



РОЛЬ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНОСЯЩИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Шукуров И.Б.

*кандидат биологических наук, профессор Бухарского государственного
медицинского института*

Хаджиметов А.А

*доктор биологических наук, профессор Ташкентского государственного
стоматологического института*

Мухамедова Н.Х.

доктор медицинских наук, профессор Ташкентской медицинской академии

Хусенов Б.К.

докторант Бухарского государственного медицинского института

Целью настоящего исследования явилось-оценить значения биомаркеров активации эндотелия и биомаркеров дисфункции эндотелия у пациентов острым коронарным синдромом. Обследованы 62 пациента мужского пола в возрасте от 24 до 50 лет, госпитализированных по поводу ОКС. Изучены адгезивные белки (sE-Selectin, sICAM-1, интерлейкин-6, С реактивный белок, а также показатели апоптоза, содержание десквамированных эндотелиоцитов, аннексин-5 и содержание гомоцистеина в крови. Отмечены значения маркеров активации эндотелия и дисфункции эндотелия в диагностике пациентов переносящих острый коронарный синдром.

Ключевые слова: биомаркер, коронарным синдромом, sE-Selectin, sICAM-1, интерлейкин-6, С реактивный белок.

The role of markers of endothelial dysfunction in patients suffering from acute coronary syndrome

The aim of this study was to evaluate the values of biomarkers of endothelial activation and biomarkers of endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndrome. A total of 62 male patients aged 24 to 50 years hospitalized for ACS were examined. Adhesive proteins (sE-Selectin, sICAM-1, interleukin-6, C reactive protein, as well as apoptosis parameters, desquamated endotheliocyte content, annexin-5 and homocysteine content in the blood were studied. The values of endothelial activation markers and endothelial distance in the diagnosis of patients suffering from acute coronary syndrome are noted.

Key words: biomarker, coronary syndrome, sE-Selectin, sICAM-1, interleukin-6, C reactive protein.

O‘tkir koronar sindrom bilan og‘rigan bemorlarda endotelial disfunktsiya markerlarining ahamiyati

Ushbu tadqiqotning maqsadi o‘tkir koronar sindromi bo‘lgan bemorlarda endotelial faollashuvning biomarkerlari va endotelial disfunktsiyaning biomarkerlari qiymatini baholashdan iborat edi. O‘KS uchun kasalxonaga yotqizilgan 62 yoshdan 24 yoshgacha bo‘lgan 50 erkak bemor ko‘rikdan o‘tkazildi. Yopishqoq oqsillar (sE-Selektin, sICAM-1, interleykin-6, S reaktiv oqsil), shuningdek apopotoz parametrlari, desquamated endoteliositlar tarkibi, ilova-5 va qondagi homosistein miqdori o‘rganildi.

Kalit so‘zlar: biomarker, koronar sindrom, sE-selektin, sICAM-1, interleykin-6, C reaktiv oqsil.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире [1]. Острый коронарный синдром развивается в результате острого снижения кровоснабжения миокарда и этот процесс включает воспалительную реакцию сосудистого эндотелия [2,3,4]. При этом, воспалительная активация и дисфункция эндотелия являются ключевыми событиями в развитии и патофизиологии атеросклероза и патологии с повышенным риском сердечно-сосудистых событий. Поиск специфических и чувствительных биомаркеров активации и дисфункции эндотелия может иметь более широкое клиническое значение, поскольку сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной заболеваемости и смертности в мире. Эти усилия могут дать представление о патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, и это понимание может также привести к новым подходам в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Хотя термин «эндотелиальная дисфункция» широко используется в сердечно-сосудистых заболеваниях, давно известно, что активация эндотелия, является начальным событием, ведущим к эндотелиальной дисфункции. Определение последовательности начальной провоспалительной активации и последующей дисфункции эндотелия может дать необходимую информацию для понимания клеточных и молекулярных механизмов сердечно-сосудистых заболеваний. Более того, последовательность событий может устанавливать несколько связей между активацией эндотелия и дисфункцией при развитии острого коронарного синдрома. Биомаркерам активации относятся Е-селектин, Р-селектин, молекула клеточной адгезии-1 CD54, молекула адгезии сосудистых клеток-1(VCAM-1), ИЛ-6, СРБ и др [5,6,7,8] Биомаркеры активации эндотелия могут предоставить информацию о риске развития сердечно-сосудистых заболеваний и новых целях для лечения [9,10,11,12]. В контексте атерогенеза поиск биомаркеров активации эндотелия имеет большое значение, поскольку активация эндотелия предшествует и может стимулировать развитие атеросклеротических поражений [13]. При атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях провоспалительная активация эндотелия приводит к высвобождению молекул адгезии эндотелия (например, Е-селектина, Р-селектина, ICAM-1 и VCAM-1) [14]. Экспрессия

