

O'ZBEKISTON TERAPIYA AXBOROTNOMASI

Ilmiy-amaliy jurnal

2023. № 1

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал

ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ВЛИЯЮЩИХ НА РАЗВИТИЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ COVID-19

КАМИЛОВА У.К., ЗАКИРОВА Г.А., МАШАРИПОВА Д.Р., ТАГАЕВА Д.Р., НУРИТДИНОВ Н.А.,
УТЕМУРАДОВ Б.Б., АЛИЕВА М.Н.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
терапии и медицинской реабилитации», г. Ташкент, Узбекистан

ХУЛОСА

COVID-19 РЕКОНВАЛЕСЦЕНТЛАРИДА ЮРАК-ҚОН ТОМИР ХАВФИ РИВОЖЛАНИШИГА ТАЪСИР ЭТУВЧИ КЛИНИК-ЛАБОРАТОР КЎРСАТКИЧЛАРНИ ЎРГАНИШ

Камилова У.К., Закирова Г.А., Машарипова Д.Р., Тагаева Д.Р., Нуритдинов Н.А., Утемурадов Б.Б.,
Алиева М.Н.

«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт
маркази» ДМ, Тошкент, Ўзбекистон

COVID-19 ўта юқумли инфекция бўлиб, унинг асосий лаборатория белгилари Д-димер даражасининг
ошиши, протромбин вақтининг узайиши, тромбоцитлар сонининг камайиши ва фибриноген концентра-
циясининг ўзгариши ҳисобланади. Ушбу тадқиқотнинг мақсади COVID-19 реконвалесцентларида юрак-
қон томир хавфининг ривожланишига таъсир қилувчи клиник-лаборатор кўрсаткичларини ўрганишдир.

Калит сўзлар: COVID-19 реконвалесцентлари, юрак-қон томир хавфи, лаборатория белгилари.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ВЛИЯЮЩИХ НА РАЗВИТИЕ КАРДИОВА- СКУЛЯРНОГО РИСКА У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ COVID-19

Камилова У.К., Закирова Г.А., Машарипова Д.Р., Тагаева Д.Р., Нуритдинов Н.А., Утемурадов Б.Б.,
Алиева М.Н.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и
медицинской реабилитации», г. Ташкент, Узбекистан

БГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и
медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

COVID-19 представляет собой высоко контагиозную инфекцию, при которой основными
лабораторными маркерами являются повышение уровня Д-димера, удлинение протромбинового
времени (ПВ), снижение числа тромбоцитов и изменение концентрации фибриногена. Целью
данного исследования является изучить клиничко-лабораторные показатели, влияющие на развитие
кардиоваскулярного риска у реконвалесцентоv COVID-19.

Ключевые слова: реконвалесценты COVID-19, кардиоваскулярный риск, лабораторные маркеры.

Актуальность. Коронавирусное заболевание 2019 (COVID-19) представляет собой высоко контагиозную инфекцию, этиологическим фактором которой является вирус SARS-CoV-2. Этот вирус впервые был выявлен в Китае, в провинции Хубей, город Ухань, после чего стремительно распространился по всему миру [1, 6]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 11 июня 2020 г., общее число инфицированных составляет более 7,1 млн. человек с развитием летального исхода в более чем 400 тыс. случаев (расчетная смертность – 5,7%) [7, 15]. Коронавирусы представляют собой оболочечные РНК-вирусы с положительным смыслом диаметром от 60 до 140 нм с шиповидными выступами на поверхности, придающими ему вид короны под электронным микроскопом; отсюда и название коронавируса [1]. Жизненный цикл коронавируса, связанного с SARS (SARS-CoV и SARS-CoV-2), начинается со свя-

зывания шиповидного белка оболочки с его родственным рецептором, ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) [9, 19]. Затем эффективное проникновение в клетку-хозяин зависит от: (I) расщепления сайта S1/S2 поверхностной трансмембранной протеазой серином 2 (TMPRSS2); и/или (II) эндолизосомальный катепсин L, который опосредует слияние вируса с клеточной мембраной на клеточной поверхности и в эндосомальных компартаментах, соответственно.

