Эндотелиальная дисфункция как ранний предиктор атеросклероза

А. В. Пизов, к.б.н., доцент¹
Н. А. Пизов, аспирант кафедры²
О. А. Скачкова, аспирант кафедры²
Н. В. Пизова, д.м.н., проф. кафедры²

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет имени К. Д. Ушинского», г. Ярославль

²Кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль

Endothelial dysfunction as early predictor of atherosclerosis

A. V. Pizov, N. A. Pizov, O. A. Skachkova, N. V. Pizova

Yaroslavl State Pedagogical University n.a. K. D. Ushinsky, Yaroslavl State Medical University; Yaroslavl, Russia

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания в России лидируют в структуре общей смертности населения. Атеросклероз считается прогрессирующим воспалительным системным заболеванием. Подробно описана роль эндотелия в развитии атеросклеротического процесса. Показаны основные функции эндотелиоцитов в норме и при различных патологических состояниях. Представлены основные маркеры эндотелиальной дисфункции. Выделены локальные и системные факторы риска атеросклероза. Представлены данные о развитии атеросклеротического процесса во времени, факторах риска. Приведены собственные данные о частоте встречаемости атеросклеротических изменений в магистральных сосудах головы у лиц молодого возраста (до 45 лет) по результатам ультразвукового дуплексного сканирования при профессиональных осмотрах. Описаны основные направления коррекции эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: атеросклероз, эндотелиальная функция и дисфункция, биомаркеры.

Summary

Cardiovascular diseases in Russia are leading in the structure of total mortality. Atherosclerosis is considered a progressive inflammatory systemic disease. The role of endothelium in the development of the atherosclerotic process is described in detail. The main functions of endotheliocytes are normal and in various pathological conditions. The main markers of endothelial dysfunction are presented. Data on the development of the atherosclerotic process in time, risk factors are presented. Local and systemic risk factors for atherosclerosis are highlighted. Own data on the frequency of occurrence of atherosclerotic changes in the main vessels of the head in young people (up to 45 years) based on the results of ultrasonic duplex scanning during professional examinations are presented. The main directions of correction of endothelial dysfunction are described.

Key words: atherosclerosis, endothelial function and dysfunction, biomarkers.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в России лидируют в структуре общей смертности населения (56,7%) в основном за счет потерь в трудоспособном возрасте [1]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности среди населения разных стран [2]. Атеросклероз считается прогрессирующим воспалительным системным заболеванием, поражающим главным образом стенку крупных и средних артерий, таких как аорта, сонная артерия и коронарные артерии [3, 4], особенно в области бифуркации [5]. Хотя клинически значимые поражения становятся очевидными у взрослых людей среднего возраста, было продемонстрировано, что отложение жировых полосок начинается в раннем детстве [6]. Ишемическая

болезнь сердца (ИБС) (51%) и инсульт (27%) занимают ведущее место, морфологической основой которых является атеросклероз [7]. Частота ОНМК среди лиц молодого возраста высока (18–32% всех лиц с ОНМК) и сопоставима в разных странах [8]. Причины инсультов у молодых лиц более вариабельны [9]. Сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), болезни сердца, курение, длительное употребление алкоголя являются основными факторами риска у лиц молодого возраста по сравнению с более пожилыми [10, 11]. По результатам нескольких исследований показано, что 21–48% инсультов у молодых связаны с атеросклеротическим поражением крупных сосудов [10]. В то же время результаты Helsinki Young Stroke Registry выявили, что атеросклероз

крупных артерий встречался лишь в 8% случаев среди пациентов с инсультами в возрасте младше 50 лет [12]. Согласно последнему докладу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), смертность от неинфекционных заболеваний составляет почти 74%, и они в основном связаны с ССЗ [13]. Частота повреждения различных органов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, увеличивается с возрастом, и гендерные исследования показывают более высокую заболеваемость у мужчин инсультом и ишемической болезнью сердца (ИБС) [13]. Глобальный уровень смертности от ССЗ в последние годы значительно снизился, но тем не менее инсульт и ИБС остаются основными причинами смертности от ССЗ у взрослых [13, 14].