этих молекул адгезии индуцируется провоспалительными цитокинами, такими как IL-1 β и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α). Другими индукторами молекул адгезии могут быть белки острой фазы (СРБ), которые вырабатываются печенью в ответ на интерлейкин-6 (ИЛ-6) [12]. Стоит отметить, что хотя повышенные уровни циркулирующих ICAM-1 и VCAM-1 считались следствием активации эндотелия, Е-селектин экспрессируется исключительно на активированном эндотелии, поэтому его присутствие в циркулирующей крови принимается как неопровержимое доказательство активации эндотелия [15,16]. Биомаркерам эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях относятся: матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, гомоцистеин, аннексин V и др. Вальди др. [17,18] показали, что сывороточная концентрация аминокислоты гомоцистеина была положительно связана с риском ишемической болезни сердца, тромбоза глубоких вен и тромбоемболии легочной артерии, а также инсульта. Кроме того, как и эндотелиальные биомаркеры сосудистых повреждений, обычно неспецифичны и имеют ограниченную чувствительность. Хотя они полезны для клиницистов при выявлении факторов высокого риска, диагностике заболеваний, мониторинге прогноза и предоставлении терапевтического вмешательства. Независимо от ограничений, некоторые биомаркеры могут служить исследовательскими инструментами, предоставляя понимание механизмов заболеваний, и они могут быть очень многообещающими кандидатами на роль биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний. Главной целью настоящего исследования явилось-оценить значение биомаркеров активации эндотелия и биомаркеров дисфункции эндотелия у пациентов острым коронарным синдромом, которая, позволит врачам точно выбирать наиболее релевантные биомаркеры для оценки статуса развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы исследования

В группу исследования включено 62 пациента мужского пола в возрасте от 24 до 50 лет, госпитализированных по поводу ОКС в ОКС диагностирован на основании общепринятых критериев [16]. Во всех случаях было проведено стандартное клиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза, оценку объективного статуса. У всех обследованных была выполнена оценка пол, возраст, нарушение липидного обмена, повышение артериального давления >140/90 мм рт.ст. оценка использования антигипертензивных препаратов, абдоминальное ожирение, наследственность, курение. Кроме того, всем пациентам выполнены клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, электрокардиограмма в 12 отведениях по стандартной методике. Лабораторные исследования выполнены в лаборатории. У пациентов с ОКС при поступлении (острый период), были определены уровни следующих биомаркеров: адгезивные белки (sE-Selectin, sICAM-1, интерлейкин-6, С реактивный белок, а также показатели апоптоза, содержание десквамированных эндотелиоцитов, аннексин-5 и содержание гомоцистеина в крови. Определение маркеров эндотелиальной дисфункции

проводилось в сыворотке крови с использованием ручных наборов ИФА фирмы «HUMAN». sE- Selectin, чувствительность 30 пг/мл; sICAM1, чувствительность 150 пг/мл., Интерлейкин-6, С -реактивный белок, а также маркер апоптоза -Аннексин-V и концентрацию десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) в периферической крови по методике, предложенной в 1978 г. Hladovec J. (Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // *Physiol. Bohemoslov.* - 1978. - Vol.27. - P.140-144) в интерпретации (Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Для определения концентраций изучаемых биомаркеров в крови использованы иммуноферментный анализатор «MINDRAY». Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программы Microsoft Excel и пакета статистических программ STATISTICA 6.0. Значимость различий средних величин количественных признаков оценивалась непараметрическими методами по U-критерию Манна—Уитни для двух независимых групп. Различия считались достоверными в случае $P < 0,05$.