Все большее количество научных данных свидетельствует о протромботических (прокоагуляционных) изменениях системы гемостаза, возникающих преимущественно у госпитализированных пациентов с тяжелыми формами заболевания [5, 12]. Основными лабораторными маркерами являются повышение уровня Д-димера, удлинение протромбинового времени (ПВ), снижение числа тромбоцитов и изменение концен-

трации фибриногена. Он интегрируется с образованием сложной паутины извитых мембран [8, 13]. Предполагается, что в основе протромботических изменений при COVID-19 лежит несколько механизмов. Это диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), легочная внутрисосудистая коагулопатия (ЛВК) или микроциркуляторный обструктивный тромбо-воспалительный синдром легких (Micro CLOTS), вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, тромботическая микроангиопатия (ТМА) и эндотелиит [2, 16].

Данные исследований показывают, что пациенты с сердечно-сосудистыми факторами риска и/или установленным сердечно-сосудистым заболеванием имеют самый высокий риск госпитализации с COVID-19 и развития более тяжелого течения заболевания. Эти факторы риска включают пожилой возраст (>65 лет), артериальную гипертензию, ожирение, сахарный диабет, хронические заболевания легких, ишемическую болезнь сердца и сердечную недостаточность [3, 9].

SARS-CoV-2 напрямую заражает эндотелиальные клетки сосудов и приводит к клеточному повреждению и апоптозу, тем самым снижая анти-тромботическую активность нормального эндотелия. Повреждение альвеол, отек сосудистой стенки, гиалиновые тромбы, микрокровоизлияния и диффузный тромбоз периферических мелких сосудов стали ключевыми признаками COVID-19, способствующими дыхательной недостаточности [10]. SARS-CoV-2 вызывает острый воспалительный эффект с гиперкоагуляцией, активацией тромбоцитов и эндотелиальной дисфункцией [4, 14].

Важным признаком коагулопатии, ассоциированной с COVID-19 (ККА) является повреждение микроциркуляторного эндотелия в малом круге кровообращения и других сосудистых руслах [16]. Поскольку SARS-CoV-2 напрямую заражает эндотелиальные клетки сосудов, вызывая клеточное повреждение и апоптоз, анти-тромботическая активность поверхности просвета заметно снижается [17, 18].

Цель исследования. Изучить клинико-лабораторные показатели, влияющие на развитие сердечно-сосудистого риска у реконвалесцентов COVID-19.

Материал и методы. Проведено обследование 105 реконвалесцентов COVID-19. Больные были включены в исследование после перенесенного COVID-19 через 4-6 месяцев. Средний возраст обследованных составил 51,8±6,7 лет. Женщины составили -64 (60,95 %), мужчины - 41 (39,05%). Клиническая характеристика больных представлена в таб. 1.1. В обследование не включались больные с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), перенесенным ОНМК, сахарным диабетом тяжелого течения и инсулинозависимым СД, хроническими обструктивными заболеваниями легких, аритмиями высоких града-

ций, тяжелыми заболеваниями печени и почек. У всех реконвалесцентов COVID-19 тщательно был собран анамнез, с учетом кардиоваскулярных факторов риска, были анализированы выписки из истории болезни по лечению COVID-19, где были представлены данные о течении заболевания, о степени поражения легких по МСКТ, о проведенной терапии.

Таблица 1.1

Клиническая характеристика больных, включенных в протокол исследования в 2022 году

Показатель	n (%)
Общее количество больных	n=105 (100%)
Средний возраст	51,8±6,7
Женщины	64 (60,95%)
Мужчины	41 (39,05%)
Наследственность	100 (95,24%)
Ожирение	40 (38,09%)
I ст.	28 (26,67%)
II ст.	7 (6,67%)
III ст.	5 (4,76%)
Гиподинамия	97 (92,38 %)
Дислипидемия	72 (68,5 %)
Курение	29 (27,61 %)
АГ	100 (95,2 %)
I	62 (59,1 %)
II	30 (28,6 %)
III	8 (7,6 %)
ИБС	42 (40 %)
ФК II	40 (38,10 %)
ФК III	2 (1,90 %)
ХСН	68 (64,76 %)
I	15 (14,29 %)
II	33 (31,4 %)
III	20 (19,05 %)
ФП	1 (0,95 %)

Анализ вида распределения признака осуществляли с использованием программы Microsoft Excel. Критериями нормального распределения были $M \pm m$. Поскольку более 80% анализируемых количественных признака были нормально распределенными, в основу статистического анализа были положены методы параметрической статистики.

