

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭНДОКАНА И ЭНДОГЛИНА КАК МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ЗАХАРЬЯН ЕЛЕНА АРКАДЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-7384-9705, Scopus ID: 57216831737, SPIN-код: 6221-9905, канд. мед. наук, доцент, кафедра внутренней медицины №1, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295006, Россия, Республика Крым, город Симферополь, бульвар Ленина, дом 5/7, тел.: +79787879353, e-mail: locren@yandex.ru

АГЕЕВА ЕЛИЗАВЕТА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-3770-2965, Scopus ID: 39361073400, SPIN-код: 9958-7298, докт. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой биологии медицинской, институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295006, Россия, Республика Крым, город Симферополь, бульвар Ленина, дом 5/7, e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

ШРАМКО ЮЛИАНА ИВАНОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4946-7317, SPIN-код: 5040-6016, канд. биол. наук, доцент кафедры общей и клинической патофизиологии, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295006, Россия, Республика Крым, город Симферополь, бульвар Ленина, дом 5/7, тел.: +79787529673, e-mail: shramko_6767@mail.ru

МАЛЫЙ КОНСТАНТИН ДМИТРИЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-6591-2719, SPIN-код: 9812-4544, канд. мед. наук, доцент, кафедра биохимии, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295006, Россия, Республика Крым, город Симферополь, бульвар Ленина, дом 5/7, e-mail: kdmalykd@gmail.com

САРАНАЕВА ЭЛЬВИНА ШЕВКЕТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5362-2327, студент, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295006, Россия, Республика Крым, город Симферополь, бульвар Ленина, дом 5/7, e-mail: miss.elvinasaranaeva@gmail.com

МИТРОНИНА АНЖЕЛИКА ЕВГЕНЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-5022-9079, студент, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295006, Россия, Республика Крым, город Симферополь, бульвар Ленина, дом 5/7, тел.: +79781330734, e-mail: mitronina1998@gmail.com

ИБРАГИМОВА РЕГИНА ЭНВЕРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-0734-9400, SPIN-код: 7718-5222, студент, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295006, Россия, Республика Крым, город Симферополь, бульвар Ленина, дом 5/7, тел.: +79787710984, e-mail: irregina.2000@mail.ru

ГУРТОВАЯ АННА КОНСТАНТИНОВНА, ORCID ID: 0000-0001-8633-1166, лаборант Центра коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295006, Россия, Республика Крым, город Симферополь, бульвар Ленина, дом 5/7, e-mail: gurtovayanna@mail.ru

Реферат. Введение. Эндотелиальная дисфункция является ключевым звеном атеросклеротического процесса, в связи с чем изучение специфических маркеров ЭД может предоставить новые возможности по развитию терапевтических стратегий ее коррекции. **Целью работы** было изучение роли новых биомаркеров эндотелиальной дисфункции эндокана и эндоглина в ранней диагностике и определении прогноза кардиоваскулярной патологии. **Материалы и методы.** Проведен обзор опубликованных актуальных исследований, посвященных роли эндокана и эндоглина в ранней диагностике и определении прогноза кардиоваскулярной патологии в научных электронных библиографических базах данных PubMed и Social Sciences Citation Index. **Результаты и их обсуждение.** В результате проведенного метаанализа показана диагностическая и прогностическая значимость эндоглина и эндокана при патологии сердечно-сосудистой системы. **Заключение.** Изучив публикации ведущих научных изданий, можно утверждать, что эндотелий играет важную роль как в качестве пускового механизма, так и катализатора при ряде сердечно-сосудистых заболеваний. Представленные в обзоре данные свидетельствуют о важной роли новых биомаркеров эндотелиальной дисфункции, таких как эндокан и эндоглин, в ранней диагностике и определении прогноза кардиоваскулярной патологии. Дальнейшее изучение вариантов их интерпретации может играть решающую роль для разработки новых лечебно-диагностических стратегий.

Ключевые слова: эндокан, эндоглин, биомаркеры, эндотелиальная дисфункция.

