

Исследование гепарансульфатпротеогликана – маркера эндотелиальной дисфункции у медицинских работников (пилотное исследование)

А. Г. Чучалин^{2,3}, С. П. Казаков^{1,4}, Т. Г. Ким^{2,3}, И. Р. Нуркаев², В. Г. Стребков³, Э. Ф. Аглетдинов⁵

¹ ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д. Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁴ Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия

⁵ АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) – универсальный механизм развития многих заболеваний различных систем организма, характеризующийся снижением вазодилатации и развитием провоспалительного и протромботического состояния. Нарушение вазодилатации связано в первую очередь со снижением выработки и биодоступности эндогенного оксида азота (NO). Одним из методов оценки ЭД является измерение уровня маркеров его повреждения в сыворотке крови, таких как гомоцистеин (ГЦ, HCYS), моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), белки семейства фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и множество других, обладающих не высокой диагностической эффективностью. В последние годы в ряде исследований была показана достоверная связь уровня гепарансульфатпротеогликана (ГСПГ, hHSPG) с повреждением эндотелия при различных острых и хронических заболеваниях.

Цель исследования. Провести пилотное исследование уровня ГСПГ в сравнении с другими биомаркерами повреждения эндотелия в сыворотке крови и выявить корреляцию их уровней со скоростными показателями кровотока и функцией эндотелия в микроциркуляторном русле и крупных сосудах у здоровых медицинских работников.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие здоровые медицинские работники мужского пола ($n=21$). Проведено измерение уровня ГСПГ, ГЦ, MCP-1, VEGF-A в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. По результатам исследования было сформировано две группы: опытная ($n=6$), со значительным повышением уровня ГСПГ, и контрольная ($n=15$), с нормальным уровнем этого маркера. В обследуемых группах производилась оценка показателей кровотока и эндотелиальной функции с использованием капилляроскопии бульбарной конъюнктивы, лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) кожи и фотоплетизмографического исследования сосудов верхней конечности.

Результаты исследования. В опытной группе был выявлен высокий уровень ГСПГ, превышающий верхний референсный интервал для этого маркера более чем в 2 раза до значений 26,6 [24,775; 28,15] нг/мл в сравнении с контрольной группой, где уровень этого маркера составил 4,879 [3,84; 6,944] нг/мл ($p=0,001$). Кроме того, отмечена тенденция к увеличению маркера MCP-1 в опытной группе 201,96 [91,9; 220,2] пг/мл в сравнении с контрольной 104,91 [72,62; 127,67] пг/мл ($p=0,052$). Корреляционный анализ ГСПГ с маркерами ГЦ, MCP-1, VEGF-A показал наличие сильной положительной связи между ГСПГ и MCP-1 ($r_s=0,746$), а также между ГЦ и VEGF-A ($r_s=0,436$) и между MCP-1 и VEGF-A ($r_s=0,286$). По результатам инструментального исследования гемодинамики между группами было выявлено достоверное отличие по характеристикам капиллярного кровотока: снижение плотности капиллярного русла (10,15 [2,57; 11,60]% в основной группе и 14,90 [10,90; 17,00]% – в контрольной ($p=0,018$)) по данным микроскопии бульбарной конъюнктивы, а также снижение перфузии капиллярного ложа (6,80 [5,39; 15,98] в основной группе и 25,02 [18,9; 32,98] – в контрольной ($p=0,005$)) и снижение функции эндотелия (0,14 [0,02; 0,31] в основной группе и 0,76 [0,55; 1,04] – в контрольной ($p=0,002$)) по данным ЛДФ. В ходе плетизмографического исследования отличий по индексу артериальной ригидности (SI) и индексу отражения (RI) выявлено не было. Корреляционный анализ лабораторных и инструментальных показателей ЭД показал наличие умеренной обратной зависимости между уровнем ГСПГ и эндотелиальной функцией (Аэ) по данным ЛДФ ($p=0,024$, $r_s=-0,491$).

Заключение. Повышение гепарансульфатпротеогликана представляет собой перспективный маркер ЭД на начальной стадии ее развития в микроциркуляторном русле.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микроциркуляция, эндотелиальная дисфункция, гепарансульфатпротеогликан, гомоцистеин, моноцитарный хемотаксический белок-1, фактор роста эндотелия сосудов-A, капилляроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия, фотоплетизмография, оксид азота.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без внешнего финансирования.

Study of heparan sulfate proteoglycan, a marker of endothelial dysfunction in medical workers (pilot study)

A. G. Chuchalin^{2,3}, S. P. Kazakov^{1,4}, T. G. Kim^{2,3}, I. R. Nurkaev², V. G. Strebkov³, E. F. Agletdinov⁵

¹ Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko, Moscow, Russia

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

³ D. D. Pletnev City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

⁴ Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

⁵ Vector-Best JSC, Novosibirsk, Russia

SUMMARY

Endothelial dysfunction (ED) is a universal developmental mechanism of most diseases of various body systems, characterized by a decrease in vasodilation and the development of proinflammatory and prothrombotic conditions. Impaired vasodilation is primarily associated with a decrease in production and bioavailability of endogenous nitric oxide (NO). One of the methods for ED assessment is measuring the level of markers of its damage in blood serum, such as homocysteine (HCYS), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), proteins of vascular endothelial growth factor (VEGF) family, and many others with low diagnostic effectiveness. In recent years, a number of studies have shown a reliable association between the level of Heparan Sulfate Proteoglycan (hHSPG) and endothelial damage in various acute and chronic diseases.

The purpose of the study. To perform a pilot study of hHSPG levels in comparison with other biomarkers of endothelial damage in blood serum and to identify the correlation of their levels with blood flow rates and endothelial function in microcirculatory system and large vessels in healthy medical workers.

Material and methods. The study involved healthy male medical workers ($n=21$). The levels of hHSPG, HCYS, MCP-1, VEGF-A in blood serum were measured by enzyme immunoassay. According to the results of the study, two groups were formed – an experimental group ($n=6$) with a significant increase in hHSPG level and a control group ($n=15$) with a normal level of this marker. In these groups blood flow and endothelial function were assessed using bulbar conjunctival capillaroscopy, laser Doppler flowmetry (LDF) of the skin and photoplethysmographic examination of upper extremity vessels.