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2019, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), стандартного отклонения (SD), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при

сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). Сравнение трех и более независимых групп проводился однофакторным анализом вариаций ANOVA. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$.

Результаты. При клиническом обследовании реконвалесцентов COVID-19 основными жалобами были: одышка у 64,7 %, утомляемость у 53,4 %, повышение АД – 59,1 %, слабость – 46,7 %, тахикардия – 34,3 %, боль в груди – 24,8 %, кашель у 9,6 % обследованных (рис. 2.1).

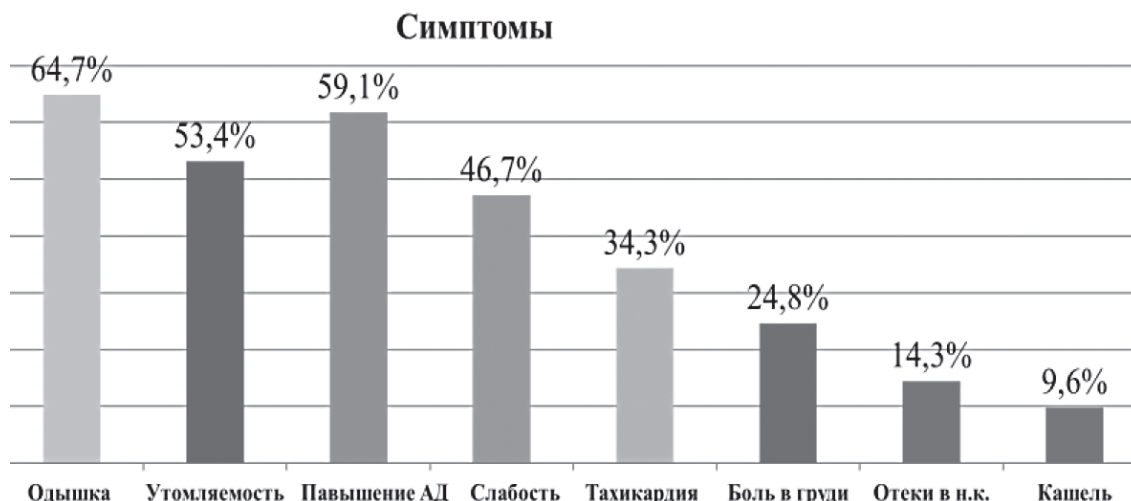


Рис. 1. Клинические симптомы у реконвалесцентов COVID-19.

При группировке обследованных с COVID-19 по течению заболевания они распределились следующим образом, отмечено, что 34,05% ($n=36$) пациентов имели легкое течение COVID-19, 40,28% ($n=45$) среднетяжелое и 25,36% ($n=24$) тяжелое течение.

При оценке поражения легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) у лиц, перенесших COVID-19, при легком течении заболевания поражения легких составили в среднем $26,81 \pm 1,72\%$, при средней тяжести – $39,76 \pm 1,13\%$ и тяжелом течении поражение легочной ткани было в 2 раза больше, чем при ФК

I, составляя в среднем $48,85 \pm 1,22\%$. Анализ параметров сатурации кислородом (SpO2) составил соответственно по степени тяжести заболевания – $94,3 \pm 0,16\%$; $92,8 \pm 0,14\%$ и $91,1 \pm 0,2\%$ соответственно.