Результаты исследований

Как видно из представленных результатов исследования (таблица 1), значения адгезивного белка sE-Selectin, у пациентов с переносимой острой коронарной синдромом повышается в среднем на 28% относительно показателей групп сравнения. Селектины представляют собой ключевое семейство молекул клеточной адгезии, которое включает селектины С-типа, PSelectin, хранящийся в тромбоцитах и эндотелиальных клетках, L-Selectin, представленный в лейкоцитах, и E-Selectin, экспрессируемый в эндотелии. E-Selectin, L-Selectin и P-Selectin также существуют в растворимых формах и могут быть измерены в крови для характеристики состояния эндотелия и тромбоцитов. E-Selectin представляет собой рецептор адгезии, участвующий в замедлении свертывания лейкоцитов, его экспрессия ограничена эндотелиальными клетками. В нестимулированных эндотелиальных клетках E-Selectin не обнаруживается. Исследования *in vitro* показали, что экспрессия E-Selectin быстро увеличивается и достигает максимального уровня примерно через 4–6 ч после воздействия воспалительных стимулов (например, ИЛ-1 β , ФНО- α) с последующим быстрым снижением за счет расщепления и выделения E-Selectin, а также снижения адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке. Полученное в нашем исследовании повышение уровня sE-Selectin может являться ранним маркером эндотелиальной дисфункции у пациентов острым коронарным синдромом.

Таблица 1

Показатели сыворотки крови у пациентов переносимых острый коронарный синдром

Показатели	Группа сравнения	Основная группа
sE-Selectin, нг/мл	42,67 $\pm$ 0,34	54,78 $\pm$ 0,47*
sICAM-1, пг/мл	87,54 $\pm$ 6,51	129,68 $\pm$ 8,68*
ИЛ-6 пг/мл	3,42 $\pm$ 0,13	7,45 $\pm$ 0,36*

C-реактивный. белок мг/л	5,81±0,34	28,6±1,13*
--------------------------	-----------	------------

Примечание: *- достоверность различий $P < 0,05$ относительно групп сравнения

К растворимым адгезивным молекулам также относиться sICAM-1, значения которой в крови изучаемых пациентов было достоверно выше чем показателей групп сравнения и составило $129,68 \pm 8,68$ пг/мл. Молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) является членом суперсемейства иммуноглобулинов (Ig) и имеет решающее значение для остановки миграции лейкоцитов из кровеносных сосудов в ткани. ICAM-1 конститутивно присутствует на эндотелиальных клетках, но его экспрессия увеличивается под действием провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО α . sE-Selectin и sICAM-1 часто используются в качестве биомаркеров системной активации эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца. К растворимым молекулам адгезии сосудистых клеток относиться также C-реактивный белок и ИЛ-1-6. Выявленные нами достоверно высокие значения C-реактивного белка и ИЛ-6 в крови у пациентов с острым коронарным синдромом может являться ранним маркером активации воспалительного процесса на эндотелиальных клетках стенок сосудов. Процесс активации эндотелиальных клеток, если его не контролировать, может прогрессировать до эндотелиальной дисфункции. Активация клеток эндотелия I типа (немедленное событие) и активация клеток эндотелия II типа (в течение нескольких часов или дней) обратимы при изъятии активаторов эндотелиальных клеток, в то время как хроническая активация эндотелия (в течение нескольких месяцев) приводит к повреждению эндотелиальных клеток с отслоением клеток эндотелия от нижележащей базальной мембраны и оголением стенки сосуда, что приводит к циркуляции эндотелиальных клеток и высвобождению микрочастиц эндотелиальных клеток, в частности десквамированных эндотелиоцитов. Следовательно, биомаркеры активации эндотелиальных клеток служат потенциальными суррогатными маркерами повреждения сосудов между микроциркуляторным руслом (например, посткапиллярными венулами, мелкими сосудами, мелкими артериями) и макроциркулярным руслом (например, крупными артериями); и связаны между локализованным атеросклерозом и его прогрессированием. Для выявления связи между активацией эндотелиальных клеток и дисфункцией, мы изучили некоторые маркеры дисфункции эндотелия. Как видно из представленных результатов исследования (таблица 2), у пациентов с острым коронарным синдромом наблюдается достоверный рост содержания в крови десквамированных эндотелиоцитов в среднем в 2,3 раза относительно показателей групп сравнения. Эндотелиальные микровезикулы, которые измельчаются из активированного эндотелия в результате отслойки и потери клеток, потенциально используются в качестве эндотелиального активационного биомаркера атеросклероза [19]. Ра-белинк *et al.* [30] предполагают, что циркулирующие уровни эндотелиальных микрочастиц могут служить биомаркером устойчивой активации эндотелия.