Исследования факторов риска в развитии атеросклероза во взрослой популяции привело в 70-х годах прошлого столетия к пониманию того, что атеросклероз — это растянутое по времени заболевание, истоки которого следует искать в детском возрасте, и профилактика, следовательно, должна осуществляться с детства [15]. Как показывают патологоанатомические исследования, атеросклеротический процесс начинается в детстве с жировых полосок, которые, развиваясь в течение десятилетий, незаметно переходят в фиброзные бляшки, что приводит к тяжелым заболеваниям сосудов [16–18]. По данным аутопсий сосудистой системы у практически здоровых детей и молодых людей, погибших в возрасте от 2 до 39 лет от внешних причин, было отмечено, что признаки атеросклероза (микроскопические липидные отложения и воспалительные реакции) наблюдались в интима артерий детей, а жировые прожилки и фиброзные бляшки видны в аорте и коронарных артериях большинства подростков. Это определяет неблагоприятный прогноз относительно риска развития ССЗ в последующие возрастные периоды [19]. В противоположность вышепредставленным данным, низкий сердечно-сосудистый риск в подростковом и юношеском возрасте ассоциирует с минимальными проявлениями атеросклероза в старших возрастных группах [20–22]. В другом исследовании [23], проведенном методом свободной выборки, было обследовано 1563 работника железнодорожного транспорта молодого возраста (до 45 лет по рекомендациям ВОЗ), которые прошли ультразвуковое дуплексное сканирование при профессиональных осмотрах. Среди обследованных пациентов атеросклеротическое поражение сонных артерий выявлено в 7,10% ($n = 112$) случаев. Среди лиц от 18 до 25 лет атеросклеротическое поражение выявлено в 0,95% ($n = 3$) случаев, у лиц от 26 до 30 лет — в 1,45% ($n = 4$), от 31 до 35 лет — в 3,70% ($n = 11$), от 36 до 40 лет — в 9,40% ($n = 30$) и у пациентов от 41 до 45 лет — в 17,50% ($n = 64$) случаев. Среди лиц без соматической патологии частота выяв-

ления атеросклеротических изменений сонных артерий составила 4,50% ($n = 44$), среди пациентов с наличием соматической патологии, направленных на обследование неврологом, — 11,50% ($n = 68$).

Согласно современным представлениям атеросклероз — хроническое сосудистое заболевание, и в настоящее время рассматривается как полигенное заболевание, при котором наблюдается хроническое очаговое поражение крупных и средних артерий в результате отложения и накопления в интима артерий атерогенных липопротеидов, что сопровождается структурно-клеточными изменениями и разрастанием соединительной ткани с образованием фиброзных бляшек в сосудистой стенке [24]. Развитие атеросклероза с формированием в интима сосуда липидно-фиброзных бляшек ведет к уменьшению просвета и ограничивает кровоток к сердцу, головному мозгу, почкам, нижним конечностям. При разрыве покрышки атеросклеротической бляшки в просвете сосуда образуется тромб, что ведет к внезапному прекращению кровотока в жизненно важных органах и сопровождается развитием либо инфаркта миокарда, либо инсульта, либо острой ишемии нижних конечностей [25]. В прошлом веке было предложено как минимум несколько десятков гипотез, объясняющих происхождение и прогрессирование атеросклеротического процесса. Наиболее обоснованными в настоящее время являются воспалительная теория [26–28] и теория дисфункции эндотелия [29, 30].

Одновременно с этим исследование последних лет убедительно показали важную и самостоятельную роль эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [31]. Эндотелий по праву называют самой большой эндокринной железой организма. Эндотелий, по классическому определению гистологов, — однослойный пласт специализированных клеток, выстилающих изнутри все сердечно-сосудистое дерево, весом около 1,8 кг. Один триллион клеток со сложнейшими биохимическими функциями, включающий системы синтеза белков и низкомолекулярных веществ, рецепторы, ионные кана-

лы [32]. Эта тонкая полупроницаемая мембрана, выстилающая изнутри сердце и сосуды, непрерывно вырабатывает огромное количество важнейших биологически активных веществ, поэтому в настоящее время комплекс клеток эндотелия рассматривают как гигантский паракринный орган, распределенный по всей поверхности человеческого тела [32–34].

Эндотелий вырабатывает вазодилататоры и антиагреганты (оксид азота [NO], брадикинин, простаглицлин, простагландин E_2 , эндотелиальный фактор гиперполяризации), вазоконстрикторы и проагреганты (эндотелин-1 [ЭТ-1], ангиотензин II [АТ II], серотонин, простагландин $F_{2\alpha}$, лейкотриены C_4 , D_4 , тромбоксан A_2), гепарин, активаторы плазминогена, факторы роста [32, 35–37]. Он обладает сосудодвигательной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, тромболитической, противовоспалительной, антиоксидантной и антипролиферативной активностью, ему принадлежит чрезвычайно важная роль в развитии атеросклеротических изменений сосудистой стенки, ремоделировании сосудов, ангиогенезе [36]. Эндотелиоциты синтезируют субстанции, важные для контроля свертывания крови, регуляции сосудистого тонуса, артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга. Эндотелий способен реагировать на механическое воздействие протекающей крови, величину давления крови в просвете сосуда и степень напряжения мышечного слоя сосуда. Клетки эндотелия чувствительны к химическим воздействиям, которые могут приводить к повышенной агрегации и адгезии циркулирующих клеток крови, развитию тромбоза, оседанию липидных конгломератов. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) в основном вызвана снижением производства или действия релаксирующих факторов, вызванных эндотелием, и может стать первым шагом к сердечно-сосудистым заболеваниям [38]. Под понятием «эндотелиальная дисфункция» (ЭД) понимается патологическое состояние, в основном характеризующее дисбалансом между веществами с сосудорасширяющими, антимитогенными