Для ссылки: Захарьян Е.А., Агеева Е.С., Шрамко Ю.И., и др. Диагностическая значимость эндокана и эндоглина как маркеров эндотелиальной дисфункции при патологии сердечно-сосудистой системы. Вестник современной клинической медицины. 2023; Т.16(1): 89-94. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(1).89-94.

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ENDOCAN AND ENDOGLIN AS MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE PATHOLOGY OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

ZAKHARYAN ELENA A., ORCID ID: 0000-0002-7384-9705, Scopus ID: 57216831737, SPIN-code: 6221-9905, C. Med. Sci., Associate professor, Department of Internal Medicine №1, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University, 295006, Russia, Crimea, Simferopol, Lenina blvd. 5/7, tel. +79787879353, e-mail: locren@yandex.ru

AGEEVA ELIZABETH S., ORCID ID: 0000-0003-3770-2965, Scopus ID: 39361073400, SPIN code: 9958-7298, D. Med. Sci., Associate Professor, Head of Medical Biology Department, Medical Academy named after

S.I. Georgievsky, Crimean Federal University, 295006, Russia, Crimea, Simferopol, Lenina blvd. 5/7, e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

SHRAMKO YULIANA I., ORCID ID: 00-0003-4946-7317, SPIN-code: 5040-6016, C.Biological Sci., Associate Professor of General and Clinical Pathophysiology Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University, 295006, Russia, Crimea, Simferopol, Lenina blvd. 5/7, tel. +79787529673, e-mail: shramko_6767@mail.ru

MALY KONSTANTIN D., ORCID ID: 0000-0002-6591-2719, SPIN-code: 9812-4544, C. Med. Sci., Associate Professor, Department of Biochemistry, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University, 295006, Russia, Crimea, Simferopol, Lenin Blvd, 5/7, e-mail: kdmalykd@gmail.com

SARANAIEVA ELVINA S., ORCID ID: 0000-0002-5362-2327, student, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University, 295006, Russia, Crimea, Simferopol, Lenina blvd, e-mail: miss.elvinasaranaeva@gmail.com

MITRONINA ANZHELIKA E., ORCID ID: 0000-0002-5022-9079, student, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University, 295006, Russia, Crimea, Simferopol, Lenina blvd. +79781330734, e-mail: mitronina1998@gmail.com

IBRAGIMOVA REGINA E., ORCID ID: 0000-0003-0734-9400, SPIN-code: 7718-5222, student, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University, 295006, Russia, Crimea, Simferopol, Lenin Blvd. 5/7, tel. +79787710984, e-mail: irregina.2000@mail.ru

GURTOVA ANNA K., ORCID ID: 0000-0001-8633-1166, laboratory assistant of Center of Collective Use of Scientific Equipment «Molecular Biology», Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University, 295006, Russia, Crimea, Simferopol, Lenin Blvd, 5/7, e-mail: gurtovayanna@mail.ru

Abstract. Introduction. Endothelial dysfunction is a key link in the atherosclerotic process and therefore the study of specific markers may provide new opportunities for the development of therapeutic strategies for its correction.

Aim of this work was to study the role of new biomarkers of endothelial dysfunction (endocan and endoglin) in early detection and prognosis of cardiovascular pathology. **Material and methods.** Meta-analysis of the literature sources in the scientific electronic bibliographic databases PubMed and Social Sciences Citation Index was carried out. **Results and discussion.** The meta-analysis demonstrated diagnostic and prognostic significance of endoglin and endocan in pathology of the cardiovascular system. **Conclusion.** Having reviewed the publications of leading scientific journals, it is clear that endothelium plays an important role both as a trigger and a catalyst in many cardiovascular diseases. The data presented in this review demonstrates the important role of new biomarkers of endothelial dysfunction, such as endocan and endoglin, in early diagnosis and determining the prognosis of cardiovascular pathology. Further exploration of options for their interpretation may be crucial for developing new therapeutic and diagnostic strategies.

Key words: endocan, endoglin, biomarkers, endothelial dysfunction.

For reference: Zakharyan EA, Ageeva ES, Shramko JI, et al. Diagnostic significance of endocan and endoglin as markers of endothelial dysfunction in the pathology of the cardiovascular system. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(1): 89-94. **DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(1).89-94.