Таблица 2

Показатели сыворотки крови у пациентов переносящих острый коронарный синдром

Показатели	Группа сравнения $n \pm 18$	Основная группа $n \pm 52$
Содержание десквамированных эндотелиоцитов $1 \times 10^4/\text{л}$	$2,74 \pm 0,14$	$5,47 \pm 0,41^*$
Аннексин -V нг/мл	$1,64 \pm 0,49$	$3,89 \pm 2,07^*$
Содержание гомоцистеина мкмоль/л	$8,81 \pm 0,74$	$15,67 \pm 1,12^*$

Примечание: *- достоверность различий $P < 0,05$ относительно групп сравнения

В дополнение к этому предложению Березин[36] также отметил, что циркулирующие эндотелиальные микрочастицы являются новым биомаркером сердечно-сосудистых заболеваний. Поверхность микрочастиц эндотелиального происхождения экспрессирует мембранные белки, такие как тканевый фактор, Е-селектин и Р-селектин (маркеры активации эндотелия) [37]. В этом контексте циркулирующие микрочастицы эндотелиального происхождения могут служить маркером активации эндотелия. С другой стороны, поверхность этих микрочастиц также может экспрессировать аннексин V к фосфатидилсерину (отличительный признак апоптотических эндотелиальных клеток), и, таким образом, микрочастицы также могут быть маркером эндотелиальной дисфункции [19,31,32]. В наших исследованиях, мы отметили повышение содержания аннексина V в крови 2,4 раза относительно показателей групп сравнения.

Гомоцистеин является цитотоксичной аминокислотой и его высокое содержание приводит к возникновению гипергомоцистеинемии и, следовательно, токсическому воздействию на клетки эндотелия. В наших исследованиях отмечено повышение уровня гомоцистеина у больных переносящей острой коронарным синдромом в 1,8 раза, относительно показателей группы сравнения. В результате повреждающего действия гомоцистеина нарушение продукции целого ряда регуляторных веществ продуцируемых эндотелием, в частности снижение синтеза оксида азота, и простациклина и повышение образования тромбоксанов. Известно, что гомоцистеин снижает антикоагулянтную активность эндотелия сосудистой стенки, за счет деградации тромбомодулина, снижения экспрессии комплексов антитромбин III-гепарин на поверхности эндотелиальных клеток и значительно снижает активность системы протеина C. Кроме того, гомоцистеин вызывает снижение активации плазминогена, за счет стимуляции активируемого тромбином ингибитора фибринолиза – TAFI (thrombinactivatablefibrinolysisinhibitor). Важно отметить, что гомоцистеин также увеличивает экспрессию гена ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), что подавляет фибринолиз. Следовательно, гомоцистеин является не только маркером дисфункции эндотелия, но также и участвует в системе свертывания крови как маркер тромботических осложнений.