The results of the study. In experimental group a high level of hHSPG was detected, exceeding the upper reference range for this marker by more than 2 times to values of 26.6 [24.775; 28.15] ng/ml compared with the control group, where the level of this marker was 4.879 [3.84; 6.944] ng/ml ($p=0.001$). In addition, there was a tendency in MCP-1 marker increase in experimental group – 201.96 [91.9; 220.2] pg/ml compared with the control group 104.91 [72.62; 127.67] pg/ml ($p=0.052$). Correlation analysis of hHSPG with markers HCYS, MCP-1, VEGF-A showed a strong positive association between hHSPG and MCP-1 ($r_s=0.746$), as well as between HCYS and VEGF-A ($r_s=0.436$) and between MCP-1 and VEGF-A ($r_s=0.286$). According to the results of blood circulation instrumental study a significant difference in the characteristics of capillary blood flow between the groups was revealed: a decrease in capillary density (10,15 [2.57; 11.60]% in main and 14,90 [10.90; 17.00]% in control ($p=0.018$)) in bulbar conjunctival microscopy, as well as decrease in capillary bed perfusion (6,80 [5.39; 15.98] in main and 25,02 [18.9; 32.98] in control ($p=0.005$)) and decreased endothelial function (0,14 [0.02; 0.31] in main and 0,76 [0.55; 1.04] in control ($p=0.002$)) in LDF. In plethysmographic examination there were no differences in arterial stiffness index (SI) and reflection index (RI). Correlation analysis of laboratory and instrumental ED parameters showed the presence of a moderate inverse relationship between the level of Heparan Sulfate Proteoglycan and endothelial function (Ae) measured by LDF ($p=0.024$, $r_s=-0.491$).

Conclusion. An increase in Heparan Sulfate Proteoglycan is a promising marker of ED at the initial stage of its development in microcirculatory system.

KEYWORDS: microcirculation, endothelial dysfunction, Heparan Sulfate Proteoglycan, homocysteine, monocyte chemotactic protein-1, vascular endothelial growth factor-A, capillaroscopy, laser dopplerflowmetry, photoplethysmography, nitric oxide.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out without financial support.

Актуальность

Эндотелий представляет собой внутренний слой клеток кровеносных и лимфатических сосудов, важнейшей функцией которого является поддержание нормального сосудистого тонуса и реологических свойств крови. Функция эндотелия реализуется за счет выработки биологически активных веществ – вазоконстрикторов (эндотелин, простагландины и др.) и вазодилаторов (оксид азота (NO), простациклин и др.). В норме поддерживается динамический баланс между сосудосуживающими и сосудорасширяющими факторами. Однако, воздействие различных стрессовых факторов (инфекции, повышенное внутрисосудистое давление, травмы и пр.) приводит к смещению равновесия в сторону вазоконстрикторов. Длительно персистирующее влияние сосудосуживающих факторов влечет за собой усиление феномена «напряжения сдвига» («shearstress») и развитие необратимых изменений эндотелия – эндотелиальную дисфункцию (ЭД).

Таким образом, ЭД представляет собой состояние, характеризующееся гиперпродукцией вазоконстрикторных медиаторов и снижением синтеза вазодилатирующих, сопровождающееся развитием комплекса патофизиологических механизмов, приводящих к нарушению микроциркуляции. ЭД лежит в основе развития многих сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, болезней бронхолегочной системы и др. [1]. Помимо этого, течение ЭД может прогрессировать при наличии сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, хронические воспалительные заболевания, в том числе раневая инфекция, травмы и т.д. В связи с этим ранняя диагностика ЭД представляет собой перспективное направление, которое позволяет выявить заболевание на ранних стадиях, а также упростить мониторинг эффективности терапии, в том числе медицинскими газами, которые напрямую влияют на функцию эндотелия [2–6].

В этой связи исследование уровня лабораторных маркеров ЭД представляется наиболее актуальной задачей, требующей своего решения.

Одним из новых маркеров оценки ЭД является гепарансульфатпротеогликан (ГСПГ, hHSPG) – компонент эндотелиального гликокаликса – слоя протеогликанов, покрывающего поверхность эндотелиальных клеток. Гепарансульфат составляет 50–90% от общего количества протеогликанов в гликокаликсе. ГСПГ участвует в различных биологических процессах, включая клеточную адгезию, миграцию, пролиферацию и дифференцировку клеток, воспаление, контроль ангиогенеза и свертывание крови [7–9]. Показано, что уровень сывороточного гепарансульфата связан с активностью воспалительного процесса и выраженностью ЭД [9].

Гомоцистеин (ГЦ, HCYS) – небелковая сульфгидрильная аминокислота, образующаяся в процессе метаболизма метионина. Этот биомаркер является белковым фактором, влияющим на состояние эндотелия сосудов [10]. Повышение уровня ГЦ приводит к учащению апоптозов, таким образом, ускоряя процессы старения эндотелиоцитов [11, 12]. Исследования подтверждают, что гипергомоцистеинемия приводит к увеличению риска развития окклюзий вен [13–16], а также учащению ретинальных артериальных окклюзий [17].

Моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) относится к семейству хемокинов (хемотаксических цитокинов). MCP-1 вырабатывается преимущественно клетками врожденной иммунной системы – макрофагами, моноцитами, дендритными клетками [18]. Также отмечают его экспрессию эндотелиоцитами, фибробластами, лейомиоцитами, поперечнополосатыми мышечными волокнами, кардиомиоцитами, кортикальными эпителиоцитами почки, кератиноцитами, интестинальными эпителиоцитами, клетками мезангия, остеобластами, адипоцитами печени,

хондро- и меланоцитами, лютеальными клетками, мезотелиоцитами, клетками стромы костного мозга, астроцитами, опухолевыми клетками [19–24]. MCP-1 играет важную роль в развитии ЭД, действуя как аттрактант для клеток крови (моноцитов и макрофагов), осуществляет миграцию и выход в воспалительный очаг мононуклеарных клеток, таким образом действуя как провоспалительный компонент [25, 26].

Еще одним маркером активации ангиогенеза являются ростовые факторы. Семейство фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) является ключевым регулятором нормального ангиогенеза (например, во время эмбриогенеза) и патологического – при различных заболеваниях, которые сопровождаются развитием неоваскуляризации [27–36]. Семейство VEGF состоит из нескольких белков – VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и PlGF (плацентарный фактор роста) [37]. VEGF-A и PlGF – главные медиаторы ангиогенеза. VEGF-A играет ведущую роль в регуляции ангиогенеза. Рецепторы к VEGF-A обнаружены и в тканях глаза – на эндотелии и перicyтах сосудов сетчатки и хориоидеи, глиальных клетках и пигментном эпителии сетчатки, на клетках эндотелия роговицы [34, 38, 39].

Данные отечественной и зарубежной литературы показывают высокую значимость ЭД как патогенетического звена при разных заболеваниях.

Таким образом, представляет интерес определение концентрации биомаркеров патогенеза дисфункции эндотелия и микроциркуляции лабораторными и инструментальными методами диагностики при различных заболеваниях.

Исследование корреляционных связей биомаркеров, некоторых показателей ЭД по данным исследования микроциркуляторного русла может привести к пониманию патогенетических механизмов ее развития при различных видах патологических состояний, в том числе и при наиболее актуальной в наше время раневой инфекции. Лабораторные иммунохимические исследования плазмы крови с последующим анализом и расчетом пороговых значений показателей, характеризующихся высокой клинической информативностью, позволят приблизиться к пониманию механизмов ЭД в сосудах.