Введение. Эндотелиальные клетки, или эндотелиоциты (ЭЦ), выполняют ряд многообразных функций, включая регуляцию сосудистого гомеостаза, модуляцию тонуса сосудов, поддержание реологии крови, регуляцию воспаления и иммунного ответа, а также неоваскуляризацию. Повреждение эндотелия представляет собой сложное патофизиологическое событие, которое включает в себя как повышенную активацию эндотелиальных клеток, так и развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД). Активация эндотелия определяется как провоспалительное и прокоагулянтное состояние ЭЦ, характеризующееся экспрессией молекул адгезии на клеточной поверхности, необходимых для привлечения и прикрепления воспалительных клеток [1]. Активация эндотелия индуцируется цитокинами, секретируемыми тканями и органами при воспалительных состояниях. Различные патологические состояния, включая гипергликемию, гиперлипидемию, гипертонию и стресс, а также старение и воздействие специфических лекарственных средств, могут влиять на функцию эндотелия, нарушая молекулярные механизмы, регулирующие биодоступность NO [2]. Поэтому традиционные методы лечения, направленные на улучшение чувствительности к инсулину, контроля гликемии, липидного профиля и артериального давления, способны улучшать эндотелиальную функцию. Более того,

эпигенетические механизмы, такие как ацетилирование/деацетилирование гистонов и изменения в микроРНК, также способствуют сосудистому гомеостазу [3]. В этой обзорной статье будут рассмотрены новые биомаркеры ЭД эндоглин и эндокан и их роль при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Цель: изучение роли новых биомаркеров эндотелиальной дисфункции эндокана и эндоглина в ранней диагностике и определении прогноза кардиоваскулярной патологии.

Материалы и методы: Проведен обзор опубликованных актуальных исследований, посвященных роли эндокана и эндоглина в ранней диагностике и определении прогноза кардиоваскулярной патологии в научных электронных библиографических базах данных PubMed и Social Sciences Citation Index.

Результаты и их обсуждение. Эндокан, также известный как специфичная для эндотелиальных клеток молекула-1 (ESM-1), – это растворимый протеогликан 50 кДа, состоящий из 165 аминокислот и одной цепи сульфата дерматана, ковалентно связанной с остатком серина в положении 137 сульфата дерматана и полученный из эндотелия сосудов [4,5]. ESM-1 синтезируется и секретируется активированными ЭЦ [6,7]. Первоначально считалось, что эндокан ограничен тканью легких, однако позже он был обнаружен в культивируемых эндоте-

лиальных клетках кожи, жировой ткани, легочных и коронарных артериях. Выработка самого эндокана регулируется провоспалительными цитокинами, например, такими, как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), а также проангиогенными факторами: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста фибробластов-2 (FGF-2) [8,9,10,11]. ФНО- α и интерлейкин 1b (IL-1b) индуцируют экспрессию эндокана *in vitro* [12], в то время как гамма-интерферон ингибирует ее [13]. Отмечено, что активированные нейтрофилы секретируют катепсин G, который способен расщеплять эндокан. [14].

Показано, что ESM-1 активирует молекулы клеточной адгезии, такие как VCAM-1, ICAM-1, антиген 1, связанный с функцией лимфоцитов (LFA-1) и E-селектин [15]. Эти молекулы обеспечивают необходимый субстрат для рекрутирования, адгезии и миграции лейкоцитов через активированный эндотелий и впоследствии индуцируют ЭД [3]. Кроме того, активированные эндоканом молекулы адгезии могут секретировать мощные хемокины, такие как IL-8 и хемотаксический белок моноцитов-1, необходимый для воспалительной реакции и прогрессирования атеросклероза [5]. Также эндокан играет роль в модуляции миграции лимфоцитов из крови в ткани. Он связывается с LFA-1 на их поверхности и блокирует взаимодействие между данным антигеном и молекулой межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) [16, 17]. Концентрация эндокана в сыворотке крови человека определяется с помощью коммерчески доступных наборов для иммуноферментного анализа «сэндвич»-методом с высокой чувствительностью и специфичностью [7, 9]. Эндокан играет важную роль в физиологическом и патологическом неоваскулогенезе, а также в регуляции процессов клеточной адгезии, воспалительных реакциях, прогрессировании роста опухоли и ремоделировании стенки артерий. В последние годы доказана высокая прогностическая ценность ESM-1 при различных патологических состояниях, таких как онкологические заболевания, сепсис, воспалительные заболевания, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая болезнь почек и отторжение трансплантата. Таким образом, ESM-1 может быть индикатором ЭД при эндотелий-зависимых патологиях [16].