Таблица 1
Функции эндотелиоцитов

Факторы гемостаза и антитромбоза	
Протромбогенные	Антитромбогенные
Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF) Ингибитор активатора плазминогена Фактор Виллебранда (VIII фактор свертывания) Ангиотензин-IV Эндотелин-1	Оксид азота (NO) Тканевой активатор плазминогена (TPA) Простаглицлин (PGI ₂)
Факторы сокращения и расслабления сосудистой стенки	
Констрикторы	Дилататоры
Эндотелин Ангиотензин-II Тромбоксан (TXA ₂) Простагландин H ₂	Оксид азота (NO) Эндотелин Простаглицлин (PGI ₂) Эндотелиновый фактор деполяризации (EDHF)
Факторы, влияющие на рост сосудов	
Стимуляторы	Ингибиторы
Эндотелин-1 Ангиотензин-II Супероксидные радикалы	Оксид азота (NO) Простаглицлин (PGI ₂) С-натриуретический пептид

Таблица 2
Локальные и системные факторы риска атеросклероза [56]

Известные факторы риска	
Локальные	Системные
Гемодинамические Сосудистые повреждения (например, баллонная пластика, стентирование) Локальное воспаление Локальный оксидантный стресс Ухудшение локального эндотелиального восстановления	<p>Модифицируемые факторы риска:</p> <ul style="list-style-type: none"> • курение • артериальная гипертензия • высокий уровень ЛПВП • низкий уровень ЛПНП • сахарный диабет, метаболический синдром, инсулинорезистентность <p>Немодифицируемые факторы риска:</p> <ul style="list-style-type: none"> • мужской пол • возраст • раса • генетические факторы риска • воспаление • уровень липопротеин-ассоциированной фосфолипазы α₂ • липопротеин (α) • гомоцистеин <p>Другие:</p> <ul style="list-style-type: none"> • депрессия, когнитивные расстройства • низкая физическая активность, • ожирение • диетический фактор • менопауза, заместительная гормональная терапия • прочие
Неизвестные факторы риска	

и антитромбогенными свойствами (эндотелий-зависимые релаксирующие факторы) [39] и веществами с сосудосуживающими, протромботическими и пролиферативными характеристиками (эндотелий-зависимые суживающие факторы) [40].

Действительно, оценка эндотелиальной функции у людей привлекает большое внимание в клинических условиях, поскольку она служит отличным маркером развития сердеч-

но-сосудистых событий. Например, ЭД, оцениваемая по нарушению дилатации плечевой артерии или индекса реактивной гиперемии при тонометрии периферических артерий, обусловленной кровотоком, связана с будущими сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с ИБС [41–43].

ЭД является одним из самых ранних маркеров атеросклероза [44] и важных патогенетических звеньев [45], при котором нарушается

баланс между гуморальными факторами, оказывающими потенциально защитное действие (NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин [PGI]), и факторами, повреждающими стенку сосуда (ЭТ-1, тромбоксан A₂, супероксид-анион). Одним из наиболее существенных звеньев, повреждающихся в эндотелии при атеросклерозе, является нарушение в системе синтеза NO и угнетение NO-синтазы под влиянием повышенного уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности крови [46–48]. Развившаяся при этом дисфункция эндотелия способствует вазоконстрикции, повышенному клеточному росту, пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК), накоплению в них липидов, адгезии и агрегации тромбоцитов крови, тромбообразованию в сосудах [32, 49, 50].

В настоящее время синтезируемые эндотелиоцитами вещества выполняют целый ряд функций и обеспечивают атромбогенность и тромбогенность сосудистой стенки, регуляцию адгезии сосудистой стенки, регуляцию тонуса и роста сосудов. В осуществлении этих функций эндотелия роль веществ, синтезируемых с участием эндотелиоцитов, не всегда однозначна и однонаправленна (табл. 1) [51]. Например, эндотелин-1 может играть роль и протромбогенного фактора, и стимулятора роста сосудов. А простаглицлин (PGI₂) и оксид азота — роль факторов и антитромбоза, и подавления роста и дилатации кровеносных сосудов.