При оценке кардиоваскулярных рисков было установлено, что отягченная наследственность установлено у 100 (95,24%) обследованных, ожирение – у 40 (38,09%), гиподинамия – 97 (92,38%), дислипидемия – 72 (68,5%), курение – 29 (27,61%), АГ – 100 (95,2%) обследованных. При этом ожирение I ст. у 28 (26,67%), II ст. у 7 (6,67%), III ст. у 5 (4,76%). АГ I ст. была у 62 (59,1%), II ст. у 30 (28,6%) и III ст. у 8 (7,6%) (рис. 2).



Рис. 2.2. Встречаемость факторов риска у реконвалесцентов COVID-19

У 42 (40%) обследованных установлена ИБС, при этом ФК II у 40 (38,10%) и ФК III у 2 (1,90%). ХСН определена у 68 (64,76 %) обследованных. Их распределение по данным ТШХ на ФК по-

казало, I ФК установлен у 15 (14,29 %), II ФК у 33 (31,4%) и III ФК у 20 (19,05%). ФП установлена у 1 (0,95%) обследованного.

При анализе распространенности факторов риска у одного лица, была установлена что наличие 1 фактора риска определена у 5 (4,76%), 2 мя факторами риска – 12 (11,42%), 3-х факторов риска – 45 (42,85%), и 4-х и более – у 42 (40,02%) (табл. 1).

Таблица 1

Встречаемость факторов риска у реконвалесцентов COVID-19

№	Показатели	n=105 (%)
1	Без фактора риска	1 (0,95 %)
2	1 фактора риска	5 (4,76 %)
3	2 фактора риска	12 (11,42 %)
4	3 фактора риска	45 (42,85 %)
5	4 и более фактора риска	42 (40,02 %)

В крови реконвалесцентов COVID-19, наблюдалось достоверное повышение уровня СРБ, фибриногена и Д-димера. СРБ составил $15,88 \pm 2,52$ мг/мл, высокочувствительный СРБ - $6,03 \pm 0,88$ мг/мл, фибриноген – $398,71 \pm 8,14$ мг/дл, Д-димер – $214,55 \pm 4,73$ нг/мл, тогда как у больных ИБС уровень высокочувствительного СРБ увеличилось в 2 раза составляя $12,8 \pm 0,70$ мг/л ($p < 0,01$), уровень фибриногена и Д-димера увеличились на 13,4% и 31%, составляя $503,6 \pm 9,6$ мг/дл и $248,72 \pm 8,03$ мг/мл (табл. 2). Отмечено, что уровень СРБ ($p < 0,05$), высокочувствительного СРБ ($p < 0,001$), фибриногена ($p < 0,01$) и Д-димеров ($p < 0,01$) в крови реконвалесцентов COVID-19 с ИБС и ХСН были достоверно выше, чем в общей группе обследованных. При этом уровень этих показателей у больных ХСН составил: СРБ составил $25,6 \pm 4,17$ мг/л ($p < 0,001$); фибриногена – $568,6 \pm 10,3$ мг/дл ($p < 0,01$) и отмечено увеличение количества Д-димера в 2 раза составляя $13,4 \pm 0,42$ ($p < 0,01$).

Таблица 2

Показатели воспаления и коагуляционного гемостаза у реконвалесцентов COVID-19

№	Показатели	Общий (n=105)	ГБ (n=100)	ИБС (n=42)	ХСН (n=68)
1	СРБ (мг/мл)	$15,88 \pm 2,52$	$15,71 \pm 3,24$	$23,20 \pm 6,01^*$	$25,6 \pm 4,17^{**}$
2	СРБ высокочувствительный (мг/мл)	$6,03 \pm 0,88$	$10,80 \pm 0,28$	$12,8 \pm 0,70^*$	$13,4 \pm 0,42^*$
3	Фибриноген (мг/дл)	$398,71 \pm 8,14$	$498,1 \pm 8,33$	$503,6 \pm 9,6^*$	$568,6 \pm 10,3^*$
4	Д-димер (нг/мл)	$214,55 \pm 4,73$	$221,6 \pm 4,8$	$248,72 \pm 8,03^*$	$289,8 \pm 6,02^*$
5	Прокальцитонин (нг/мл)	$0,65 \pm 0,03$	$0,65 \pm 0,041$	$0,60 \pm 0,05$	$0,63 \pm 0,05$

Примечание: * $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ различия достоверны по сравнению с показателями общей группы.