Известно, что эндокан стимулирует эндотелиальные клетки к выработке воспалительных цитокинов за счет повышения проницаемости сосудов и миграции лейкоцитов, что играет ключевую роль в патогенезе различных фаз атеросклероза [16,17]. Первым этапом воспаления сосудов, приводящим к атерогенезу, является адгезия, которая включает в себя скатывание, связывание, прилипание и миграцию лейкоцитов через эндотелий [18]. Рекрутирование и накопление лейкоцитов в эндотелии происходит за счет усиления регуляции молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1. Эндокан стимулирует пролиферацию, миграцию гладкомышечных клеток сосудов и может способствовать образованию неинтимы (фиброзной оболочки) при атеросклерозе [19].

Воспалительные цитокины вырабатываются воспалительными и эндотелиальными клетками и тесно связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Сосудистые эндотелиальные клетки при воспалении синтезируют повышенное количество эндокана. Tianming Zhao, et al. (2018) выявили тесную взаимосвязь между уровнями эндокана в сыворотке крови, тяжестью и прогнозом сердечно-сосудистых заболеваний [16]. Воспаление играет ключевую роль в патофизиологии ИБС. Уровни эндокана в плазме крови показали положительную корреляцию с уровнями С-реактивного белка (СРБ) и соотношением нейтрофилов и лимфоцитов [20, 21]. Tolga Cimen и соавторы продемонстрировали независимую корреляцию уровня эндокана с наличием и тяжестью ИБС и выраженностью стенозов коронарных артерий [22]. При этом уровень сывороточного эндокана у пациентов с АГ и ИБС был достоверно выше, чем у пациентов только с АГ [16].

Известно, что ангиогенез инициируется единственной ведущей эндотелиальной клеткой, которая способна экспрессировать эндокан [16]. Ишемия способна стимулировать процессы ангиогенеза, а также развитие коллатеральных сосудов [22]. Доказана значительная положительная корреляционная связь между уровнями эндокана в сыворотке крови и уровнями VCAM-1 и их повышением у пациентов с хорошо развитыми коронарными коллатеральными. Следовательно, эндокан сыворотки является независимым предиктором хорошего коллатерального кровообращения. Однако, существует значительная неоднородность в степени развития коллатералей у пациентов с ИБС. В этот сложный процесс вовлечены такие клинические параметры, как длительность ишемии сердца, воспаление и др. [22, 23]. У пациентов с острым коронарным синдромом [24] и острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в сыворотке крови были обнаружены высокие уровни ESM-1 и липопротеин ассоциированной фосфолипаза 2 (Lp-PLA2), которые являются провоспалительными факторами и опосредуют образование атеросклеротических бляшек [23, 25]. Интересно, что кардиохирургические вмешательства, в частности, аортокоронарное шунтирование, активируют системную воспалительную реакцию, которая характеризуется повышенным уровнем цитокинов, таких как интерлейкины и ФНО- α . Эти воспалительные цитокины могут индуцировать повышенную регуляцию РНК-мессенджера эндокана, что, в свою очередь, приводит к массивному высвобождению молекулы из эндотелия [14]. Также высокие уровни эндокана были обнаружены при таких заболеваниях, как АГ, коронарный синдром X, феномен замедленного коронарного кровотока (коронарный синдром Y), сахарный диабет, злокачественные новообразования, острое нарушение мозгового кровообращения, болезнь Бехчета и другой патологии, в основе патофизиологических процессов которой лежит ЭД. Терапевтический ангиогенез/артериогенез является новой стратегией реваскуляризации ишемизированной ткани миокарда путем формирования «естественных обход-

ных путей» – коллатеральных сосудов. Эндокан может явиться молекулой-мишенью для индукции неоваскулогенеза, что является перспективной терапевтической стратегией при различной патологии сердечно-сосудистой системы [26].