Исследования в этой области имеют потенциал для разработки подходов к персонализированной тактике ведения пациентов с раневой инфекцией на основании дополнительных методов лабораторной диагностики путем использования хорошо себя зарекомендовавших медицинских газов – NO и водорода.

Цель исследования

Провести пилотное исследование уровня ГСПГ в сравнении с другими биомаркерами повреждения эндотелия в сыворотке крови и выявить корреляцию их уровней со скоростными показателями кровотока и функцией эндотелия в микроциркуляторном русле и крупных сосудах у здоровых медицинских работников.

Материалы и методы

Проведено одномоментное поперечное исследование здоровых медицинских работников мужского пола ГБУЗ «ГКБ им. Д. Д. Плетнёва ДЗМ» (n=21, средний возраст 28,0 [22,5; 31,0] лет). По результатам лабораторных исследований,

у части здоровых добровольцев (n=6, средний возраст 23,5 [21,5; 29,5] лет) был выявлен высокий уровень ГСПГ (hHSPG) и они составили опытную группу. Участники исследования с нормальным уровнем ГСПГ (n=15, средний возраст 29,0 [24,0; 31,0] лет) были отобраны в контрольную группу.

В ходе исследования проводилось изучение маркеров ЭД – ГСПГ, ГЦ, MCP-1, VEGF-A. Количественное определение ГСПГ проводилось с использованием иммуноферментных наборов hHSPG (компания Wuhan Fine Biotech., Ltd.), Китай) с чувствительностью 0,188 нг/мл, диапазоном измерения 0,313–20 нг/мл, коэффициентом вариации (CV) <10% и возможностью разведения. Исследование ГЦ проводилось с использованием коммерческих наборов ферментативных реагентов, калибраторов и контролей для кинетического анализа (кинетический метод) «HCYS» (компания Roche Diagnostics, Швейцария). Чувствительность наборов реагентов «HCYS» составляла 3 мкмоль/л, диапазон измерений – 3–250 мкмоль/л, CV – 2%. Исследования выполнялись на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (компания Roche Diagnostics, Швейцария). Количественное исследование MCP-1 и VEGF-A в плазме крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) на наборах реагентов компании «АО Вектор-Бест» (Россия). Определение концентрации MCP-1 исследовалось на наборах реагентов «MCP-1-ИФА-БЕСТ». Чувствительность набора реагентов «MCP-1-ИФА-БЕСТ» составляла 15 пг/мл, диапазон измерений – 0–2000 пг/мл, CV – 8%. Исследование концентрации VEGF-A проводилось на наборах реагентов «VEGF-ИФА-БЕСТ». Чувствительность наборов реагентов «VEGF-ИФА-БЕСТ» составляла 10 мЕд/мл (пг/мл), диапазон измерений – 0–2000 мЕд/мл (пг/мл), CV – 8%.

Оценку результатов оптической плотности ручного иммуноферментного анализа проводили на полуавтоматическом вертикальном фотометре РеалР компании АО «Вектор – Бест» (Россия), путем пересчета с линейной калибровочной кривой рассчитывались значения исследуемых маркеров.

Дополнительно производилась оценка параметров микроциркуляции бульбарной конъюнктивы и кожи, а также оценивались показатели артериальной ригидности и эндотелиальной функции крупных сосудов.

Неинвазивное капилляроскопическое исследование бульбарной конъюнктивы осуществлялось на капилляроскопе «ОКО» (патент № 132699, автор Хейло Т. С.) [40], в ходе которого оценивались следующие параметры: плотность капиллярной сети, линейная и объемная скорости кровотока в артериолах и венулах, а также их диаметр.

Оценка капиллярного кровотока кожи производилась методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с использованием портативного анализатора микроциркуляции крови «ЛАЗМА ПФ» («ЛАЗМА», Россия). Исследование проводилось в стандартных точках на ладонной поверхности III пальцев рук, в положении лежа на спине. В ходе данного исследования определялись показатели общего, нутритивного и шунтирующего капиллярного кровотока (М, Мнутр, Мшунт соответственно), среднее квадратическое отклонение колебаний перфузии (σ), амплитуды колебаний кровотока, обусловленные эндотелиальным,

Таблица 1

Сравнительная характеристика лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции в крови у обследованных медицинских работников

Маркеры эндотелиальной дисфункции, сыворотка крови, ед. изм.	Референсные значения	Исследуемые группы пациентов			Значение, $p_{-и}$
		Общая (n=21)	Опытная (n=6) (I)	Контрольная (n=15) (II)	
ГСПГ (hHSPG), нг/мл	4–12	6,717 [4,127; 24,35]	26,6* [24,775; 28,15]	4,879 [3,84; 6,944]	0,001
ГЦ (HCYS), мкмоль/л	3–15	7,91 [6,19; 9,55]	8,66 [7,02; 10,5]	7,73 [5,91; 9,22]	0,350
MCP-1, пг/мл	30,73–138,01 Λ	105,88 [75,18; 172,59]	201,96 [91,9; 220,2]	104,91 [72,62; 127,67]	0,052
VEGF-A, пг/мл	48,61–142,22 Λ	245,98 [145,2; 395,5]	243,96 [184,33; 493,06]	245,98 [133,59; 290,17]	0,484

Примечание: * – статистическая значимость различий $p < 0,05$; Λ – результаты взяты из литературных источников.

нейрогенным, миогенным, дыхательным и сердечным механизмами регуляции сосудистого тонуса (Аэ, Ан, Ам, Ад, Ас соответственно) в пф.ед., а также уровень амплитуды флюоресценции НАДН ($A_{\text{НАДН}}$) в о.е. [41].

Оценка артериальной ригидности и эндотелиальной функции осуществлялась с применением неинвазивного фотоплетизмографического метода на приборе PulseTrace PCA (Micromedical, Великобритания) путем расчета индекса ригидности (SI) и индекса отражения (RI), которые характеризуют состояние тонуса крупных и мелких артерий соответственно, а также функцию эндотелия [42].

Статистический анализ проводился с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel и IBM SPSS версия 26. Для оценки нормальности распределения данных использовали тест Шапиро–Уилка. Количественные данные с распределением, несоответствующим нормальному, описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей [Q0,25–Q0,75] [43]. Достоверность различий количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, определялась при помощи критерия Краскела–Уоллиса для множественных сравнений. Различия считались достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$. Для анализа силы связей при достоверных показателях использовался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s), при этом сила взаимосвязи определялась по шкале Чеддока [44].

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные результаты исследования маркеров ЭД у медицинских сотрудников представлены в *таблице 1*.