Изучение показателей воспаления и коагуляционного гемостаза у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от встречаемости факторов риска у одного лица показала, что уровень высокочувствительного СРБ у лиц с 3 и 4 факторами риска увеличилось почти в 2 раза составляя $13,2 \pm 0,3$ и $14,7 \pm 1,5$ мг/л ($p < 0,01$) против $7,9 \pm 0,75$ у лиц с 1 факторами риска. Так ая же динамика наблюдалась и по отношению показателей фибриногена и Д-димера, уровень фибриногена и Д-димера достоверно увеличились на 13,4% и 31% у больных с

3 факторами риска и на 55,7% и 34,1% у больных с 4 факторами риска (табл. 3). Важным признаком коагулопатии, ассоциированной с COVID-19 (ККА) является повреждение микроциркуляторного эндотелия в малом круге кровообращения и других сосудистых руслах. Поскольку SARS-CoV-2 напрямую заражает эндотелиальные клетки сосудов, вызывая клеточное повреждение и апоптоз, анти-тромботическая активность поверхности просвета заметно снижается [11].

Таблица 3

Показатели воспаления и коагуляционного гемостаза у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от встречаемости факторов риска

№	Показатели	1 ФР (n=5)	2 ФР (n=12)	3 ФР (n=45)	4 и более ФР (n=42)
1	СРБ (мг/мл)	$12,1 \pm 2,4$	$15,8 \pm 3,8$	$18,6 \pm 4,7^*$	$21,4 \pm 4,1^*$
2	СРБ высокочувствительный (мг/мл)	$7,9 \pm 0,75$	$10,5 \pm 0,61$	$13,2 \pm 0,3$	$14,7 \pm 1,5$
3	Фибриноген (мг/дл)	$383,5 \pm 13$	$503,6 \pm 9,6$	$545,6 \pm 45,9^{**}$	$568,6 \pm 10,3^{**}$
4	Д-димер (нг/мл)	$210 \pm 14,5$	$224,1 \pm 12,58$	$243 \pm 7,78^*$	$274,6 \pm 7,47^*$
5	Прокальцитонин (нг/мл)	$0,58 \pm 0,15$	$0,62 \pm 0,07$	$0,66 \pm 0,06$	$0,65 \pm 0,06$

Примечание: * $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ различия достоверны по сравнению с показателями лиц с 1 фактором риска.

Анализ этих показателей у больных в группе с ХСН выявил, что с нормальным уровнем СРБ показатель ТШХ составил $383,69 \pm 8,43$ м, а показатель ШОКС – $5,18 \pm 0,17$ балла, в то время как в группе больных с высоким уровнем СРБ показатели ТШХ и ШОКС были на 50,78% ($p < 0,01$) и на 43,82% ($p < 0,01$) выше. У больных с нормальным уровнем фибриногена показатель ТШХ составил $389,41 \pm 8,72$ м, а показатель ШОКС – $5,27 \pm 0,18$ балла, в то время как в группе больных с более высоким уровнем фибриногена эти показатели составили $246,56 \pm 9,42$ м ($p < 0,01$) и $7,19 \pm 0,13$ балла ($p < 0,01$). Данная динамика также была характерна для показателя Д-димера У больных с нормальным уровнем Д-димера показатель ТШХ составил