Обсуждение

Биомаркеры активации и дисфункции эндотелия включают гетерогенную группу молекул-кандидатов. Представленные нами данные кратко освещают некоторые клеточные биомаркеры активации и дисфункции эндотелия при остром коронарном синдроме. Основная задача данного исследования — с точки зрения патологии отличить биомаркеры активации эндотелия от биомаркеров дисфункции эндотелия при острой патологии сердечно-сосудистой системы. В контексте атерогенеза поиск биомаркеров активации эндотелия имеет большое значение, поскольку активация эндотелия предшествует и может стимулировать развитие атеросклеротических поражений [19,20]. При атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях провоспалительная активация эндотелия приводит к высвобождению молекул адгезии эндотелия (например, Е-селектина, Р-селектина, ICAM-1 и VCAM-1) [21,22]. Экспрессия этих молекул адгезии индуцируется провоспалительными цитокинами, такими как IL-1 β и фактор некроза опухоли- $\alpha\alpha$ (ФНО- $\alpha\alpha$). Другими индукторами молекул адгезии могут быть белки острой фазы (СРБ), которые вырабатываются печенью в ответ на интерлейкин-6 (ИЛ-6) [23]. Hwang *et al.* [24] исследовали 272 пациента с атеросклерозом сонных артерий, 204 пациента с ишемической болезнью сердца и 316 контрольных субъектов. Они обнаружили, что более высокие уровни Е-селектина и ICAM-1 наблюдались у пациентов с ишемической болезнью сердца и у пациентов с атеросклерозом сонных артерий. Кроме того, уровни Е-селектина значительно коррелировали с холестерином липопротеинов высокой плотности в контрольной группе. Эти результаты указывают на то, что Е-селектин может быть вовлечен в ранние стадии атеросклероза, опосредуя начальное движение лейкоцитов вдоль эндотелия, а уровни циркулирующего ICAM-1 более тесно связаны с активностью атеросклероза его ролью в прочном прикреплении и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов. Поэтому Hwang *et al.* [25,26] предполагают, что растворимый Е-селектин и ICAM-1 могут служить биомаркерами активации эндотелия при атеросклерозе сонных артерий и субклинической ишемической болезни сердца. В популяционном когортном исследовании Tzoulaki *et al.* [25,26,27] сравнили связь между биомаркерами активации эндотелия (например, растворимыми молекулами адгезии, такими как sICAM-1, sVCAM-1 и sЕ-селектин) и прогрессированием периферического атеросклероза. Они обнаружили, что sICAM-1, IL-6 и CRP были значимыми предикторами прогрессирования атеросклероза нижних конечностей. Они предполагают, что ICAM-1, IL-6 и CRP являются молекулярными маркерами, связанными с атеросклерозом и его прогрессированием [28,29]. Стоит отметить, что хотя повышенные уровни циркулирующих ICAM-1 и VCAM-1 считались следствием активации эндотелия, Е-селектин экспрессируется исключительно на активированном эндотелии, поэтому его присутствие в циркулирующей крови принимается как неопровержимое доказательство активации эндотелия [30,31,32]. Провоспалительная активация эндотелиальных клеток может быть важным источником генерации ИЛ-6.

Высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP) эндотелиального происхождения ИЛ-6 в настоящее время рассматривается как надежный клинически полезный биомаркер при оценке фактора риска атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания [33,34]. Кроме того, ИЛ-6 и С-реактивный белок коррелируют с циркулирующими микрочастицами у пациентов с ишемической болезнью сердца [35]. Куи *и др.* [37] проанализировали циркулирующие эндотелиальные микрочастицы у 40 пациентов с инфарктом миокарда, 30 пациентов с нестабильной стенокардией, 20 пациентов со стабильной стенокардией и 20 здоровых людей. Они продемонстрировали, что эндотелиальные микрочастицы были значительно повышены при инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии, а также повышенные уровни эндотелиальных микрочастиц коррелировали с уровнем ИЛ-6 или СРБ. Их результаты указывают на то, что эндотелиальные микрочастицы могут участвовать в развитии тромбоза и усиливать сосудистое воспаление [38]. Эндотелиальные микровезикулы, которые отрываются от активированного эндотелия посредством отсоединения и потери клеток, потенциально используются в качестве биомаркера активации эндотелия при атеросклерозе [39]. Рабелинк *и др.* [40] предполагают, что циркулирующие уровни эндотелиальных микрочастиц могут служить биомаркером устойчивой активации эндотелия. В соответствии с этим предположением Березин также указал, что циркулирующие эндотелиальные микрочастицы являются новым биомаркером сердечно-сосудистого риска [47]. В этом контексте циркулирующие эндотелиальные микрочастицы могут служить маркером активации эндотелия. С другой стороны, поверхность этих микрочастиц может также экспрессировать аннексин V к фосфатидилсерину (отличительный признак апоптотических эндотелиальных клеток), и, таким образом, микрочастицы также могут быть маркером эндотелиальной дисфункции. С точки зрения патологии [41,42], активированные эндотелиальные микрочастицы сопровождаются апоптотическими эндотелиальными микрочастицами, что указывает на прогресс эндотелиальных клеток от раннего легкого нарушения до позднего тяжелого повреждения. Было показано, что гомоцистеин, непротеиногенная аминокислота, полученная из метионина, является сильным предиктором и независимым фактором риска артериальных ишемических событий. Кроме того, сообщалось о связи повышенного гомоцистеина с метаболическим синдромом и диабетом [43]. Вальд *и др.* [44] показали, что сывороточная концентрация аминокислоты гомоцистеина была положительно связана с риском ишемической болезни сердца, тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии, а также инсульта. Имеются убедительные доказательства из метаанализа, что связь между гомоцистеином и сердечно-сосудистыми заболеваниями является причинной [43]. Таким образом, Варнер *и др.* [44] предполагают, что снижение концентрации гомоцистеина на 3 мкмоль/л от текущих уровней снизит риск ишемической болезни сердца на 16%, тромбоза глубоких вен на 25% и инсульта на 24%. Эти результаты указывают на то, что концентрация гомоцистеина в сыворотке, вероятно,