В последние десятилетия проведены многочисленные исследования по оценке функции эндотелия при различных заболеваниях. Опубликовано много экспериментальных и клинических работ, посвященных роли ЭД в возникновении и прогрессировании ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, ГБ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ) и др.) [52–54]. Причем ЭД как сама способствует формированию и прогрессированию патологического процесса, так и основное заболевание нередко усугубляет эндотелиальное повреждение [Новикова Н. А. Дисфункция эндотелия — новая мишень медикаментозного воздействия при

сердечно-сосудистых заболеваниях. Врач. — 2005; 8: 51–53]. ЭД является одним из самых ранних маркеров [44] и важных патогенетических звеньев [45] атеросклероза. Выделены локальные и системные факторы риска атеросклероза (табл. 2).

Обнаружено, что дисфункции эндотелия играют жизненно важную роль в возникновении сосудистых нарушений и атеросклероза [57–60]. ЕС-воспаление является дополнительным патогенным фактором для атеросклероза [57–61]. Обнаружено, что эндотелиальные клетки увеличивают экспрессию провоспалительных хемотаксических молекул, например моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1), и молекул адгезии, например молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), молекул адгезии сосудистого эндотелия-1 (VCAM-1) и Е-селектина и Р-селектина, тем самым инициируя прогрессирование атеросклероза [57–61]. Окисление эндотелиальных клеток также является патогенным фактором для атеросклероза [57–60]. Показано, что хронические воспалительные заболевания и иммунные механизмы развития атеросклероза опосредованы рядом общих воспалительных детерминант [62, 63]. По мнению Р. Bonetti и соавт. [58], эндотелиальный статус можно рассматривать как интегральный показатель всех атерогенных и атеропротективных факторов.

Идентификация биологических маркеров атеросклероза имеет решающее значение для предотвращения развития, прогрессирования и развития осложнений заболевания. Алгоритмы, стратифицирующие сердечно-сосудистые риски, являются полезными инструментами для выявления людей, которые показана первичная и вторичная профилактика. Тем не менее некоторые пациенты из группы риска попадают в категории низкого риска [64]. По этой причине недавние исследования фокусируются на дополнительных методах скрининга, таких как сывороточные, генетические и визуализационные маркеры атеросклероза, как показали Tibaut с соавт. [65, 66].

Наиболее широко признанным неспецифическим биологическим маркером воспаления является высо-

кочувствительный С-реактивный белок (СРБ). СРБ является белком плазмы, синтезируемым преимущественно печенью и в меньшей степени эндотелиальными и атеросклеротическими клетками [65, 67, 68]. Это белок острой фазы, высвобождающийся в ответ на острые воспалительные стимулы, он считается биомаркером риска сердечно-сосудистых событий [69]. Yousuf с соавт. [68] рассмотрели участие СРБ в атеросклеротическом процессе. СРБ считается проатерогенным, действующим на ранних и критических стадиях образования бляшек. Он связывает окисленный липопротеин низкой плотности (oxLDL) и запускает активацию моноцитов и макрофагов и ингибирует эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS), нарушая вазодилатацию и стимулируя ЭД. Кроме того, при атеросклерозе интерлейкин-6 (IL-6), продуцируемый пенистыми клетками, индуцирует выработку небольших количеств СРБ. В большинстве исследований было установлено, что значение высокочувствительного С-реактивного белка выше 2 мг/л является надежным маркером воспаления и, следовательно, предиктором сердечно-сосудистых событий [70, 71], хотя значение СРБ для оценки риска ССЗ ограничено [72]. Кальцификация артериальной стенки является маркером атеросклероза. Полезным инструментом для оценки является показатель кальция в коронарной артерии, который измеряется с помощью компьютерной томографии (КТ). Уровень кальцификации артериальной стенки коронарной артерии является предиктором ССЗ и полезен для выявления бессимптомных случаев и выявления лиц, которым необходимо раннее лечение, а также лиц с умеренным риском ССЗ [66]. Атеросклероз коронарных артерий показывает лучшую корреляцию с ССЗ, чем другие методы визуализации, а наличие кальцификатов в других сосудистых руслах увеличивает риск развития ССЗ [73]. В этом смысле исследование MESA продемонстрировало, что мультифазный атеросклероз повышает риск ССЗ, особенно у субъектов с наличием других факторов риска. Авторы также обнаружили, что кальцификация коронарных артерий является самым сильным предиктором ССЗ [74].

