

ЭНДОТЕЛИН-1 И ФАКТОР РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ (VEGF) КАК МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ИБС), В ТОМ ЧИСЛЕ ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ (COVID-19)

ENDOTHELIN-1 AND VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) AS MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE (CHD), INCLUDING THOSE WHO HAVE SURVIVED NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

**D. Bolgov
S. Kuznetsov
M. Tkachenko**

Summary. The article presents a modern view of the significance of two of the most important markers of endothelial dysfunction — endothelin-1 and vascular endothelial growth factor. The antagonism of the effects of the vasoconstrictor endothelin-1 and the vasodilator, which is critical in maintaining proper vascular tone, nitric oxide, their mutual influence and effect on the vasomotor function of the endothelium is shown. Using the example of a method for quantitative determination of the concentration of endothelin-1, using an enzyme-linked immunosorbent assay, in the plasma of patients diagnosed with coronary heart disease, as well as a laboratory-confirmed diagnosis of coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus (COVID-19), the possibility of predicting additional risks is shown cardiovascular complications in this group of patients. The topic under consideration will be of interest to cardiologists, therapists, as well as specialists in other related fields. The issues covered by the authors in this work require further in-depth study.

Keywords: endothelial dysfunction, markers of endothelial dysfunction, endothelial damage, endothelin-1, vascular endothelial growth factor (VEGF), coronary heart disease (CHD), SARS-CoV-2 (COVID-19).

Болгов Даниил Юрьевич

аспирант, ФГБОУ «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
d.bolgoff2015@yandex.ru

Кузнецов Сергей Иванович

д.м.н., профессор, ФГБОУ «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
09ksi@mail.ru

Ткаченко Максим Сергеевич

врач по медицинской профилактике, БУЗ ВО
«Воронежская городская поликлиника №22»
mtkachenko3@yandex.ru

Аннотация. В статье изложен современный взгляд на значение двух из наиболее важных маркеров эндотелиальной дисфункции — эндотелина-1 и фактора роста эндотелия сосудов. Показан антагонизм эффектов вазоконстриктора эндотелина-1 и вазодилатора, имеющего критическое значение в поддержании должного сосудистого тонуса, оксида азота, их взаимное влияние и действие на вазомоторную функцию эндотелия. На примере метода количественного определения концентрации эндотелина-1, посредством иммуноферментного анализа, в плазме пациентов имеющих диагноз ишемической болезни сердца, а так же лабораторно подтвержденный диагноз коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), показана возможность прогнозирования дополнительных рисков сердечно-сосудистых осложнений у данной группы пациентов.

Рассматриваемая тема будет интересна кардиологам, терапевтам, а также специалистам других смежных направлений. Вопросы, освещаемые авторами в данной работе, требуют дальнейшего углубленного изучения.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, маркеры эндотелиальной дисфункции, повреждение эндотелия, эндотелин-1, фактор роста эндотелия сосудов, ишемическая болезнь сердца (ИБС), SARS-CoV-2 (COVID-19).

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 кро-

вью 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]. Биологическая роль эндотелия далеко не исчерпывается его транспортными и барьерными функциями, хотя, безусловно, с ними связана [5, 6]. Уже давно он рассматривается в качестве активного эндокринного органа, диффузно рассеянного по всем тканям. Эндотелий синтезирует субстанции, важные для контроля свертывания крови, регуляции сосудистого тонуса и артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга [7, 8]. Так как ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы с высоким риском сердечно-сосудистых событий и смерти то диагностика ЭД представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения [9, 10]. Уже давно экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о важной роли эндотелиальной дисфункции в развитии атеросклероза и возникающей на его основе ИБС [11]. Дополнительным фактором риска не благоприятных сердечно-сосудистых событий, для больных ишемической болезнью сердца, выступает наличие факта перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). К настоящему времени разработано и стандартизировано много способов инструментальной оценки функциональной активности эндотелия [3, 4]. Однако не менее важным методом оценки выраженности ЭД в клинических условиях является лабораторная диагностика — оценка содержания в биологических жидкостях и тканях различных факторов (маркеров), образующихся в эндотелии [12]. В настоящее время известны и в той или иной мере изучены такие маркеры эндотелиальной дисфункции как метаболиты оксида азота, эндотелин-1, фактор фон Виллебранда, фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), молекулы адгезии и другие. В данной статье авторы показали значимость одного из основных факторов, маркера ЭД, отражающего состояние вазомоторной функции эндотелия — эндотелина-1 (ЭТ-1), а так же фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у больных ИБС, в том числе перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

При написании статьи использовались базы данных следующих интернет ресурсов: www.elibrary.ru, PubMed, www.cyberleninka.ru, www.scopus.com, MedLine, Web of Science. Поиск осуществлялся с использованием ключевых слов: ишемическая болезнь сердца (ИБС), COVID-19, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, фактор роста эндотелия сосудов, оксид азота.