$361,73 \pm 9,13$ м, а показатель ШОКС – $5,42 \pm 0,15$ балла, в то время как в группе больных с более высоким уровнем Д-димера эти показатели составили $278,50 \pm 10,20$ м ($p < 0,01$) для показателя ТШХ и $7,08 \pm 0,12$ балла для показателя ШОКС ($p < 0,01$). У больных ХСН, перенесших COVID-19 выявлено взаимосвязь между клиническим течением заболевания и степенью поражения легких: при Ш степени поражения легких наблюдалось снижение ТШХ на 40% ($p < 0,01$) и повышение ШОКС на 49,6% ($p < 0,05$). При этом установлена прямая корреляционная связь высокой степени между степенью поражения легких и показателям ШОКС ($r = -0,78$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. Пульмонология. 2020. №30(5). С. 688–699. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699>.
2. Вёрткин А.Л., Зайратьянц О.В. Подходы к лечению COVID19 с позиции коррекции эндотелиопатии и профилактики тромботических осложнений. Медицинский алфавит. 2021. №(7). С. 46–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-7-46-50>.
3. Голышко В.С., Снежицкий В.А., Матиевская Н.В. Сердечно-сосудистая патология у пациентов с COVID-19. Часть 2. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т.19. №1. С. 5–9. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-1-5-9>
4. Романов Ю.А. SARS-CoV-2, COVID-19 и сердечно-сосудистые осложнения: взгляд с позиции сосудистого эндотелия. Кардиологический вестник. 2022. №17(1). С. 21–28. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701121>
5. Al-Samkari H., Karp Leaf R.S., Dzik W.H., Carlson JCT. et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. Blood. 2020 Jul 23; Vol. 136(4). P. 489–500. doi: 10.1182/blood.2020006520. PMID: 32492712; PMCID: PMC7378457.
6. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A., et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. Thorax. 2021 Apr; Vol. 76(4). P. 399–401. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33273026; PMCID: PMC7716340.
7. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., et al. International register «Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors» (AKTIV) and the register «Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2 outbreak» (AKTIV 2). Russian Journal of Cardiology. 2021. Vol. 26(3). P. 4358. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4358>.
8. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L., et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. Nat Rev Immunol. 2021 May; 21(5):319–329. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33824483; PMCID: PMC8023349.
9. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., Sayer G. et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. Circulation. 2020 May 19;141(20):1648-1655. doi: 10.1161/Circulationaha.120.046941. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32200663.
10. Cortinovis M., Perico N., Remuzzi G. Long-term follow-up of recovered patients with COVID-19. Lancet. 2021 Jan 16;397(10270):173-175. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00039-8. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33428868; PMCID: PMC7833833.
11. Dupont A., Rauch A., Staessens S., Moussa M. et al. Lille Covid Research Network (LICORNE). Vascular Endothelial Damage in the Pathogenesis of Organ Injury in Severe COVID-19. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021 May 5;41(5):1760-1773. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315595. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33626910.
12. Eljilany I., Elzouki A.N. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review. Vasc Health Risk Manag. 2020 Nov 13; Vol. 16. P. 455–462. doi: 10.2147/VHRM.S280962. PMID: 33223833; PMCID: PMC7672709.
13. Hottz E.D., Azevedo-Quintanilha I.G., Palhinha L., Teixeira L., et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. Blood. 2020 Sep 10. Vol. 136(11). P. 1330–1341.

-
- doi: 10.1182/blood.2020007252. PMID: 32678428; PMCID: PMC7483437.
14. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021. 397(10270): 220–232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33428867; PMCID: PMC7833295.
 15. Huang L., Li X., Gu X., Zhang H., Ren L., Guo L., et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med*. 2022 Sep; Vol. 10(9). P. 863–876. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00126-6. Epub 2022 May 11. PMID: 35568052; PMCID: PMC9094732.
 16. Iba T., Levy J.H., Levi M., Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Sep; Vol. 18(9). P. 2103–2109. doi: 10.1111/jth.14975. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32558075; PMCID: PMC7323352.
 17. Kipshidze N., Dangas G., White C.J., Kipshidze N. et al. Viral Coagulopathy in Patients With COVID-19: Treatment and Care. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec; 26:1076029620936776. doi: 10.1177/1076029620936776. PMID: 32687449; PMCID: PMC7461127.
 18. Levi M., Thachil J., Iba T., Levy J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020 Jun. Vol. 7(6): e438–e440. doi: 10.1016/S2352-3026 (20) 30145-9. Epub 2020 May 11. PMID: 32407672; PMCID: PMC7213964.
 19. Rahi M.S., Jindal V., Reyes S.P., Gunasekaran K., Gupta R., Jaiyesimi I. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. *Ann Hematol*. 2021 Feb; Vol. 100(2). P. 309–320. doi: 10.1007/s00277-020-04366-y. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33415422; PMCID: PMC7789889.