будет действовать как независимый предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [27]. Последующее исследование показало, что повышенные концентрации гомоцистеина значительно снижают антигипертензивный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (эналаприла) у ранее не леченных пациентов с гипертонией [28]. Эти результаты указывают на то, что базовая концентрация гомоцистеина, вероятно, будет предиктором пользы антигипертензивной терапии и критической терапевтической целью [45]. Существует несколько механизмов, посредством которых гомоцистеин приводит к повреждению сосудов, и одним из них является индукция эндотелиальной дисфункции [46]. Повышенный гомоцистеин может способствовать активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и действовать синергически с ангиотензином II, вызывая повреждение сосудистой системы и приводя к ухудшению эндотелиальной функции [28]. Хуан и др. [47] изучали роль гомоцистеинилирования АПФ в эндотелиальной дисфункции коронарных и брыжеечных артерий, полученных от самцов крыс Wistar. Они продемонстрировали, что повышенная локальная/сосудистая продукция гомоцистеина вызывала эндотелиальную дисфункцию. Предложенный механизм, посредством которого повышенные уровни гипергомоцистеинемии снижают эффективность эналаприла, вероятно, является прямым эффектом гипергомоцистеинемии, которая вызывает сосудистую дисфункцию независимо от системы ренин-ангиотензин [48]. При более тесном рассмотрении эти данные дают обоснование гомоцистеина как кандидата на биомаркер эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях. Циркулирующие эндотелиальные клетки отделяются как целые клетки от зрелого эндотелия при патологических состояниях. Отделенные эндотелиальные клетки могут быть получены из обратимо активированных эндотелиальных клеток или необратимо эндотелиального апоптоза или некроза [49,50]. Подобно циркулирующим эндотелиальным клеткам, циркулирующие эндотелиальные микрочастицы отделяются от активированных эндотелиальных клеток или апоптотических эндотелиальных клеток. Соответственно, циркулирующие эндотелиальные микрочастицы становятся новым биомаркером эндотелиальной активации и дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях. Таким образом, повышенное количество апоптотических микрочастиц предсказывает тяжелую эндотелиальную дисфункцию. Было показано, что эндотелиальная дисфункция и последующий атеросклероз основаны на прогрессирующей потере эндотелиальных клеток. Стойкое повреждение эндотелия и апоптоз из-за классических сердечно-сосудистых факторов риска приводят к потере целостности эндотелия. В результате повышается сосудистая проницаемость эндотелия, за которой следует воспалительная миграция и пролиферация сосудистых гладкомышечных клеток, развивается атеросклеротическое поражение. Хотя биомаркеры активации и дисфункции эндотелия играют важную роль в диагностике атеросклероза, некоторые ограничения остаются. Они также могут быть полезны для клиницистов при выявлении факторов высокого

риска, диагностике заболеваний, мониторинге прогноза и предоставлении терапевтического вмешательства .

СПИСОК ССЫЛОК

1. Выявлена значимость исследования биомаркеров (sE-Selectin, sICAM-1, интерлейкин-6, С реактивный белок) у пациентов переносящих острый коронарный синдром в оценке активации эндотелиальных клеток.