Анализ результатов в общей группе пациентов показал, что исследуемые показатели дисфункции эндотелия – ГСПГ, ГЦ, VEGF-A в общей группе обследуемых практически здоровых медицинских работников находились в пределах референсных значений, уровень MCP-1 в этой группе значительно превышал верхний референсный предел.

Был проведен сравнительный статистический анализ в контрольной и основной группах, обследуемых медицинских работников. Медианный уровень ГСПГ в основной группе статистически достоверно ($p = 0,001$) превышал этот показатель в контрольной группе и составил 26,6 [24,775; 28,15] и 4,879 [3,84; 6,944] нг/мл соответственно. Анализ концентрации ГЦ в обследуемых группах выявил тенденцию к увеличению этого показателя у пациентов основной группы до 8,66 [7,02; 10,5] мкмоль/л против 7,73 [5,91; 9,22] мкмоль/л в контрольной группе, однако результаты были статистически недостоверны ($p = 0,350$). Отмечается выраженная тенденция к увеличению уровня

MCP-1 в основной группе – 201,96 [91,9; 220,2] пг/мл обследуемых медицинских работников, по сравнению с контрольной группой – 104,91 [72,62; 127,67] пг/мл. Полученные результаты MCP-1 показали, что хотя эти значения были и статистически не достоверны ($p = 0,052$) в нашей выборке, значение достоверностей стремилось к достоверно значимым результатам. При увеличении количества пациентов в основной группе возможно получение достоверных различий. Исследование VEGF-A в сыворотке крови у пациентов контрольной группы составляло 245,98 [133,59; 290,17] пг/мл, в опытной – 243,96 [184,33; 493,06] пг/мл не выявило динамического изменения в концентрации этого маркера между группами и было статистически не достоверно. Вместе с тем, отмечается более широкий разброс верхнего значения данного показателя в опытной группе, при этом полученные результаты VEGF-A были статистически не достоверны ($p = 0,484$).

Проведенные исследования маркеров ЭД в данной группе пациентов указывают на необходимость понимания взаимосвязи между этими исследуемыми показателями для оценки их влияния в обследуемых группах. В результате корреляционного анализа выявлено, что в общей группе имели место тесные взаимосвязи между ГСПГ и MCP-1 ($r_s = 0,747$). Изучение в этой группе значений показателей ГЦ, VEGF-A при статистическом анализе показало наличие слабой корреляционной связи между этими маркерами ($r_s = 0,349$). Анализ корреляционных взаимосвязей в общей группе выявил наличие слабой корреляционной связи между MCP-1 и VEGF-A ($r_s = 0,347$). Результаты исследования ГСПГ и ГЦ, ГСПГ и VEGF-A в общей группе выявили взаимосвязи еще более низкой силы и составили $r_s = 0,264$ и $r_s = 0,210$ соответственно.

Анализ корреляционных взаимосвязей в контрольной группе выявил корреляции высокой силы между ГСПГ и MCP-1 ($r_s = 0,746$), а также между ГЦ, VEGF-A ($r_s = 0,436$) и между MCP-1 и VEGF-A ($r_s = 0,286$). Остальные взаимосвязи между другими исследуемыми маркерами ЭД были низкой силы, менее $r_s = 0,2$, что не позволяло найти между ними устойчивой взаимосвязи.

Наиболее выраженная взаимосвязь между ГСПГ и MCP-1 была установлена в опытной группе, где уровень ГСПГ был значительно повышен ($r_s = 0,829$). Также в контрольной группе обращает на себя внимание выявление, в отличие от общей и основной группы, хорошей отрицательной взаимосвязи между ГЦ и MCP-1 ($r_s = -0,543$). Анализ корреляционных взаимоотношений других маркеров дисфункции эндотелия не выявил значимой взаимосвязи и коэффициент корреляции между ними составил менее $r_s = 0,2$.

Таблица 2
Результаты капилляроскопии бульбарной конъюнктивы в исследуемых группах

Показатели	Референсные значения	Исследуемые группы пациентов			Значение, P_{-II}
		Общая (n=21)	Опытная (n=6) (I)	Контрольная (n=15) (II)	
Плотность капиллярной сети, %	>25%	12,50 [9,65; 16,57]	10,15 [2,57; 11,60]	14,90 [10,90; 17,00]*	0,018
Средняя скорость в венах, мкм/с	400–600	196,8 [123,4; 334,65]	201,05 [104,83; 333,58]	196,8 [126,8; 341,2]	0,791
Диаметр венул, мкм	19,5–28,3	20,0 [15,0; 24,5]	27,50 [17,25; 32,00]	20,0 [12,0; 23,0]	0,080
Объемная скорость в венах, мкл/с	8000–16800	36317,0 [17693,5; 70972,0]	36518,0 [6300,5; 70132,7]	36062 [22257,0; 79702,0]	0,791
Средняя скорость в артериолах, мкм/с	600–800	398,10 [282,15; 613,45]	396,6 [257,0; 455,0]	406,8 [228,7; 678,1]	0,381
Диаметр артериол, мкм	15,7–22,6	15,0 [11,0; 17,5]	12,5 [10,5; 15,8]	15,0 [13,0; 18,0]	0,340
Объемная скорость в артериолах, мкл/с	9000–17600	40242,0 [30548,0; 64021,0]	36259,5 [28946,5; 49962,8]	53915,0 [30124,0; 85200,0]	0,424

Примечание: * – статистическая значимость различий $p < 0,05$.

Таблица 3
Показатели капиллярного кровотока по данным лазерной доплеровской флоуметрии

Показатели	Референсные значения	Исследуемые группы пациентов			Значение, p_{-II}
		Общая (n=21)	Опытная (n=6) (I)	Контрольная (n=15) (II)	
M, пф.ед.	15,4–23,1	21,27 [8,01; 30,56]	6,80 [5,39; 15,98]	25,02 [18,9; 32,98]*	0,011
M внутр., пф.ед.	5,1–6,2	7,46 [3,30; 11,85]	3,05 [1,77; 6,79]	8,45 [3,94; 13,85]*	0,005
M шунт., пф.ед.	12,2–15	12,34 [5,50; 17,35]	5,05 [2,27; 8,75]	14,96 [8,85; 19,80]*	0,018
σ , пф.ед.	0,8–1,3	2,38 [0,82; 3,10]	0,43 [0,08; 0,81]	2,95 [2,09; 3,85]**	<0,001
Aэ, пф.ед.	0,32–0,48	0,60 [0,20; 0,94]	0,14 [0,02; 0,31]	0,76 [0,55; 1,04]*	0,002
Ан, пф.ед.	0,33–0,5	0,94 [0,58; 1,08]	0,58 [0,34; 1,05]	0,95 [0,7; 1,24]	0,132
Ам, пф.ед.	0,34–0,41	0,92 [0,62; 0,97]	0,87 [0,42; 0,97]	0,92 [0,68; 0,99]	0,677
Ад, пф.ед.	0,22–0,34	0,57 [0,47; 0,65]	0,49 [0,43; 0,63]	0,6 [0,5; 0,66]	0,267
Ас, пф.ед.	0,36–0,48	1,30 [0,81; 2,05]	1,09 [0,63; 1,41]	1,72 [0,9; 2,42]	0,178
$A_{\text{НАДН}}$ о.е.	0,6–0,8	0,64 [0,55; 0,90]	0,55 [0,43; 0,91]	0,74 [0,55; 0,9]	0,235

Примечание: * – статистическая значимость различий $p < 0,05$; ** – статистическая значимость различий $p < 0,001$.