Мембранный эндоглин (Eng, CD105) – трансмембранный гликопротеин 180 кДа, состоящий из 658 аминокислотных остатков, который является со-рецептором лигандов суперсемейства трансформирующего фактора роста β (TGF β) [27]. Были описаны две изоформы эндоглина: эндоглин длинной формы – L-эндоглин, и эндоглин короткой формы – S-эндоглин (S-Eng), которые отличаются друг от друга длиной их цитоплазматических хвостов и уровнями фосфорилирования. Эндоглин длинной формы является преобладающей изоформой, образованной двумя мономерами по 90 кДа, которые связаны друг с другом дисульфидными связями. При этом S-эндоглин имеет внутриклеточный домен, который на 33 остатка короче, чем L-эндоглин. Eng экспрессируется зрелыми эндотелиальными клетками, гладкомышечными клетками сосудов, фибробластами в периваскулярной строме артерий, звездчатыми клетками печени, активированными моноцитами и макрофагами. Однако преобладание экспрессии эндоглина отмечается именно в клетках сосудистого русла [28].

Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) – многофункциональный цитокин, который регулирует выработку внеклеточного матрикса, рост эндотелиальных клеток, дифференцировку, миграцию, ангиогенез и старение. TGF- β проявляет свою биологическую активность путем связывания со специфическими рецепторами Eng, а именно рецепторами I и II типов и вспомогательным рецептором. Как L-эндоглин, так и S-эндоглин обладают способностью модулировать различные сигнальные пути TGF- β , регулируя баланс между про- и антиангиогенными реакциями: L-эндоглин играет проангиогенную, а S-эндоглин – антиангиогенную роль [29].

Ген эндоглина в эндотелиальных клетках сосудов регулирует пути PI3K-Akt, Wnt, TNF- α и клеточного метаболизма посредством активации пути SMAD [13]. Экспрессия Eng, по-видимому, ингибирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток: было показано, что она индуцирует старение эндотелиальных клеток по пути Eng/ALK5/SMAD2/3 [30]. Eng увеличивает уровни белка SMAD2, статус фосфорилирования и стабильность, что приводит к увеличению экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) как в отсутствие, так и в присутствии экзогенного TGF- β 1 в эндотелиальных клетках. Установлено, что Eng является важным компонентом комплекса активации eNOS за счет его стабилизации, что может указывать на решающую роль Eng в регуляции местного сосудистого тонуса [31].

Изменения экспрессии, функции и количества эндоглина, помимо заболеваний сердечно-сосудистой системы, связаны с такими патологическими

состояниями, как наследственная геморрагическая телеангиэктазия, онкологические заболевания, фиброз, в основе которых лежат ЭД и воспаление [32]. Снижение экспрессии S-Eng приводит к повышению проницаемости эндотелия и нарушению его барьерной функции, что является основой ЭД, а также к снижению трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, вызванной воспалением [33]. Эндоглин, NO и VEGF имеют проангиогенную активность, находясь в постоянном равновесии, поскольку их уровни взаимно регулируются, а механизмы их действия взаимосвязаны. Однако Eng может функционировать как защитный фактор эндотелиального апоптоза, поскольку ингибирование эндоглина усиливает гипоксию и эндотелиальный апоптоз, индуцированный TGF- β . Следовательно экспрессия эндоглина увеличивается после гипоксии, и эндоглин, очевидно, необходим для модуляции ангиогенеза в ответ на гипоксическую среду [29].

Eng локализуется в очагах фиброза, регулируя миграцию клеток, по крайней мере частично, благодаря своей способности связывать зиксин, белок, который концентрируется в этих зонах и вдоль актинового цитоскелета. Более того, присутствие Eng способствует изменению локализации связанного с зиксином белка 1 (ZRP-1) от фокальных спаек к актиновым фибриллярным структурам, который участвует в изменении формы актинового цитоскелета. Следовательно, снижение или повышение уровня Eng может привести к изменениям в морфологии и подвижности клеток [34]. Из-за цитоплазматической локализации зиксина и ZRP-1 внутриклеточный домен эндоглина выступает в качестве ключевого модулятора организации цитоскелета и миграции клеток.