Цель исследования

Целью статьи является раскрытие роли двух из наиболее значимых маркеров, эндотелина-1 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), в сложных процессах формирования эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, в том числе перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Показать возможность практического применения исследования уровня эндотелина-1 в плазме крови данных пациентов с целью прогнозирования развития возможных дополнительных рисков со стороны сердечно-сосудистой системы.

Теоретический анализ

В настоящее время под ЭД понимается сложный процесс, в основе которого лежит дисбаланс между процессами вазоконстрикции и вазодилатации, происходит нарушение выработки факторов воспаления и пролиферации сосудов, нарушается баланс в системе тромбообразования. В результате всё это приводит к ремоделированию сосудистой стенки [13]. Ведущая роль, в патогенезе ЭД отводится оксиду азота (NO) который имеет критическое значение в поддержании должного сосудистого тонуса и соответственно, необходимой величины локального кровотока через сосуд [13, 14, 15]. Этот фактор присутствует во всех эндотелиальных клетках, независимо от размера и функции сосудов. NO синтезируется в клетках эндотелия из L-аргинина под влиянием фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). NO проникает в гладкомышечные клетки и вызывает релаксацию путем активации гуанилатциклазы, увеличивая концентрацию циклического гуанозинмонофосфата, который опосредует эффекты NO. Оксид азота является медиатором эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) благодаря ингибирующему действию на такие вазоконстрикторы, как Ang II и эндотелин (ЭТ-1). Так же NO тормозит агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов, пролиферацию и инфильтрацию гладкомышечных клеток сосудов. NO препятствует окислительной модификации ЛПНП [16]. В нормально функционирующем эндотелии низкие уровни NO постоянно высвобождаются для поддержания кровеносных сосудов в состоянии дилатации и обеспечения неадгезивности эндотелия по отношению к форменным элементам крови. В противовес NO как вазодилататору в организме вырабатывается мощный вазоконстриктор — ЭТ-1, он относится к числу биологически активных бициклических полипептидов широкого спектра действия, состоящий из комбинации 21 аминокислоты. Эндотелин-1 отражает состояние вазомоторной функции эндотелия, является маркером ЭД [17, 18, 19]. ЭТ-1 представлен главным образом в эндотелии, однако он образуется также во многих других клетках [18]. Например, может синтезироваться в различных органах и тканях и определяется в эндотелиальных

клетках, гладкомышечных клетках сосудов, астроцитах, нейронах, гепатоцитах, эндометрии, клетках Сертоли, мезанглиоцитах, эндотелиоцитах молочных желез, тканевых базофилах. В патофизиологических условиях большое количество неэндотелиальных клеток в сердце, включая кардиомиоциты, также может синтезировать ЭТ-1 в ответ на растяжение миокарда [20]. Продукции ЭТ-1 в организме способствуют гипоксия, ишемия, гемодинамическая перегрузка, изменение кислотно-щелочного равновесия, гипергликемия, гиперхолестеринемия, окислительный стресс [18, 21, 22], а также действие ангиотензина II, тромбина, ЛПНП, кортизола [17, 18]. Таким образом, выработке ЭТ-1 способствуют многие патологические состояния. Индукторами синтеза ЭТ-1 являются вазоконстрикторы, факторы роста, цитокины, тромбин, молекулы адгезии. В противовес им ингибиторами синтеза ЭТ-1 являются простагландин, эстрогены, предсердный натрийуретический пептид, а также сам NO. 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 простагландина. Содержание ЭТ-1 в крови чаще всего определяется иммуноферментным методом. ЭТ-1 служит одним из значимых маркеров ЭД при целом ряде распространенных соматических заболеваний: ИБС [17], ХСН и инфаркте миокарда [4, 19], ишемическом повреждении головного мозга [23, 24]. Вазоконстрикторный эффект ЭТ-1 приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления, а также сопротивления сосудов сердца, мозга и почек, вследствие чего ЭТ-1 играет важную роль в патогенезе различной сердечно-сосудистой патологии, к числу которой принадлежит и ишемическая болезнь сердца. Было исследовано содержание ЭТ-1 у пациентов с ИБС, причиной которого явился атеросклероз венечных артерий сердца, при этом установлено, что ИБС характеризуется повышением содержания ЭТ-1 в периферической венозной крови. Наиболее высокий уровень ЭТ-1 отмечен у пациентов в начальных стадиях ИБС. Повышение уровня этого метаболита у пациентов с ИБС патогенетически связано с клиническими проявлениями заболеваний и возникновением ишемии миокарда. Именно в этой связи эндотелин-1 рассматривается как маркер и предиктор тяжести и исхода ИБС [25].

Фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF). При повреждении тканей гипоксического или иного генеза в пораженном участке запускается процесс ремоделирования сосудистого русла, играющий важную адаптивную роль [26]. Одним из важнейших положительных регуляторов ангиогенеза является фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) — цитокин, выполняющий также роль регулятора проницаемости сосудистой стенки. 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 является VEGF A. В физиологических условиях VEGF продуцируется многими типами клеток, включая эндотелиальные, и обнаруживается в различных органах и тканях [26]. 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 [26]. Поскольку VEGF обладает митогенной активностью преимущественно в отношении эндотелиальных клеток, его уровень в крови может служить одним из показателей ЭД. Важное 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. Однако, увеличение концентрации VEGF в крови и других биологических жидкостях отмечается и при атеросклерозе [4], и как следствие, при ишемической болезни сердца, что однозначно указывает на участие данного фактора в патогенезе этого заболевания. В то же время VEGF является трофическим фактором, играющим ключевую роль в обеспечении выживания эндотелиальных клеток [27], и повышение его уровня в крови иногда носит компенсаторный характер и свидетельствует о благоприятном течении патологического процесса. Так, высокая концентрация VEGF в остром периоде заболевания связана со стимуляцией неоангиогенеза и нейропротективных процессов, приводящих к значительному восстановлению нарушенных функций и, как следствие, благоприятному клиническому исходу [28].

Роль эндотелина-1 в определении степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений при SARS-CoV-2 (COVID-19)

В настоящее время регистрируется большое число тяжелых форм COVID-19 за счет взрослого населения с затяжным течением, часто регистрируются сердечно-сосудистые осложнения, что является одной из особенностей новой коронавирусной инфекции. В связи с этим высоко актуальна проблема прогноза течения заболевания и возможности определения степени сердечно-сосудистого риска у больных на раннем этапе с целью своевременного предупреждения неблагоприятных исходов [29]. На сегодняшний день известно, что SARS-CoV-2 проникает в клетку посредством взаимодействия с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ2). Вместе с тем рецепторы к АПФ2 представлены в большинстве органов и систем организма, особенно — в сосудистом русле, что позволяет вирусу наносить системное повреждение. Существенной про-

грессии эндотелиальной дисфункции способствует активация воспаления, приводящая к повышению активности рецепторов АПФ-2 на поверхности эндотелия, что в свою очередь приводит к выбросу эндотелина-1 — основной вазоконстрикторной субстанции. За счет выраженной вазоконстрикции нарушается тканевая перфузия, что ведет к фокальным некрозам с повреждением интимы сосудов и гиперкоагуляции. Это стимулирует усиление выброса провоспалительных цитокинов. Таким образом, неконтролируемая продукция ЭТ-1 приводит к прогрессированию системного воспаления и тромбообразованию, высокие значения его могут быть маркером неблагоприятного прогноза, а снижение может коррелировать с положительной динамикой. У пациентов при COVID-19 за счет особенностей действия вируса отмечается поражение сосудов с повреждением сосудистой стенки и выходом в кровоток ЭТ-1. При этом степень поражения сосудов может зависеть от количества рецепторов, с которыми взаимодействует вирус. Эндотелин-1 вызывает вазоконстрикцию с последующим тромбообразованием и усилением воспалительной реакции, что отражается на функции сердечной мышцы. Эти проявления напрямую зависят от количества высвобожденного ЭТ-1. Выброс этого вещества происходит на самых ранних этапах повреждения эндотелия, когда другие маркеры (трансаминазы, МВ-креатинкиназа, натрийуретический пептид, Д-димер) еще остаются не задействованы. На практике данное исследование проводится следующим способом: в условиях лаборатории определяется концентрация ЭТ-1 иммуноферментным способом в сыворотке крови заболевших COVID-19 с последующей оценкой степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от полученных значений. Это позволяет быстро спрогнозировать степень риска сердечно-сосудистых осложнений на ранних стадиях поражения сосудов, как в амбулаторных условиях, так и на стационарном этапе. Результатом исследования является установление степеней риска развития сердечно-сосудистых осложнений: низкой, средней, высокой, очень высокой, в том числе у пациентов, имеющих хроническую соматическую патологию системы кровообращения (ИБС) в анамнезе. Методика определения ЭТ-1 в сыворотке крови заключается в следующем. У пациента, больного SARS-CoV-2, имеющего в анамнезе патологию системы кровообращения (ИБС), натощак берется венозная кровь в объеме не менее 1 мл. Взятая цельная кровь центрифугируется стандартным способом, отделенная плазма перемещается в отдельную пробирку. С помощью набора реагентов для определения эндотелина-1 количественным методом на иммуноферментном анализаторе (ИФА) проводится определение концентрации ЭТ-1. Допускается замораживание образцов плазмы крови для последующего исследования при температуре -20°C . После получения результата ИФА исследования определяется соответствие значения ЭТ-1 степени риска:

< 0,16 пмоль/л — низкий риск;
 от 0,16 до 0,5 пмоль/л — средний риск;
 от 0,5 до 2,0 пмоль/л — высокий риск;
 >2,0 пмоль/л — риск развития сердечно-сосудистых осложнений очень высокий;

Степени риска устанавливаются сопоставлением полученных значений ЭТ-1 в плазме и результатов последующих наблюдений за пациентом (общее состояние пациента, жалобы, данные ЭКГ, результаты биохимического исследования с дополнительным анализом на кардиоспецифичные маркеры в динамике и уровни Д-димера) с оценкой развившихся осложнений и исходов. Критериями включения в исследование являлись: мужчины в возрасте 60–75 лет, женщины в возрасте 55–74 года, имеющие диагноз ишемической болезни сердца, а также лабораторно подтвержденный диагноз коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Пациенты обеих групп сопоставимы по возрасту, тендерному составу, сопутствующей патологии. В таблице 1 представлены лабораторные данные исследования 63 пациентов имеющих в анамнезе ИБС, где основную группу составили 32 пациента в острой фазе COVID-19, до начала терапии, а 31 пациент — с выздоровлением или наличием минимальных изменений, не ограничивающих повседневную привычную активность, после проведенного курса терапии, на 28-е сутки от момента начала комплексного (противовирусного и другого при необходимости) лечения. Статистический анализ полученных данных проводится с использованием стандартного набора статистического пакета программы IBM SPSS Statistics Version 23 с помощью однофакторного дисперсионного анализа для оценки разницы средних с учетом стандартного отклонения ($M \pm SD$) у двух и более выборок. Статистическая достоверность различий при расчете методом однофакторного дисперсионного анализа для двух и более выборок считается достигнутой при значении (p) менее 0,05.

Таблица 1.

Среднее значение ЭТ-1 (пмоль/л) в группах, различных по степени риска сердечно-сосудистых осложнений, ($M \pm SD$)

Группа	($M \pm SD$)	Min	Max	Достоверность различий (p)
Основная (острая фаза COVID-19), $n=32$	0,3671 \pm 0,5094	0,05	3,00	$p=0,003$
Группа сравнения (фаза реконвалесценции), $n=31$	0,0822 \pm 0,09037	0,02	0,38	

При выделении групп пациентов, различных по прогнозу получены результаты, представленные в таблице 2. Наиболее высокий риск развития осложнений был у пациентов с высокими значениями ЭТ-1: от 2,1 до 3,0 (верхний предел определения для применявшегося на-

бора реагентов), а наименьший соответствовал значениям от 0,02 (нижний предел чувствительности применявшегося набора реагентов) до 0,15, что подтверждает выбранные значения. Достоверность различий между группами имеет высокую степень. Определенные максимальные и минимальные показатели позволили выделить границы значений между группами с соответствующими степенями риска.

Таблица 2.

Среднее значение ЭТ-1(пмоль/л) в группах, доверительный интервал 95 %

Группа	(M±SD)	Min	Max
Пациенты с развившимися тяжелыми сердечно-сосудистыми осложнениями, n=5	2,44±0,35	2,10	3,00
Пациенты с развившимися сердечно-сосудистыми осложнениями, n=8	1,13±0,35	0,7	1,70
Пациенты с быстро скорректированными отклонениями в работе сердечно-сосудистой системы в остром периоде COVID-19, n=27	0,30±0,09	0,19	0,48
Пациенты с бессимптомным или лёгким течением без сердечно-сосудистых изменений, n=33	0,06±0,05	0,02	0,15

Описанная методика наглядно показывает возможность практического использования метода определения ЭТ-1, являющегося маркером дисфункции эндотелия, для прогноза развития дополнительных рисков различной степени тяжести в виде сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца при COVID-19.