14. El-Moselhy E.A., Mohammed A.S., El-Aziz A.A., Sadek I., Hagrass S.A., Farag GAS. Coronary artery disease among elderly Egyptian patients: I. socio-demographic, lifestyle, psychosocial, medical, and biochemical risk factors. *Am J Gerontol Geriatr.* 2018. Vol. 1. P. 1006.
15. Tawfeek H., Nour M.K., Bary A.A., Fattah A.A. Contemporary retrospective analysis of acute coronary syndrome. *An Egyptian study. Egypt J Crit Care Med.* 2016. Vol. 4. P. 79–84.
16. Coronary Artery Disease in South Asians [Internet] *J Asian Health.* 2020 Available from: <http://journalofasianhealth.com/coronary-artery-disease-in-south-asians/>
17. Iso H. Changes in coronary heart disease risk among Japanese. *Circulation.* 2008. Vol. 118. P. 2725–2729.
18. Babadzhanov A.S., Rustamova H.Y., Stozharova N.K., Eshboeva K.U. Retrospective analysis of the incidence of the population of Uzbekistan. *Bulletin of the Tashkent Medical Academy.* 2011. Vol. (3). P. 97–100.
19. Aringazina A., Kuandikov T., Arkhipov V. Burden of the Cardiovascular Diseases in Central Asia. *Cent Asian J Glob Health.* 2018 Aug 8. Vol. 7(1). P. 321. doi: 10,5195/cajgh.2018.321.
20. Brown J.C., Gerhardt T.E., Kwon E. *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jun 5, 2022. Risk Factors For Coronary Artery Disease.
21. Puymirat É. [Epidemiology of coronary artery disease]. *Rev Prat.* 2015 Mar. Vol. 65(3). P. 317–320.

ЮРАК-ҚОН ТОМИР КАСАЛЛИКЛАРИ ПАТОГЕНЕЗИДА ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИНИНГ ЎРНИ

ЗАКИРОВА Г.А., КАМИЛОВА У.К.

«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Тошкент ш., Ўзбекистон

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Закирова Г.А., Камилова У.К.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, г. Ташкент, Узбекистан

В статье анализируется роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, патогенез, эндотелиальная дисфункция.

SUMMARY

THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Zakirova G.A., Kamilova U.K.

Republican specialized scientific-practical medical center of therapy and medical rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiovascular diseases is analyzed in the article.

Keywords: cardiovascular diseases, pathogenesis, endothelial dysfunction.

ХУЛОСА

ЮРАК-ҚОН ТОМИР КАСАЛЛИКЛАРИ ПАТОГЕНЕЗИДА ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИНИНГ ЎРНИ

Закирова Г.А., Камилова У.К.

Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент, Ўзбекистон

Мақолада юрак-қон томир касалликлари патогенезида эндотелий дисфункциясини тутган ўрни ва роли таҳлил қилинган.

Калит сўзлар: юрак-қон томир касалликлари, патогенез, эндотелий дисфункцияси.

Охириги икки ўн йилликда юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) патогенезида эндотелий дисфункцияси алоҳида ўрин тутуши

исботланган. Юрак-қон томир касалликлари патогенезининг кўп йиллик тадқиқотлари кўрса-тишича, томир гомеостази кўп жиҳатдан томир