Экспрессия плазменного эндоглина повышена при атеросклеротических поражениях сосудов и воспалительных заболеваниях и, как следствие, связана с инфильтрацией воспалительных клеток. Усиление регуляции эндоглина происходит во время ангиогенеза и модуляции миграции TGF- β . Эндотелиальные клетки, в которых отсутствует эндоглин, не способны к нормальному росту, поскольку для активации эндотелиальных клеток необходима передача сигналов TGF- β через гетеродимерный рецептор (ALK-1/ALK-5) [35]. Гиперхолестеринемия приводит к развитию сосудистой и эндотелиальной дисфункции со снижением экспрессии Eng/eNOS/pSMAD2/3 и снижением продукции оксида азота (NO), индукции воспаления и повышению уровня sEng в плазме. Эти результаты показывают, что снижение экспрессии Eng связано с изменением продукции NO и функции сосудов еще до образования атеросклеротических поражений [36]. Прогрессирование атерогенеза (увеличение размеров атеросклеротических поражений) сопровождается снижением экспрессии Eng в аорте и повышением уровня S-Eng в крови. Таким образом, снижение экспрессии sEng и повышение уровня S-Eng являются признаками развития атерогенеза [37].

Отмечено, что экспрессия L-эндоглина и S-эндоглина повышена в атеросклеротических бляш-

ках, несмотря на их противоположную роль. У пациентов с острым инфарктом миокарда повышение уровня sEng может происходить из-за наличия нестабильных атеросклеротических бляшек, склонных к разрыву и образованию тромбов [38]. У пациентов с атеросклерозом и ИБС наблюдалось снижение активного TGF- β из-за образования комплексов с SENG, который ингибирует связывание и передачу сигналов к эндотелиальным клеткам [39]. Предположительно, SENG является внутренним ингибитором активного TGF- β в системном кровообращении [35]. Считается, что TGF- β оказывает противовоспалительное действие, ингибируя пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов и макрофагов *in vivo*. Повышенный уровень циркулирующего S-эндоглина приводит к снижению действия TGF- β , что приводит к усилению атерогенных реакций [40]. Выявлена корреляция между уровнями растворимого эндоглина и биомаркерами воспаления, включая MCP-1 (CCL2 цитокин) и СРБ, что позволяет предположить, что растворимый эндоглин отражает воспалительный статус эндотелия [41]. sEng показал положительную линейную корреляцию с толщиной интима-медиа сонных артерий, именно поэтому он может быть интересным биомаркером субклинического атеросклероза данного сосудистого русла [42]. Так же уровни sEng коррелируют с уровнем систолического артериального давления, выраженностью гипертрофии левого желудочка и дисфункции эндотелия, играя существенную роль в патогенезе артериальной гипертензии, протеинурии, HELLP-синдрома и легочной гипертензии [43]. sEng способен ингибировать синтез коллагена в фибробластах сердца человека, тем самым предотвращая его фиброз. Было доказано, что при дефиците эндоглина нарушается образование сосудистых коллатералей и наоборот, при увеличении его экспрессии происходит стимулирование ангиогенеза [44]. Однако в исследовании пациентов со стентированием коронарных артерий не обнаружено значимой связи между sEng и последующей реваскуляризацией. Предположительно, выбор типа стента (голометаллических либо выделяющих лекарственные средства) в том числе мог повлиять на результаты исследования.

Заключение. Широко известно, что эндотелий играет важную роль как в качестве пускового механизма, так и катализатора при ряде заболеваний. Представленные в обзоре данные свидетельствуют о важной роли новых биомаркеров эндотелиальной дисфункции в ранней диагностике и определении прогноза кардиоваскулярной патологии. Дальнейшее изучение вариантов их интерпретации может играть решающую роль для разработки новых лечебно-диагностических стратегий.