Повышенный уровень в сыворотке IL-6 и IL-18, как провоспалительных цитокинов, участвующих в атеросклеротическом процессе, также является предиктором сердечно-сосудистых событий [75–77].

Что касается других биомаркеров атеросклероза, которые могут быть использованы для прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых событий, то необходимы дополнительные исследования для выяснения роли молекул адгезии, таких как VCAM-1, ICAM-1, Е-селектин и Р-селектин, в качестве ранних маркеров образования атеросклеротических бляшек [65].

Другими потенциальными полезными маркерами могут быть так называемые регуляторные Т-клетки (Treg клетки). Было показано, что уровни Treg-клеток были снижены у пациентов с острым коронарным синдромом [78, 79], но не при стабильной ИБС по сравнению с контрольными пациентами [79]. Однако недавнее исследование на пациентах со стабильной ИБС показало прогрессирование атеросклероза, когда уровни CD4⁺ и IL10⁺-Treg клеток крови были ниже 3,3 % [80]. Кроме того, количество Treg-клеток было снижено у пациентов с легким атеросклерозом сонных артерий [81]. Тем не менее на данный момент пользу определения регуляторных Т-клеток в качестве биомаркеров раннего атеросклероза еще предстоит выяснить.

МикроРНК (miRNAs) представляют собой короткие некодирующие молекулы РНК, участвующие в регуляции экспрессии генов. Они участвуют в передаче сигналов клеток и внутриклеточной коммуникации и, по-видимому, участвуют в каждом этапе атеросклеротического процесса, как недавно описали Laffont с соавт. [82]. МикроРНК контролируют генез и функцию ЛПНП и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), регулируя тем самым метаболизм липопротеинов. Важное значение имеет роль микроРНК и изменений в их экспрессии в инициации атеросклероза, поскольку они регулируют функцию эндотелиальных клеток и гладкомышечных клеток сосудов, а также активацию макрофагов. В этом смысле

исследование микроРНК является перспективным в качестве изучения биологических маркеров и мишеней для раннего выявления и профилактического воздействия на атеросклеротический процесс уже на начальных стадиях [66, 82].

Таким образом, ССЗ являются основной причиной заболеваемости и смертности населения. Атеросклероз — это медленный патологический процесс, который начинается в молодости, однако развитие и прогрессирование этого процесса можно предотвратить путем изменения образа жизни. Выявление ранних признаков атеросклероза может быть эффективным в профилактике таких серьезных заболеваний, как инсульт и инфаркт. Идентификация биологических маркеров атеросклероза имеет решающее значение для предотвращения развития, прогрессирования и осложнений ССЗ.

Для коррекции ЭД могут быть использованы два основных направления [83, 84]:

- 1) устранение агрессивных для эндотелия факторов (гиперлипидемии, гипергликемии, инсулинорезистентности, постменопаузальных гормональных изменений у женщин, высокого артериального давления, курения, малоподвижного образа жизни, ожирения) и, таким образом, модификации и уменьшения оксидативного стресса;
- 2) нормализация синтеза эндотелиального NO.

Наиболее полно изучено влияние на функциональное состояние эндотелия статинов, которые хорошо себя зарекомендовали в комплексном лечении многих ССЗ [85], профилактике церебральных инсультов [86] и осложнений сахарного диабета второго типа [87]. Помимо статинов, в той или иной мере выраженный корригирующий эффект на нарушенную функцию эндотелия при комплексном лечении лиц с различными ССЗ могут оказывать: препараты, тормозящие β -окисление жирных кислот [88, 89]; донатор оксида азота L-аргинин [90]; антиоксидантные витамины С и Е [91]; фолиевая кислота [92]; ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II [85]; β -адреноблока-

торы [93, 94]; блокаторы рецепторов к эндотелину [95]; эмоксипин, элтацин, левокарнитин, мелатонин, препараты селена [96].

