu.S., Makarova T.P. Endotelial'naya disfunktsiya kak central'noe zveno patogeneza khronicheskix boleznej. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal*. 2015; 96(4): 659–665. (in Russian)
50. Gontschar I.A., Prudyvus I.S., Stepanova Yu.I. Vascular endothelial growth factor expression in patients with acute ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013; 3(2): 25–9. (in Russian)
51. Miyashita H., Watanabe T., Hayashi H., Suzuki Y., Nakamura T., Ito S. et al. Angiogenesis Inhibitor Vasohibin-1 Enhances Stress Resistance of Endothelial Cells via Induction of SOD2 and SIRT1. *PLoS ONE*. 2012; (7): e46459.
52. Takeda E., Suzuki Y., Sato Y. Age-associated downregulation of vasohibin-1 in vascular endothelial cells. *Aging Cell*. 2016; (15): 885–92.
53. Tor II C., Hida Y., Shindoh M., Akiyama K., Ohga N., Maishi N. et al. Vasohibin-1 as a Novel Prognostic Factor for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer research*. 2017;(37):1219–26.
54. Sano R., Kanomata N., Suzuki S., Shimoya K., Sato Y., Moriya T. et al. Vasohibin-1 Is a Poor Prognostic Factor of Ovarian Carcinoma. *Tohoku J. Exp. Med*. 2017; 243; (2):107–14.
55. Fukumitsu R., Minami M., Yoshida K., Nagata M., Yasui M., Higuchi S. et al. Expression of Vasohibin-1 in human carotid atherosclerotic plaque. *J. Atheroscler Thromb*. 2015;22(9): 942–8.
56. Hinamoto N., Maeshima Y., Saito D., Yamasaki H., Tanabe K., Nasu T. et al. Urinary and Plasma Levels of Vasohibin-1 Can Predict Renal Functional Deterioration in Patients with Renal Disorders. *PLoS ONE*. 2014; 9(6): e96932.
57. Belokopytova I.S., Moskaletz O.V., Paleev F.N., Zotova O.V. The diagnostic value of adhesive molecules sICAM-1 and sVCAM-1 in ischemic heart disease. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2013; 4: 62–5. (in Russian)
58. Vorobyeva E.N., Vorobyev R.I., Sharlaeva E.A., Fomicheva M.L., Sokolova G.G., Kazizaeva A.S., Batanina I.A. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: risk factors, methods of diagnostic, and correction. *Acta Biologica Sibirica*. 2016; 2 (1): 21–40. (in Russian)
59. Steyers C. M., Miller F. J., Jr. Endothelial Dysfunction in Chronic Inflammatory Diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2014; 15: 11324–49.
60. Schlesinger M., Bendas G. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) – an increasing insight into its role in tumorigenicity and metastasis. *Int. J. Cancer*. 2015; (136): 2504–14.
61. Blinova T.B., Rakhmanov R.S., Strakhova L.A., Kolesova S.A. To the question of prognostic value of C-reactive protein. *Meditsinskiy Almanakh*. 2016; 2(42): 39–43. (in Russian)
62. Strang F., Schunkert H. C-Reactive Protein and Coronary Heart Disease: All Said – Is Not It? *Mediators of Inflammation*. 2014; Article ID 757123.
63. Leuzzi G., Galeone C., Taverna F., Suatoni P., Morelli D., Pastorino U. C-reactive protein level predicts mortality in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. Rev*. 2017; 26: e160070.
64. Shrotriya S., Walsh D., Bennani-Baiti N. et al. C-reactive protein is an important biomarker for prognosis tumor recurrence and treatment response in adult solid tumors: a systematic review. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0143080.
65. Lai W.K.C., Kan M.Y. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. *Ann. Nutr. Metab*. 2015; 67: 1–12.
66. Murmu M., Karun M.K.P., Dash S., Singh L.K., Kar A., Mishra P.K. Study of serum homocysteine level in cases of non-diabetic ischemic stroke. *Int. J. Res. Med. Sci*. 2018; 6(5): 1611–6.
67. Babayeva G.H., Babayev Z.M. Frequency of detection of some markers of endothelial dysfunction in patients with inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018; 4: 12–6. (in Russian)
68. Mahat R.K., Singh N., Gupta A., Rathore V. Oxidative DNA Damage and Carotid Intima Media Thickness as Predictors of Cardiovascular Disease in Prediabetic Subjects. *J. Cardiovasc. Dev. Dis*. 2018; 5(15).
69. Di Minno A., Turnu L., Porro B., Squellerio I., Cavalca V., Tremoli E., Di Minno M. N.D. 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine Levels and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *Antioxidants & Redox signaling*. 2016; 24(10).

Поступила 26.07.18
Принята к печати 15.09.18