Источники финансирования: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053/>. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Xu S et al Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacol Reviews*. 2021; 73(3): 924-967. DOI: 10.1124/pharmrev.120.000096
- Incalza MA et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascular pharmacology*. 2018; 100: 1-19. DOI: 10.1016/j.vph.2017.05.005
- Cuzziol CI et al. MicroRNAs as regulators of VEGFA and NFE2L2 in cancer. *Gene*. 2020; 759: 144994. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144994
- Gok M et al. Endocan levels and coronary collateral circulation in stable angina pectoris: a pilot study. *Angiology*. 2018; 69 (1): 43-48. DOI: 10.1177/0003319717703835
- Qiu C-R et al. Serum Endothelial Cell-Specific Molecule 1 (Endocan) Levels in Patients with Acute Myocardial Infarction and Its Clinical Significance. *Angiology*. 2016; 68(4): 354-359. DOI: 10.1177/0003319716651349
- Abdurakhmanov ZM, Umarov BY, Abdurakhmanov MM. Novel Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021; 17(4):612-618. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-08-08
- Chen J et al. Endocan: a key player of cardiovascular disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021; 8: 2079. DOI: 10.3389/fcvm.2021.798699
- Lugo-Gavidia LM et al. Role of microparticles in cardiovascular disease: implications for endothelial dysfunction, thrombosis, and inflammation. *Hypertension*. 2021; 77 (6): 1825-1844. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16975
- Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004; 15(8): 1983-1992. DOI: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA
- Gao Y, Galis ZS. Exploring the role of endothelial cell resilience in cardiovascular health and disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2021; 41(1):179-185. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314346
- Iglesias MJ et al. Identification of endothelial proteins in plasma associated with cardiovascular risk factors. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2021; 41(12): 2990-3004. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.316779
- Vicen M et al. Membrane and soluble endoglin role in cardiovascular and metabolic disorders related to metabolic syndrome. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021; T. 78(6): 2405-2418. DOI: 10.1007/s00018-020-03701-w
- Emet S et al. Endocan: a novel biomarker associated with well-developed coronary collateral circulation in patients with stable angina and chronic total occlusion. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2017; 43(1): 60-67. DOI: 10.1007/s11239-016-1424-630
- Madhivathanan PR et al. Perioperative kinetics of endocan in patients undergoing cardiac surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Cytokine*. 2016; 83:8-12.
- Leite AR et al. Novel biomarkers for evaluation of endothelial dysfunction. *Angiology*. 2020; 71(5):397-410. DOI: 10.1177/0003319720903586
- Zhao T et al. The higher serum endocan levels may be a risk factor for the onset of cardiovascular disease: a