Список литературы

1. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2003 году. Здравоохранение Российской Федерации 2005; 5: 3–19.
2. Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S. et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2016; 37 (29): 2315–2381.
3. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 352 (16): 1685–1695.
4. Libby P., Hansson G. K. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circulation Research*. 2015; 116 (2): 307–311.
5. Morbiducci U., Kok A. M., Kwak B. R., Stone P. H., Steinman D. A., Wentzel J. J. Atherosclerosis at arterial bifurcations: evidence for the role of haemodynamics and geometry. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018; 115 (03): 484–492.
6. O'Keefe L. M., Simpkin A. J., Tilling K., et al. Sex-specific trajectories of measures of cardiovascular health during childhood and adolescence: a prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2018; 278: 190–196.
7. Дудкова В. А., Карпов П. С. Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга. Томск: STT 2002; 416 с.
8. Das SK, Banerjee TK. Stroke: Indian Scenario. *Circulation*. 2008; 118: 2719–24.
9. Sanchette P. Stroke in Young. Editorial. *J Indian Acad Clin Med*. 2002; 3: 228–30.
10. Prasad K, Singhal KK. Stroke in young: An Indian perspective. *Neural India*. 2010; 58: 343–50.
11. Lee TH, Hsu WC, Chen CJ, Chen ST. Etiologic study of young ischemic stroke in Taiwan. *Stroke*. 2002; 33: 1950–5.
12. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: The Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke*. 2009; 40: 1195–203.
13. Kyu H. H., Abate D., Abate K. H., et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *The Lancet*. 2018; 392 (10159): 1859–1922.
14. Herrington W., Lacey B., Sherliker P., Armitage J., Lewington S. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. *Circulation Research*. 2016; 118 (4): 535–546.
15. Holman RL. Atherosclerosis — a pediatric nutrition problem? *Am J Clin Nutr*. 1961; 9: 565–569.
16. Holman R. L., McGill H. C., Strong J. P., Geer J. C. The natural history of atherosclerosis: the early aortic lesions as seen in New Orleans in the middle of the 20th century. *Am J Pathol* 1958; 34: 209–235.
17. Berenson G. S., Srinivasan S. R., Freedman D. S. et al. Atherosclerosis and its evolution in childhood. *Am J Med Sci* 1987; 294: 429–440.
18. Strong J. P., Malcom G. T., McMahan C. A. et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999; 281: 727–735.
19. McGill HC Jr, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. *Circulation*. 2008; 117 (9): 1216–1227.
20. Wissler RW. USA Multicenter Study of the pathobiology of atherosclerosis in youth. *Ann N Y Acad Sci*. 1991; 623 (1): 26–39.
21. Lauer RM, Connor WE, Leaverton PE, et al. Coronary heart disease risk factors in school children: the Muscatine study. *J Pediatr*. 1975; 86 (5): 697–706.
22. Akerblom HK, Viikari J, Uhari M, et al. Atherosclerosis precursors in Finnish children and adolescents. I. General description of the cross-sectional study of 1980, and an account of the children's and families' state of health. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1985; 318: 49–63.
23. Пизова Н. В., Дружинин Д. С. Атеросклеротическое поражение сонных артерий у пациентов молодого возраста. *Клиницист*. 2014; 8 (1): 28–33.
24. Lahoz C, Mostaza JM. Atherosclerosis as a systemic disease. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60 (2): 184–195.
25. Добораджинидзе А. М., Грацианский Н. А. Дислипидемии: липиды и липопротеины, метаболизм и участие в атерогенезе. *РМЖ*. 2000; 8: 7.
26. Дзяк Г. В., Коваль Е. А. Клинико-иммунологические критерии оценки прогноза и лечения атеросклероза и ревматизма. *Журн АМН України* 1998; 4 (1): 78–87.
27. Kaski J. C., Zouridakis E. G. Inflammation, infection and acute coronary plaque events. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl 1): 10–5.
28. Maseri A., Cianflone D. Inflammation in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002; 4 (Suppl B): 8–13.
29. Luscher T. F., Tschudi M. R., Wenzel R. R., Noll G. Endothelial dysfunction and nitrogen monoxide (NO; nitric oxide). *Internist (Berl.)* 1997; 38 (5): 411–9.
30. Moncada S., Palmer R. M., Higgs E. A. Nitric oxide: physiology, pathology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43 (2): 109–42.
31. Пизов Н. А., Пизов А. В., Скачкова О. А., Пизова Н. В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии. *Медицинский совет*. 2019; 6: 154–159.
32. Каде А. Х., Занин С. А., Губарева Е. А., Третьякова А. Ю., Богданова Ю. А., Алсаямова С. О., Мерзлякова С. Н. Физиологические функции сосуда эндотелия. *Фундаментальные исследования*. 2011; 11–3: 611–617.
33. Born G., Schwartz C. Vascular endothelium. *Stuttgart: Schattauer*, 1997; 390 p.
34. Esper RJ, Nordaby RA, Vilarino JO, Paragano A, Cacharon JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol*. 2006; 5: 4.
35. Chhabra N. Endothelial dysfunction — A predictor of atherosclerosis. *Internet J Med Update*. 2009; 4 (1): 33–41.
36. Strijdom H, Lochner A. Cardiac endothelium: More than just a barrier! *SA Heart*. 2009; 6 (3): 174–185.
37. Momboli J. V., Vanhoutte P. M. Endothelial function after converting-enzyme inhibition. *Medicographia*. 1996; 18 (1): 35–40.
38. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease — a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017; 219: 22–96.
39. Flammer A. J., Luscher T. F. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch*. 2010; 459: 1005–13.
40. Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch*. 2010; 459: 1015–23.
41. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Kuvit JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 2137–2141.
42. Kita Y, Obata JE, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, Saito Y, Kawabata K, Sano K, Kobayashi T, Yano T, Nakamura K, Kugiyama