Результаты капилляроскопического исследования бульбарной конъюнктивы представлены в таблице 2.

Отмечается достоверное отличие между группами по плотности капиллярной сети ($p=0,018$), в опытной группе с повышенным уровнем ГСПГ этот показатель оказался ниже – 10,15 [2,57; 11,60]%, по сравнению с группой контроля 14,90 [10,90; 17,00]%. Также выявляется отличие по показателю диаметра венул – 27,50 [17,25; 32,00] мкм в опытной группе против 20,0 [12,0; 23,0] мкм в контрольной группе, однако эта разница статистически недостоверна ($p=0,080$). Отличия в группах сравнения по остальным показателям не приобретают статистически достоверного характера.

Результаты исследования по данным ЛДФ представлены в таблице 3.

Прежде всего нужно подчеркнуть, что показатели капиллярного кровотока крайне вариабельны в каждый отдельный промежуток времени, поэтому при интерпретации результатов допустимо некоторое незначительное отклонение от референсных значений. В связи с этим, целью исследования явилась не оценка абсолютного значения каждого конкретного показателя, а их сравнение в группах и анализ корреляции с уровнями маркеров ЭД. В группе с повышенным содержанием ГСПГ (опытная группа) выявляется достоверно значимое снижение капиллярного кровотока 6,80 [5,39; 15,98] пф.ед. в основной группе против 25,02 [18,9; 32,98] пф.ед. в контрольной группе ($p=0,011$). Причем снижение кровотока происходит как по нутритивному компоненту 3,05 [1,77; 6,79] пф.ед. в основной группе и 8,45 [3,94; 13,85] пф.ед. в контрольной группе ($p=0,005$), так и по шунтирующему

компоненту 5,05 [2,27; 8,75] пф.ед. в основной группе и 14,96 [8,85; 19,80] пф.ед. в контрольной группе ($p=0,018$). Помимо этого, в опытной группе отмечается достоверное снижение эндотелиального диапазона колебаний кровотока 0,14 [0,02; 0,31] пф.ед. против 0,76 [0,55; 1,04] пф.ед. ($p=0,002$), что свидетельствует в пользу наличия ЭД у этой категории лиц. Амплитуды колебаний, обусловленные другими влияниями (нейрогенным, миогенным, дыхательным и сердечным), также выходят за пределы референсных значений в обеих группах, причем в контрольной группе их отклонение более значимо, чем в опытной, однако отличие статистически недостоверно. Это несоответствие может свидетельствовать о том, что показатели перфузии участников группы сравнения поддерживаются на нормальном уровне за счет усиления колебаний кровотока, в то время как низкие диапазоны колебаний в основной группе свидетельствуют о декомпенсации капиллярной перфузии. Также обращает на себя внимание показатель среднего квадратичного отклонения колебаний перфузии (σ), отражающий модуляцию кровотока, который снижен в опытной группе 0,43 [0,08; 0,81] пф.ед. против 2,95 [2,09; 3,85] пф.ед. в контрольной группе ($p < 0,001$), что косвенно отражает снижение функционирования механизмов активного контроля микроциркуляции в группе с высоким уровнем ГСПГ. Величина $A_{\text{НАДН}}$ в обеих группах находится в пределах нормы 0,55 [0,43; 0,91] о.е. и 0,74 [0,55; 0,9] о.е. без статистически значимого отличия, что свидетельствует об отсутствии окислительного стресса. Анализ корреляционных взаимосвязей показателей ЛДФ с маркерами ЭД выявил умеренную обратную зависимость между уровнем ГСПГ и Аэ

Таблица 4
Показатели индексов артериальной ригидности и сосудистого отражения по данным плетизмографического исследования

Показатели	Референсные значения	Исследуемые группы пациентов			Значение, p_{-II}
		Общая (n=21)	Опытная (n=6) (I)	Контрольная (n=15) (II)	
SI, м/с	4–8	7,2 [6,7; 8,2]	7,1 [6,4; 7,6]	7,2 [6,8; 8,6]	0,494
RI, %	45–66	61,0 [50,5; 64,8]	61,0 [54,0; 62,3]	61,0 [49,5; 72,3]	0,207

($p=0,024$, $r_s=-0,491$). Кроме того, отмечена сильная прямая корреляционная зависимость между уровнем МСР-1 и Аэ ($p=0,042$, $r_s=0,829$).

Данные плетизмографического исследования представлены в таблице 4.

Согласно данным плетизмографического исследования (табл. 4) не было выявлено различий исследуемых показателей в опытной и контрольной группах, где SI составлял 7,1 [6,4; 7,6] м/с в основной группе и 7,2 [6,8; 8,6] м/с в контрольной, а RI 61,0 [54,0; 62,3]% и 61,0 [49,5; 72,3]% соответственно, достоверно не отличаясь в группах. В результате данного исследования установлено, что ригидность артерий крупного и мелкого калибра, а также их эндотелиальная функция в обеих группах находится в пределах нормальных значений.

Заключение

Таким образом, исследование лабораторных маркеров ЭД показало, что уровень ГСПГ позволяет выявить ее наличие даже у практически здоровых медицинских работников. При более детальном анализе сывороточных маркеров ЭД группы добровольцев с повышенным уровнем ГСПГ также была обнаружена устойчивая взаимосвязь с МСР-1, обладающим меньшей специфичностью в отношении ЭД, что является дополнительным подтверждением ее наличия в этой группе лиц. Исследование параметров микроциркуляции продемонстрировало, что по данным ЛДФ в когорте участников с повышенным уровнем ГСПГ в капиллярной части кровеносного русла имеются признаки ЭД и выраженное снижение перфузии. По данным капилляроскопии бульбарной конъюнктивы, за исключением показателя плотности капилляров, не наблюдалось статистически значимых отличий по скоростным и размерным показателям артериол и венул в обеих группах. В сосудах распределительного типа А по данным плетизмографического исследования у всех участников исследования сохранялась нормальная функция эндотелия и показатель артериальной ригидности. В связи с этим можно сделать вывод о том, что микроциркуляторное русло является самым первым звеном сосудистой системы, которое реагирует на повреждающие факторы с развитием ЭД, в то время как функциональные показатели крупных сосудов еще остаются в норме. В этом отношении исследование сывороточного уровня ГСПГ и МСР-1 представляется перспективным методом определения ЭД на ранних этапах ее развития, то есть на уровне микроциркуляторного русла. Кроме того, данный подход потенциально применим в отношении мониторинга функции эндотелия при назначении терапии, направленной на коррекцию ЭД, например, медицинскими газами (оксид азота, водород), экзосомальную терапию, которые успешно назначаются при различных заболеваниях, в том числе при раневой инфекции.