2. Отмечено, как маркер дисфункции эндотелиальных клеток исследование содержания десквамированных эндотелиоцитов, аннексин-5 и гомоцистеина в крови у пациентов переносящих острый коронарный синдром

Список литературы

1. Осман Р.; Л'Алье, Польша; Эльгариб, Н.; Тардиф, Дж. К. Критическая оценка С-реактивного белка во всем спектре сердечно-сосудистых заболеваний. *Васк. Управление рисками для здоровья*. 2006 , 2 , 221–237.

2. Сара, JDS; Прасад, М.; Чжан, М.; Леннон, Р.Дж.; Херрманн, Дж.; Лерман, ЛО; Лерман, А. Высокочувствительный С-реактивный белок является независимым маркером аномальной коронарной вазореактивности у пациентов с необструктивной ишемической болезнью сердца. *Являюсь. Харт Дж.* 2017 , 190 , 1–11.

3. Ридкер, премьер-министр; Макфадьен, Дж.Г.; Глинн, Р.Дж.; Брэдвин, Г.; Хасан, А.А.; Рифаи, Н. Сравнение интерлейкина-6, С-реактивного белка и холестерина-липопротеинов с низкой плотностью как биомаркеры остаточного риска в современной версии: вторичный анализ исследования сердечно-сосудистого состояния. *Евро. Харт Дж.* 2020 , 41 , 2952–2961

4. Пасцери, В.; Уиллерсон, Дж. Т.; Да, инопланетянин Прямое провоспалительное действие С-реактивного белка на эндотелиальные клетки человека. *Тираж* 2000 , 102 , 2165–2168.

5. Бизондиал, Р.Дж.; Боехольдт, С.М.; Верджер, М.; Строэс, Е.С.; Кастелеин, Дж. Дж. С-реактивный белок является медиатором сердечно-сосудистых заболеваний. *Евро. Харт Дж.* 2018 , 31 , 2087–2091. [

6. Дуан, Х.О.; Симпсон-Хайдарис, П.Дж. Функциональный анализ элементов ответа интерлейкина 6 (IL-6RE) на промоторе гамма-фибриногена человека: связывание гепатического Stat3 отрицательно коррелирует с трансактивационным потенциалом IL-6RE типа II. *Ж. Биол. хим.* 2013 , 278 , 41270–41281.

7. Тейшейра, Британская Колумбия; Лопес, Алабама; Маседо, RCO; Корреа, CS; Рамис, TP; Рибейро, JL; Рейшак-Оливейра, А. Маркеры чувствительны, функция эндотелия и сердечно-сосудистый риск. *Дж. Васк. Бюстгалтеры*. 2014,13, 108–115.

8. Кояма, К.; Ёнеяма, К.; Митарай, Т.; Ишибаси, Ю.; Такахашаи, Э.; Конгоджи, К.; Харада, Т.; Акаши, Ю.Дж. Связь между воспалительными биомаркерами и тонкой

фиброатромой, обнаруженная с помощью оптической когерентной томографии у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Арх. Мед. наук.* **2015**, *11*, 505–512.

9. Кояма, К.; Ёнеяма, К.; Митарай, Т.; Ишибаси, Ю.; Такахаши, Э.; Конгоджи, К.; Харада, Т.; Акаши, Ю.Дж. Связь между воспалительными биомаркерами и тонкой фиброатромой, обнаруженная с помощью оптической когерентной томографии у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Арх. Мед. наук.* **2015**, *11*, 505–512.

10. Хелд, К.; Белый, НД; Стюарт, РА; Будай, А.; Кэннон, СР; Хохман, Дж. С.; Кениг, В.; Зигбан, А.; Стег, П.Г.; Соффер, Дж.; и др. Воспалительные биомаркеры интерлейкин-6 и С-реактивный белок и исходы при стабильной ишемической болезни сердца: опыт исследования СТАБИЛЬНОСТИ (стабилизация атеросклеротической бляшки с помощью терапии дарапладибом). *Дж. Ам. Сердечный доц.* **2017**, *6*, e005077.