- K. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 323–330.
43. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, et al. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1688–1696.
44. Katz S.D., Hryniewicz K., Hriljac I. et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005; 111: 310–314.
45. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: Atherosclerosis. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 1999; 31: 23–37.
46. Bonthou S., Heistad D., Chappel D. et al. Atherosclerosis, Vascular Remodeling, and Impairment of Endothelium-Dependent Relaxation in Genetically Altered Hyperlipidemic Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1997; 17: 2333–2340.
47. Celermajer D., Sorensen K., Gooch V. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340: 1111–1115.
48. Dimmeler F., Zeiher A.M. Endothelial cells apoptosis in angiogenesis and vessel regression. *Circulat. Res*. 2000; 87: 434–444.
49. Лизогуб В.Г., Кузько Н.В. Ишемическая болезнь сердца. К.: Здоров'я, 2007; 7–14.
50. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез. *Укр. кардіол. журн*. 2004; 1: 22–34.
51. Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.А., Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Манасян С.Г., Сердюков С.В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016; 12 (6): 733–742.
52. Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial function. A critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*. 2004; 109: 1127–1133.
53. Соболева Г.Н., Рогоза А.Н., Шумилина М.В., Бузиашвили Ю.И., Карпов Ю.А. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: вазопротективные эффекты β-блокаторов нового поколения. *Росс. мед. журн*. 2001; 9 (18): 754–758.
54. Билецкий С.В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы. *Журнал «Внутренняя медицина»*. 2008; 2 (8): 36–41.
55. Новикова Н.А. Дисфункция эндотелия — новая мишень медикаментозного воздействия при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Врач*. 2005; 8: 51–53.
56. Matsuzawa Y I, Guddeti RR, Kwon TG, Lerman LO, Lerman A. Secondary prevention strategy of cardiovascular disease using endothelial function testing. *Circ J*. 2015; 79 (4): 685–94.
57. Ross R, Glomset J. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med*. 1976; 295 (7): 369–77.
58. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23 (2): 168–75.
59. Weber C., Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med*. 2011; 17 (11): 1410–22.
60. Mundi S, Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, van Hinsbergh VWM, Iruela-Arispe ML, De Caterina R. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors—a review. *Cardiovasc Res*. 2018; 114 (1): 35–52.
61. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420 (6917): 868–74.
62. Stevens RJ, Douglas KM, Saratzis AN, Kitas GD. Inflammation and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Mol Med*. 2005; 7 (7): 1–24.
63. Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48 (1): 11–22.
64. Hofer I.E., Steffens S., Ala-Korpela M., et al. Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis. *European Heart Journal*. 2015; 36 (39): 2635–2642.
65. Tibaut M., Caprnda M., Kubatka P., et al. Markers of atherosclerosis: part 1 — serological markers. *Heart, Lung & Circulation*. 2019; 28 (5): 667–677.
66. Tibaut M., Caprnda M., Kubatka P., et al. Markers of atherosclerosis: part 2 — genetic and imaging markers. *Heart, Lung & Circulation*. 2019; 28 (5): 678–689.
67. Catapano A.L., Pirillo A., Norata G.D. Vascular inflammation and low-density lipoproteins: is cholesterol the link? A lesson from the clinical trials. *British Journal of Pharmacology*. 2017; 174 (22): 3973–3985.
68. Yousuf O., Mohanty B.D., Martin S.S., et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 62 (5): 397–408.
69. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *International Journal of Cardiology*. 2013; 168 (6): 5126–5134.
70. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H., et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 359 (21): 2195–2207.
71. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *The New England Journal of Medicine*. 2017; 377 (12): 1119–1131.
72. Blaha M.J., Cainzos-Achirica M., Greenland P., et al. Role of coronary artery calcium score of zero and other negative risk markers for cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) *Circulation*. 2016; 133 (9): 849–858.
73. Bos D., Leening M.J.G., Kavousi M., et al. Comparison of atherosclerotic calcification in major vessel beds on the risk of all-cause and cause-specific mortality: the Rotterdam study. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2015; 8 (12).