- meta-analysis. *Medicine*. 2018; 97: 49. DOI: 10.1097/MD.00000000000013407
17. Balta S. Endothelial dysfunction and inflammatory markers of vascular disease. *Current Vascular Pharmacology*. 2021; 19(3): 243-249. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16975
 18. Poredos P, Poredos AV, Gregoric I. Endothelial dysfunction and its clinical implications. *Angiology*. 2021;72(7):604-615. DOI: 10.1177/0003319720987752
 19. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2022; 23(2):73. DOI: 10.31083/j.rcm2302073
 20. Medina-Leyte DJ et al. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: potential biomarkers and promising therapeutical approaches. *International journal of molecular sciences*. 2021; 22(8): 3850. DOI: 10.3390/ijms22083850
 21. Bessa J et al. Endocan: A novel biomarker for risk stratification, prognosis and therapeutic monitoring in human cardiovascular and renal diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2020; 509: 310-335. DOI: 10.1016/j.cca.2020.07.041
 22. Çimen T et al. Human endothelial cell-specific molecule-1 (endocan) and coronary artery disease and microvascular angina. *Angiology*. 2016; 67(9):846-853. DOI: 10.1177/0003319715625827
 23. Cimen T et al. Endocan and non-dipping circadian pattern in newly diagnosed essential hypertension. *Korean Circulation Journal*. 2016; 46 (6): 827-833. DOI: 10.1177/0003319715625827
 24. Balta S, Balta I, Mikhailidis DP. Endocan. A new marker of endothelial function. *Current Opinion in Cardiology*. 2021; 36(4): 462-468. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000867
 25. Turgunova L et al. Association of biomarker level with cardiovascular events: results of a 4-year follow-up study. *Cardiology Research and Practice*. 2020; 2020:8020674. DOI: 10.1155/2020/8020674. Collection 2020
 26. Gök M et al. The relationship between serum endocan levels and the presence/severity of isolated coronary artery ectasia. *Cardiovascular endocrinology and metabolism*. 2018; 7(2): 42-46. DOI: 10.1097/XCE.0000000000000143
 27. López-Novoa JM, Bernabeu C. The physiological role of endoglin in the cardiovascular system. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2010; 299(4):H959-H974. DOI: 10.1152/ajpheart.01251.2009
 28. Ten Dijke P, Goumans MJ, Pardali E. Endoglin in angiogenesis and vascular diseases. *Angiogenesis*. 2008; 11(1): 79-89
 29. Schoonderwoerd MJA, Goumans MJTH, Hawinkels LJAC. Endoglin: Beyond the endothelium. *Biomolecules*. 2020;10(2):289. DOI: 10.3390/biom1002028931
 30. Wei P et al. The Relationship Between the Level of Serum ESM-1 and Lp-PLA2 in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clinical and Translational Science*. 2021; 14(1): 179-183. DOI: 10.1111/cts.12838
 31. Li DY et al. Defective angiogenesis in mice lacking endoglin. *Science*. 1999; 284.(5419): 1534-1537. DOI: 10.1126/science.284.5419.153
 32. Wang X et al. Serum endocan levels are correlated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with hypertension. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2015; 19(3):124-127. DOI: 10.1089/gtmb.2014.0274
 33. Westergren HU et al. Insulin resistance, endothelial function, angiogenic factors and clinical outcome in non-diabetic patients with chest pain without myocardial perfusion defects. *Cardiovascular diabetology*. 2016; 15(1):1-12. DOI: 10.1186/s12933-016-0353-1
 34. Nachtigal P et al. The role of endoglin in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012; 224(1): 4-11. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.001
 35. Ikemoto T et al. Plasma endoglin as a marker to predict cardiovascular events in patients with chronic coronary artery diseases. *Heart and vessels*. 2012; 27(4): 344-351. DOI: 10.1007/s00380-011-0163-z
 36. Januszek R et al. Soluble endoglin as a prognostic factor of the claudication distance improvement in patients with peripheral artery disease undergoing supervised treadmill training program. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2017; 11(9): 553-564. DOI: 10.1016/j.jash.2017.06.009
 37. Núñez-Gómez E et al. The role of endoglin in post-ischemic revascularization. *Angiogenesis*. 2017; 20(1): 1-24. DOI: 10.1007/s10456-016-9535-4
 38. Lindblom J, Mohan C, Parodis I. Diagnostic, predictive and prognostic biomarkers in systemic lupus erythematosus: current insights. *Current Opinion in Rheumatology*. 2022; 34(2): 139-149. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000862
 39. Garzon-Martinez M et al. Association of Alk1 and endoglin polymorphisms with cardiovascular damage. *Scientific reports*. 2020; 10(1): 1-11. DOI: 10.1038/s41598-020-66238-9
 40. Chen H et al. Negative correlation between endoglin levels and coronary atherosclerosis. *Lipids in Health and Disease*. 2021; 20(1):1-10. DOI: 10.1186/s12944-021-01545-2
 41. Iwańczyk S et al. Endocan expression correlated with total volume of coronary artery dilation in patients with coronary artery ectasia. *Advances in Interventional Cardiology/ Postępy w Kardiologii Interwencyjnej*. 2020; 16(3):294-299. DOI: 10.5114/aic.2020.99264
 42. Zhang Q et al. Endoglin deficiency impairs VEGFR2 but not FGFR1 or TIE2 activation and alters VEGF-mediated cellular responses in human primary endothelial cells. *Translational Research*. 2021; 235:129-143. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.04.005
 43. Li Q et al. Combination of endoglin and ASCVD risk assessment improves carotid subclinical atherosclerosis recognition. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2020; 27(4): 331-341. DOI: 10.5551/jat.50898
 44. Víšek J et al. Monitoring of up to 15 years effects of lipoprotein apheresis on lipids, biomarkers of inflammation, and soluble endoglin in familial hypercholesterolemia patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021; 16(1): 1-12. DOI: 10.1186/s13023-021-01749-w