11. Семаан, НВ; Гурбель, Пенсильвания; Андерсон, Дж.Л.; Мюлештайн, Дж.Б.; Карлквист, Дж. Ф.; Хорн, Б.Д.; Серебряный, В.Л. Растворимые VCAM-1 и E-селектин, но не ICAM-1, наблюдаются эндотелиальные повреждения у пациентов с документированной ишемической болезнью сердца. *Кардиология* **2000**, *93*, 7–10.

12. Лейте, Арканзас; Борхес-Канья, М.; Кардосо, Р.; Невес, Дж.С.; Кастро-Феррейра, Р.; Лейте-Морейра, А. Новые биомаркеры для оценки эндотелиальной дисфункции. *Ангиология* **2020**, *71*, 397–410.

13. Хаим, М.; Танн, Д.; Бойко, В.; Решеф, Т.; Голдборт, Ю.; Леор, Дж.; Мекори, Ю.А.; Бехар, С. Растворимая межклеточная адгезионная молекула-1 и долгосрочный риск возникновения коронарных событий у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. Данные исследования профилактики инфаркта безафибратом (VIP). *Дж. Ам. Колл. Кардиол.* **2002**, *39*, 1133–1138.

14. Шумахер А.; Селефлот, И.; Зоммерволл, Л.; Кристенсен, Б.; Оттерстад, Дж. Э.; Арнесен, Х. Повышенные уровни маркеров сосудистого изменения у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Скан. Дж. Клин. Лаб. Расследование.* **2002**, *62*, 59–68.

15. Раллидис, Л.С.; Гика, привет; Золиндаки, МГ; Ксидас, штат Техас; Параволидакис, Кентукки; Велиссариду, АХ. Полезность повышенных уровней растворимой молекулы адгезии сосудистой клетки-1 в прогнозировании внутрибольничного прогноза у пациентов с нестабильной стенокардией. *Являюсь. Дж. Кардиол.* **2003**, *92*, 1195–1197.

16. Джа, ХК; Дивья, А.; Прасад, Дж.; Миттал, А. Циркуляторные маркеры сжатия у мужчин и женщин с ишемической болезнью сердца. *Сердце-Легкие* **2010**, *39*, 296–303.

17. Лян, КВ; Шеу, WH; Ли, WJ; Ли, WL; Фу, КП; Ван, Дж. С. Дифференциальная экспрессия циркулирующих молекул адгезии сосудистых клеток-1 у субъектов с ишемической болезнью сердца и сердечным синдромом Х без известного сахарного диабета. *Биомаркеры* **2017**, *22*, 798–804.

18. Нодзаки, Т.; Сугияма, С.; Кога, Х.; Сугамура, К.; Охба, К.; Мацузава, Ю.; Сумида, Х.; Мацуи, К.; Джинноучи, Х.; Огава, Х. Значимость стратегии множественных биомаркеров, включая эндотелиальную дисфункцию, для улучшения стратегии

рискификации сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким риском ишемической болезни сердца. *Дж. Ам. Колл. Кардиол.* 2009 , 54 , 601–608.

19. Гимбронне М.А., Гарсия-Кардена Г. Дисфункция эндотелиальных клеток и патобиология атеросклероза. Повторное исследование тиража. 2016; 118: 620–636.

20. Базеле Б., Сонво., Баату С., Аэртс А. Патологические эффекты ионизирующего излучения: Активация и дисфункция эндотелия. Клеточные и молекулярные науки о жизни. 2019; 76: 699–728.

21. Дидвания, С. Механизмы эндотелиальной дисфункции в метаболический синдром. *Curr. Диаб. Rep.* 2003; 3, 289–292.

Янус А., Шахидевич-Крупска Е., Мазур Г., Дороско А. Инсулин

22. Резистентность и эндотелиальная дисфункция являются общей терапевтической мишенью при кардиометаболических расстройствах. Медиаторы воспаления. 2016; 2016: 3634948.

23. Хейден МИСТЕР. Эндотелиальных активация и дисфункция Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и коронавирусная болезнь 2019. Журнал международных медицинских исследований. 2020; 48: 030006052093974.

24. Котран Р.С., Побер Дж.С. Активация эндотелия. В Симионеску Н., Симионеску М. (ред.) Эндотелиальная биология в здоровье и болезнях (стр. 335–347). Пленум Пресс: Нью-Йорк и Лондон. 1988.