74. Zhao Y., Evans M.A., Allison M.A., et al. Multisite atherosclerosis in subjects with metabolic syndrome and diabetes and relation to cardiovascular events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2019; 282: 202–209.
75. Ridker P.M. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circulation Research*. 2016; 118 (1): 145–156.
76. Koenig W., Khuseynova N., Baumert J., et al. Increased concentrations of C-reactive protein and IL-6 but not IL-18 are independently associated with incident coronary events in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984–2002. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2006; 26 (12): 2745–2751.
77. Jefferis B.J.M.H., Papacosta O., Owen C.G., et al. Interleukin 18 and coronary heart disease: prospective study and systematic review. *Atherosclerosis*. 2011; 217 (1): 227–233.
78. Li Q., Wang Y., Wang Y., et al. Treg/Th17 ratio acts as a novel indicator for acute coronary syndrome. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2014; 70 (2): 1489–1498.
79. Liu M., Xu L.-J., Wu J.-X. Changes of circulating CD4+CD25+CD127 low regulatory T cells in patients with acute coronary syndrome and its significance. *Genetics and Molecular Research*. 2015; 14 (4): 15930–15936.
80. Filatova A.Y., Pylaeva E.A., Potekhina A.V., et al. Low blood content of IL-10-producing CD4+ T cells as a risk factor for progression of coronary atherosclerosis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019; 166 (3): 330–333.
81. Lekic A., Brekalo Z., Kvesic A., et al. Crosstalk between enzyme matrix metalloproteinases 2 and 9 and regulatory T cell immunity in the global burden of atherosclerosis. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2017; 86 (1): 65–71.
82. Laffont B., Rayner K.J. MicroRNAs in the pathobiology and therapy of atherosclerosis. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2017; 33 (3): 313–324.
83. Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc. J. Afr*. 2012; 23 (4): 222–231.
84. Chhabra N. Endothelial dysfunction — a predictor of atherosclerosis. *Internet J. Med. Update*. 2009; 4 (1): 33–41.
85. Галенко А.С. Оценка эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца и возможности ее фармакологической коррекции: Дис ... канд. мед. наук. СПб: 2005.
86. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in anglo-scandinavian cardiac outcomes trial. Lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized trial. *Lancet*. 2003; 361: 1149–58.
87. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 685–96.
88. Заславская Р.М., Лишица Г.В., Щербань Э.Ф. и др. Эффективность метаболической терапии пожилых больных ишемической болезнью сердца. М.: Медпрактика-М; 2010.
89. Koryagina N.A. Effects of mildronate in the complex antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation and ventricular arrhythmia in patients with ischemic heart disease. Ph.D. Thesis in Medical Sciences. Perm'; 2007 (in Russian).
90. Pretnar-Oblak J., Zolotel M., Zvan B. et al. Cerebrovascular reactivity to L-arginine in patients with lacunar infarction. *Cerebrovasc. Dis*. 2006; 21 (3): 180–6.
91. Rodriguez J.A., Grau A., Eguinoa E. et al. Dietary supplementation with vitamins C and E prevents downregulation of endothelial NOS expression in hypercholesterolemia in vivo and in vitro. *Atherosclerosis*. 2002; 165 (1): 33–40.
92. Clarke R., Armitage J. Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplementation. *Sem. Thromb. Haemost*. 2000; 26 (3): 341–8.
93. Усманов Р.И., Нуритдинова Н.Б., Зуева Е.Б. Дисфункция эндотелия и ремоделирование левого желудочка при сердечной недостаточности и их коррекция небивололом. *Российский кардиологический журнал*. 2002; 2: 38–41.
94. Matsuda Y., Akita H., Terashima M. et al. Carvedilol improves endothelium-dependent dilatation in patients with coronary artery disease. *Am. Heart J*. 2000; 140 (5): 753–9.
95. Bohm F., Beltran E. Endothelin receptor blockade improves endothelial function in atherosclerotic patients on angiotensin converting enzyme inhibition. *J. Intern. Med*. 2005; 257 (3): 263–71.
96. Карпов Ю.А., Соболева Г.Н. Коррекция нарушенной функции сосудистого эндотелия у женщин в период менопаузы: какой препарат лучше? *Русский медицинский журнал*. 2001; 9 (9): 27–31.

Для цитирования. Пизов А.В., Пизов Н.А., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная дисфункция как ранний предиктор атеросклероза // Медицинский алфавит. Серия «Обзорение». — 2019. — Т. 4. — 35 (410). — С. 28–33.