Список литературы / References

1. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. Русский медицинский журнал. 2002; 10 (1): 11–15.
2. Zadorchenko V.S., Adasheva T.V., Sandomirskaya A.P. Endothelial dysfunction and arterial hypertension: therapeutic possibilities. Russian Medical Journal. 2002; 10 (1): 11–15. (In Russ.)
3. Патент № RU2784 998 Российская Федерация МПК А61М16/12 (2006.01) А61К8/22 (2006.01) А61Р11/00 (2006.01). Способ лечения дыхательной недостаточности (гипоксемии) больных, перенесших инфекцию вирусом SARS-CoV-2: № 2022106079: заявл. 09.03.2022: опублик. 01.12.2022. Чучалин А.Г., Медведев О.С., Шогенова Л.В., Панин А.А., Варфоломеев С.Д., Селемир В.Д., Ким Т.Г., Свитич А.М., Найденков В.И., Пугов В.Г., Костинов М.П., Хидэки Мурата, Кайуки Хашимото, Мищенко А.В., Дмитриев Н.Н., Гуфранов Х.Ф., Крючков О.А., Баянова Л.В., Гречаник П.М. 2022: 8.
4. Patent No. RU2784 998 Russian Federation IPC A61M16/12 (2006.01) A61K8/22 (2006.01) A61P11/00 (2006.01). A method for the treatment of respiratory failure (hypoxemia) in patients who have had an infection with the SARS-CoV-2 virus: No. 2022106079: declared 09.03.2022: published 01.12.2022. Chuchalin A.G., Medvedev O.S., Shogenova L.V., Panin A.A., Varfolomeev S.D., Selemir V.D., Kim T.G., Svitich A.M., Najdenov V.I., Pugiev V.G., Kostinov M.P., Khideki Murata, Katsuyuki Khashimoto, Mishchenko A.V., Dmitriev N.N., Gufranov K.F., Kryuchkov O.A., Bayanova L.V., Grechanik P.M. 2022: 8.
5. Чыонг Т.Т., Шогенова Л.В., Селемир В.Д., Чучалин А.Г. Эффекты ингаляционного оксида азота у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией. Пульмонология. 2022; 32 (2): 216–225. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2-216-2254>
6. Struong T.T., Shogenova L.V., Selemir V.D., Chuchalin A.G. Effects of inhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypercapnic respiratory failure and pulmonary hypertension. PULMONOLOGIYA. 2022; 32 (2): 216–225. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2-216-2254>
7. Патент № RU2806 806 С 1 Российская Федерация МПК А61М16/10 (2006.01), А61В5/0205 (2006.01). Способ титрования индивидуальной дозы и оценки эффективности ингаляционной терапии оксидом азота: № 2023104382: заявл. 27.02.2023: опублик. 07.11.2023. Чучалин А.Г., Шогенова Л.В., Селемир В.Д., Гуфранов Х.Ф., Позднякова Д.Д., Нгуен Хоанг Кыонг, Баранова И.А., Ванин А.Ф., Козлов В.И. 2023.
8. Patent No. RU2806 806 C 1 Russian Federation IPC A61M16/10 (2006.01), A61B5/0205 (2006.01). A method for titrating an individual dose and evaluating the effectiveness of inhaled nitric oxide therapy: No. 2023104382: declared 27.02.2023: published 07.11.2023. Chuchalin A.G., Shogenova L.V., Selemir V.D., Gufranov H.F., Pozdnyakova D.D., Nguyen Hoang Kyong, Baranova I.A., Vanin A.F., Kozlov V.I. 2023.
9. Шогенова Л.В., Чучалин А.Г. Респираторный салон как новая организационная модель в здравоохранении. Пульмонология. 2025; 35 (1): 118–124. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-4616>
10. Shogenova L.V., Chuchalin A.G. Respiratory salon as a new organizational model in healthcare. Pulmonologiya. 2025; 35 (1): 118–124. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-4616>
11. Шогенова Л.В. Эффективность и безопасность комплексного применения медицинских газов термического гелиокса, оксида азота и молекулярного водорода у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких, осложненной гипоксемической, гиперкапнической дыхательной недостаточностью и вторичной легочной артериальной гипертензией в постковидном периоде. Терапевтический архив. 2025; 97 (3): 242–249. <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.03.203131>
12. Shogenova L.V. Efficiency and safety of the integrated use of medical gases thermal heliox, nitric oxide and molecular hydrogen in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated by hypoxemic, hypercapnic respiratory failure and secondary pulmonary arterial hypertension in the post-COVID period. Therapeutic archive. 2025; 97 (3): 242–249. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.03.203131>
13. Сухожских А.В., Григорьева Э.В. Протеогликаны в нормальной физиологии и канцерогенезе. Успехи молекулярной онкологии. 2018; 5 (1): 8–25. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2018-5-1-8-25>
14. Suhovskikh A.V., Grigorieva E.V. Proteoglycans in normal physiology and carcinogenesis. Advances in molecular oncology. 2018; 5 (1): 8–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2018-5-1-8-25>
15. Richter R.P., Odum J.D., Margaroli C., Cardenas J.C., Zheng L., Tripathi K., Wang Z., Arnold K., Sanderson R.D., Liu J., Richter J.R. Trauma promotes heparan sulfate modifications and cleavage that disrupt homeostatic gene expression in microvascular endothelial cells. Front Cell Dev Biol. 2024; 12: 1390794. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1390794>
16. Oshima K., Di Gravio C., Yan B., McMurtry S.A., Burke R., Levoir L.M., Kravitz M.S., Stephenson D., Issaian A., Hansen K.C., D'Alessandro A., Douglas I.S., Self W.H., Lindsell C.J., Schildcrout J.S., Schmidt E.P., Shapiro N.I. Endothelial Glycocalyx Degradation in Sepsis: Analysis of the Crystalloid Liberal or Vasopressors Early Resuscitation in Sepsis (CLOVERS) Trial, a Multicenter, Phase 3, Randomized Trial. Ann Am Thorac Soc. 2025; 22(9): 1382–1393. <https://doi.org/10.1513/Annals.ATS.202501-012OC>
17. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Homocysteine and vascular disease. Lancet. 1999; 354(9176): 407–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)11058-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11058-9)
18. Шевченко О.П. Гомоцистеин и его роль в клинической практике (лекция). Клиническая лабораторная диагностика. 2008; (11): 25–32. EDN: JWDVEZ
19. Shevchenko O.P. Homocysteine and its role in clinical practice (lecture). Clinical laboratory diagnostics. 2008; (11): 25–32. (In Russ.). EDN: JWDVEZ
20. Gueuv R., Ruf J., Mottola G. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases. Ann Biol Clin (Paris). 2022; 80 (1): 7–14. <https://doi.org/10.1684/abc.2021.1694>
21. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз. Тромбоз, гемостаз и реология. 2000; 4: 26–29. (In Russ.).
22. Shmeleva V.M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. Thrombosis, hemostasis and rheology. 2000; 4: 26–29. (In Russ.).
23. Arnadottir M., Hultberg B. Homocysteine in renal disease. In: Homocysteine in health and disease. UK, Cambridge: Cambridge University Press. 2001: 321–330.
24. Cho B.J., Bae S.H., Park S.M., Shin M.C., Park I.W., Kim H.K., Kwon S. Comparison of systemic conditions at diagnosis between central retinal vein occlusion and branch retinal vein occlusion. PLoS One. 2019; 14 (8): e0220880. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220880>
25. Zagzag D., Zhong H., Scalzitti J.M., Laughner E., Simons J.W., Semenza G.L. Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha in brain tumors: association with angiogenesis, invasion, and progression. Cancer. 2000; 88 (11): 2606–18. PMID: 10861440