Заключение

Прогрессирующее нарушение структуры и функции эндотелия, характеризующееся дисбалансом между факторами, обеспечивающими местные процессы регуляции тонуса сосудов, имеет своей причиной такие патологические процессы как гипоксия, ишемия, гемодинамическая перегрузка, гипергликемия, изменение кислотно-щелочного равновесия, окислительный стресс, гиперхолестеринемия и другие. При этом в крови пациентов происходит увеличение концентрации одного из основных биологически активных бициклических полипептидов — эндотелина-1 который играет важную роль в патогенезе различной сердечно-сосудистой патологии, в том числе и ишемической болезни сердца. Риски развития дополнительных сердечно-сосудистых осложнений находятся в прямой зависимости от концентрации этого полипептида в крови пациентов.

Другим регулятором проницаемости сосудистой стенки выступает гликопротеин VEGF фактор роста эндотелия сосудов. Являясь трофическим фактором, VEGF играет ключевую роль в обеспечении выживания эндотелиальных клеток.

Оба фактора рассматриваются как маркеры эндотелиальной дисфункции и предикторы тяжести и исхода ишемической болезни сердца, в том числе у пациентов, имеющих дополнительный фактор риска в виде подтвержденного диагноза коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19).

ЛИТЕРАТУРА

- 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., Сула 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. Т.16. №1. С.4–15.
- Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnosis and controlled treatment of hemostatic disorders. M.: Njudiamed, 2001. 285 p.
- Cabrera C., Bohr D. The role of nitric oxide in the central control of blood pressure, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003. Vol. 206, No. 6. P. 77–81.
- Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju., Ageev F.T. Endothelial dysfunction in heart failure: the possibility of inhibitor therapy for angiotensin converting enzyme, Kardiologija. 2001. No. 5. P. 100–104.
- Storozhenko S.Ju., Afanasev Ju.I. State of peripheral vascular resistance, cerebral hemodynamics and cerebrovascular reactivity in patients with hypertension, Ros. med. zhurnal. 2009. No. 3. P. 9–13.
- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России. Кардиология 2007;(1):4-7.
- The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. Eur Heart J 2006; 27:1341–81.
- Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation 2004;109(23 Suppl 1):III27–32.
- 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.
- Бабушкина И.В., Сергеева А.С., Пивоваров Ю.Н., Курильская Т.Е., Корякина Л.Б. Структурные и функциональные особенности сосудистого эндотелия. Кардиология. 2015;55(2):82–6

14. Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А. и др. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции // *Biologica Sibirica*. 2016. Т. 2. № 1. С. 21–40.
15. Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии сердечно-сосудистой патологии. *Креативная кардиология*. 2013;1:14–22
16. Gungor ZB, Sipahioglu N, Sonmez H, Ekmekci H, Toprak S, Ayaz G et al. Endothelial Dysfunction Markers in Low Cardiovascular Risk Individuals: Comparison of Males and Females. *Journal of Medical Biochemistry*. 2017;36(1):62–72.
17. 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.
18. 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
19. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Каня О.В., Дремина Н.Н., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М. Значение повышения продукции эндотелина при инфаркте миокарда. *Фундаментальные исследования*. 2015; (1):1281–7.
20. Smiljić S. The clinical significance of endocardial endothelial dysfunction. *Medicina*. 2017;53(5):295–302.
21. Голухова Е.З., Алиева А.М., Какучая Т.Т., Аракелян Г.Г., Булаева Н.И. Эндотелин — современный биомаркер сердечно-сосудистых заболеваний. *Креативная кардиология*. 2011;2:97–103
22. Münzel T, Gori T, Keaney JF, Maack C, Daiber A. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *European Heart Journal*. 2015;36(38):2555–64.
23. Степанова Ю.И., Гончар И.А. Эндотелин-зависимые эффекты при цереброваскулярной патологии ишемического генеза. *Медицинские новости*. 2013;10: 12–8
24. 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.
25. Казачкина С.С., Лупанов В.П., Балахонова Т.В. Функция эндотелия при ишемической болезни сердца и атеросклерозе и влияние на нее различных сердечно-сосудистых препаратов // *Сердечная недостаточность*. — 2004. — Т. 6, №1. — С. 315–316.
26. 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
27. 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.
28. Gontschar I.A., Prudyvus I.S., Stepanova Yu.I. Vascular endothelial growth factor expression in patients with acute ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013; 3(2): 25–9. (in Russian)
29. Levi M. COVID-19 coagulopathy vs disseminated intravascular coagulation. *BloodAdv*.2020;4(12).<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7322961/>

© Болгов Даниил Юрьевич (d.bolgov2015@yandex.ru); Кузнецов Сергей Иванович (09ksi@mail.ru);

Ткаченко Максим Сергеевич (mtkachenko3@yandex.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»