17. Dziedzic R., Zareba L., Iwaniec T., Kubicka-Trzaska A., Romanowska-Dixon B., Bazan-Socha S., Dropinski J. High prevalence of thrombophilic risk factors in patients with central retinal artery occlusion. *ThrombJ*. 2023; 21(1): 81. <https://doi.org/10.1186/s12959-023-00525-z>
18. Колотов К.А., Распутин П.Г. Моноцитарный хемотаксический белок-1 в физиологии и медицине. *Пермский медицинский журнал*. 2018; 35 (3): 99–105. <https://doi.org/10.17816/pmj35399-105>
19. Казаков С.П., Заботина Т.Н., Кушлинский Н.Е. Соотношения (индексы) цитокинов, молекул межклеточной адгезии в плазме крови и их диагностическая эффективность у больных с аутоиммунными тиреоидитами, аденомами и раком щитовидной железы. *Медицинский вестник МБА*. 2010; (6): 25–29. EDN: NTJVCV
20. Kazakov S.P., Zabolotina T.N., Kushlinsky N.E. Ratios (indices) of cytokines, intercellular adhesion molecules in blood plasma and their diagnostic effectiveness in patients with autoimmune thyroiditis, adenomas and thyroid cancer. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*. 2010; (6): 25–29. (In Russ.). EDN: NTJVCV
21. Казаков С.П. Уровень цитокинов, молекул межклеточной адгезии в плазме крови и их диагностическая эффективность при аутоиммунных и онкологических заболеваниях щитовидной железы. *Медицинская иммунология*. 2010; 12(6): 559–564.
22. Kazakov S.P. Differential levels of cytokines and intercellular adhesion molecules and their diagnostic efficiency in autoimmune and oncological thyroid disease. *Medical Immunology (Russia)*. 2010; 12 (6): 559–564. (In Russ.).
23. Banisadr G., Gosselin R.D., Mechighel P., Kitabgi P., Rostène W., Parsadaniantz S.M. Highly regionalized neuronal expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) in rat brain: evidence for its colocalization with neurotransmitters and neuropeptides. *J Comp Neurol*. 2005; 489 (3): 275–92. <https://doi.org/10.1002/cne.20598>
24. Конович Е.А., Широких К.Е., Шапина М.В., Халиф И.А. Факторы роста (G-CSF, GM-CSF) и хемокины (MCP-1, MIP-1β) в толстой кишке при тяжелой форме язвенного колита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26 (5): 74–81. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-5-74-81>
25. Konovich Ye.A., Shirokikh K. Ye., Shapina M.V., Khalif I. A. Colonic growth factors (G-CSF, GM-CSF) and chemokines (MCP-1, MIP-1β) in severe ulcerative colitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016; 26 (5): 74–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-5-74-81>
26. Granata F., Fratini A., Loffredo S., Del Prete A., Sozzani S., Marone G., Triggiani M. Signaling events involved in cytokine and chemokine production induced by receptor phospholipase A2 in human lung macrophages. *Eur J Immunol*. 2006; 36 (7): 1938–50. <https://doi.org/10.1002/eji.200535567>
27. Yoshimura T., Leonard E. J. Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). *Adv Exp Med Biol*. 1991; 305: 47–56. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-6009-4_6
28. Никитина В.Б., Захаров Н.Б. Значение MCP-1 как предиктора сосудистых нарушений. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010; 6 (4): 786–790.
29. Nikitina V.V., N.B. Zakharova. Value MCP-1 as predict vascular disturbances. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010; 6 (4): 786–790. (In Russ.).
30. Singh S., Anshita D., Ravichandran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol*. 2021; 101 (PI B): 10759. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107598>
31. Казаков С.П., Иванов С.Ю., Мудров В.П., Мураев А.А., Ямуркова Н.Ф., Скуин Л.М., Степанова Е.Н., Рыбакова В.М., Ибрагимова Ю.Ш., Антонов И.И. Клинико-иммунологическая диагностика и терапия хронического парадонита: учебное пособие. Москва: Эко-Пресс; 2022: 136. ISBN: 978-5-6047081-5-6. EDN: DUBYZT
32. Kazakov S.P., Ivanov S. Yu., Mudrov V.P., Murayev A.A., Yamurkova N.F., Skuin L.M., Stepanova E.N., Ryabova V.M., Ibragimova Yu. Sh., Antonov I.I. Clinical and immunological diagnostics and therapy of chronic periodontitis: a textbook. Moscow: Eco-Press; 2022: 136. (In Russ.). ISBN: 978-5-6047081-5-6. EDN: DUBYZT
33. Мудров В.П., Демьяшкин Г.А., Фоменков И.С., Мяндиёв М.С., Иванов С.Ю., Казаков С.П. Терапия парадонита фактором роста эндотелия сосудов на основе гидрогеля: иммуногистохимическая характеристика. *Лабораторная медицина*. 2023; (1–2): 39–44. https://doi.org/10.58953/15621790_2023_14_1-2_39
34. Mudrov V.P., Demyashkin G.A., Fomenkov I.S., Myandiev M.S., Ivanov S.Y., Kazakov S.P. Therapy of periodontitis with vascular endothelial growth factor based on hydrogel: immunohistochemical characteristics. *Laboratory medicine*. 2023; (1–2): 39–44. (In Russ.). https://doi.org/10.58953/15621790_2023_14_1-2_39
35. Campochiaro P.A., Hackett S.F. Ocular neovascularization: a valuable model system. *Oncogene*. 2003; 22 (42): 6537–48. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206773>
36. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med*. 2000; 6 (4): 389–95. <https://doi.org/10.1038/74651>
37. Curtis L.H., Hammill B.G., Schulman K.A., Cousins S.W. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128 (10): 1273–9. <https://doi.org/10.1001/archophth.128.10.1273>
38. Gariano R.F., Gardner T.W. Retinal angiogenesis in development and disease. *Nature*. 2005; 438 (7070): 960–6. <https://doi.org/10.1038/nature04482>
39. Gariano R.F. Cellular mechanisms in retinal vascular development. *Prog Retin Eye Res*. 2003; 22 (3): 295–306. [https://doi.org/10.1016/s1350-9462\(02\)00062-9](https://doi.org/10.1016/s1350-9462(02)00062-9)
40. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol*. 2002; 29 (6 Suppl 16): 10–4. <https://doi.org/10.1053/sonc.2002.37264>
41. Schlingemann R.O., Witmer A.N. Treatment of retinal diseases with VEGF antagonists. *Prog Brain Res*. 2009; 175: 253–67. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(09\)17517-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(09)17517-9)
42. Witmer A.N., Vrensen G.F., Van Noorden C.J., Schlingemann R.O. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res*. 2003; 22 (1): 1–29. [https://doi.org/10.1016/s1350-9462\(02\)00043-5](https://doi.org/10.1016/s1350-9462(02)00043-5)
43. Robinson C.J., Stringer S.E. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci*. 2001; 114 (Pt 5): 853–65. <https://doi.org/10.1242/jcs.114.5.853>
44. Bhisitkul R.B. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90 (12): 1542–7. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.098426>
45. Schlingemann R.O., van Hinsbergh V.W. Role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in eye disease. *Br J Ophthalmol*. 1997; 81 (6): 501–1. <https://doi.org/10.1136/bjo.81.6.501>
46. Патент № RU 132699U 1 Российская Федерация МПК А61В3/00. Офтальмологический капилляроскоп: № 2013118451/14: заявл. 22.04.2013: опубл. 27.09.2013. Хейло Т.С., Кузнецов М.И., Гуденко С.А., Кузнецов А.П. 2013:9.
47. Патент No. RU 132699U 1 Russian Federation IPC A61B3/00. Ophthalmic capillaroscope: No. 2013118451/14: declared 22.04.2013: published 27.09.2013. 2013: 9.
48. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей. Москва: ЛЕНАНД; 2022: 496.
49. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Functional diagnostics of microcirculatory and tissue systems: fluctuations, information, nonlinearity: a guide for doctors. Moscow: LENAND; 2022: 496. (In Russ.).
50. Макарова М.А., Авдеев С.Н. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2011; (4): 109–117. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-4-109-117>
51. Makarova M.A., Avdeev S.N. Arterial wall stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PULMONOLOGiya*. 2011; (4): 109–117. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-4-109-117>
52. Боврина А.П. Современные правила использования методов описательной статистики в медико-биологических исследованиях. *Медицинский альманах*. 2020; 63 (2): 95–105. EDN: UCVXIX
53. Bavrina A.P. Modern rules for the use of descriptive statistics methods in biomedical research. *Medical Almanac*. 2020; 63 (2): 95–105. (In Russ.). EDN: UCVXIX
54. Mukaka M.M. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J*. 2012; 24 (3): 69–71. PMID: 23638278; PMCID: PMC3576830

Статья поступила / Received 09.03.26
Получена после рецензирования / Revised 12.03.2026
Принята в печать / Accepted 15.03.2026

Сведения об авторах:

Чучалин Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии Института материнства и детства², консультант-пульмонолог³. E-mail: pulmomoskva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5070-5450

Казаков Сергей Петрович, д.м.н., начальник ЦКД – главный лаборант¹, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, медицинской микробиологии и патологической анатомии⁴. E-mail: gvgk.cld@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6528-1059

Ким Татьяна Геннадьевна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии Института материнства и детства², консультант-терапевт³. E-mail: tnkim@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6862-3069

Нуркаев Илья Рустемович, ассистент, аспирант кафедры госпитальной терапии Института материнства и детства². E-mail: ildamurkaev071997@yandex.ru. ORCID: 0009-0007-0021-0189

Стребков Виталий Геннадьевич, врач клинической лабораторной диагностики, заведующий клинико-диагностической лабораторией³. E-mail: 89851539434@yandex.ru. ORCID: 0009-0002-3502-1883

Аглетдинов Эдуард Феликсович, д.м.н., заместитель генерального директора по научной работе⁵. E-mail: agletdinov@vector-best.ru. ORCID: 0000-0002-6256-2020

¹ ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

² ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁴ Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

⁵ АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия

Автор для переписки: Казаков Сергей Петрович. E-mail: gvgk.cld@mail.ru

About authors

Chuchalin Alexander G., Dr Med Sci (habil.), professor, RAS academician, head of Dept of Hospital Therapy of Institute of Maternity and Childhood², consultant pulmonologist³. E-mail: pulmomoskva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5070-5450

Kazakov Sergei P., Dr Med Sci (habil.), head of Center for Clinical Laboratory Diagnostics, professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics¹, Medical Microbiology and Pathological Anatomy⁴. E-mail: gvgk.cld@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6528-1059

Kim Tat'yana G., PhD Med Sci, assistant at Dept of Hospital Therapy of Institute of Maternity and Childhood², consultant therapist³. E-mail: tnkim@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6862-3069

Nurkaev Ildar R., assistant, postgraduate student at Dept of Hospital Therapy of Institute of Maternity and Childhood². E-mail: ildamurkaev071997@yandex.ru. ORCID: 0009-0007-0021-0189

Strebkov Vitaliy G., clinical laboratory diagnostics physician, head of Clinical Laboratory Dept³. E-mail: 89851539434@yandex.ru. ORCID: 0009-0002-3502-1883

Agletdinov Eduard F., Dr Med Sci (habil.), science director⁵. E-mail: agletdinov@vector-best.ru. ORCID: 0000-0002-6256-2020

¹ Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko, Moscow, Russia

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

³ D. D. Pletnev City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

⁴ Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

⁵ Vector-Best JSC, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Kazakov Sergei P. E-mail: gvgk.cld@mail.ru

Для цитирования: Чучалин А.Г., Казаков С.П., Ким Т.Г., Нуркаев И.Р., Стребков В.Г., Аглетдинов Э.Ф. Исследование гепарансульфатпротеогликана – маркера эндотелиальной дисфункции у медицинских работников (пилотное исследование). *Медицинский алфавит*. 2026; (7): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-7-13>

For citation: Chuchalin A.G., Kazakov S.P., Kim T.G., Nurkaev I.R., Strebkov V.G., Agletdinov E.F. Study of heparan sulfate proteoglycan, a marker of endothelial dysfunction in medical workers (pilot study). *Medical alphabet*. 2026; (7): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-7-13>