эндотелийси, яъни тизимли қон оқимини томир девори ички структурасидан ажратиб турувчи нозик ярим ўтказувчи мембрананинг нормал ишига боғлиқдир. Қатор йирик тадқиқотлар натижалари юрак-қон томир касалликлари хусусан, АГ, ЮИК, ИККС билан хасталанган беморларда эндотелий дисфункцияси мавжудлиги касалликнинг номақбул кечиши, ёмон прогноз, юрак-қон томир асоратлари ривожланишининг юқори хавфи ва якуни ўлим эканлигини кўрсатди [1, 2]. Кейинги тадқиқотлар эндотелий қон ва тўқима орасидаги пассив барьер эмас, у фаол аъзо, унинг дисфункцияси атеросклероз, гипертония, ЮИКларини ўз ичига олувчи деярли барча юрак-қон томир касалликлари, шунингдек яллиғланиш реакциялари, аутоиммун жараёнлар, қандли диабет, тромбоз, сепсис, хавфли ўсмалар ўсиши ва б. патогенезининг албатта шарт бўлган компоненти эканлигини исботлади [3, 4]. Эндотелий дисфункцияси деганда бир томондан вазодилатацияловчи, антипролифератив омиллар (NO, простациклин, плазминогеннинг тўқима активатори, натрий уретик пептиднинг С-типи, эндотелиал гиперполяровчи омил) ва бошқа томондан вазоконстриктив, протромботик, пролифератив омиллар (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан А2, плазминогеннинг тўқима активатори ингибитори) ишлаб чиқариши ўртасидаги дисбаланс тушунилади. Шундай қилиб, томир девори эндотелийси гемостазнинг маҳаллий жараёнлари, пролиферация, томир деворига қон ҳужайраларининг миграцияси, томир тонусини бошқаради. Томир эндотелийсининг асосий функцияси азот оксиди, эндотелин, ангиотензин I-AI, простациклин, тромбоксан каби вазоактив агентларни ишлаб чиқиш ва ажратиш ҳисобланади [5, 6, 7]. Эндотелийда табиий дезагрегантлар, плазминогеннинг тўқима активатори – азот оксиди (NO) ва простациклин ҳосил бўлади. Эндотелий ҳужайраси юзасида тромбомодулин оқсили экспрессияси тромбин ва гепаринсимон гликозаминогликанларнинг боғланишига олиб келади. Томир эндотелийси шунингдек, иммун жараёнлар иммунокомпетент ҳужайралар антигенларини ифодалайди ва интерлейкин-1 ишлаб чиқаради. Эндотелий эндотелиал ўсиш омилли секретацияси йўли билан силлиқ мушак ҳужайралари регуляциясида иштирок этади ва уларни вазоконстриктор таъсирдан ҳимоялайди. Илк бор томир тонуси регуляциясида эндотелийнинг мустақил ролига изолирланган артерияни марказий (нейрогуморал) механизмлар иштирокисиз ацетилхолинга жавоб тарзида мушак тонусининг мустақил ўзгариши ишора бўлди. Бу эса вазодилатацияловчи субстанция – эндотелий релаксацияловчи омилнинг очилишига олиб келди. Кейинроқ у азот оксиди NO сифатида идентифирланган ва томир девори кенгайишида азот оксиди (NO) ролини аниқлаган – физиология соҳасида энг муҳим аср

янгилиги сифатида 1998 йил тиббиёт бўйича Нобель мукофотида сазовор бўлган [8].

Меъёрида ишловчи эндотелий L-аргининдан эндотелиал NO – синтаза ёрдамида – томир базал тонусини меъёрида ушлаб туриш учун муҳим бўлган NOни узлуксиз базал ишлаб чиқарилиши билан фарқланади. NO ангиопротектив хусусиятга эга бўлиб, томир силлиқ мушаклари ва моноцитлар пролиферациясини тормозлаб, томир ремоделлашуви жараёни – томир девори патологик қайта қурилишига қарши ҳаракат қилади. Азот оксиди яна антиоксидант хусусиятига эга бўлиб, тромбоцитлар агрегацияси ва адгезияси, моноцитлар миграциясини ингибирлайди ҳамда липопроteidлар ва моноцитлар учун эндотелий нормал ўтказувчанлигини қўллаб-қувватлайди, субэндотелийга паст зичликдаги липопроteidлар оксидланишини тормозлайди. NO томир тонусини бошқарувчи кучли вазодилататор ҳисобланиб, циклик ГМФ миқдорини ошириш орқали томир релаксациясига олиб келади, томир базал тонусини қувватлайди ва турли стимулларга, яъни қон силжиши таранглиги, ацетилхолин, серотонинларга жавобан вазодилатацияни амалга оширади [9, 10]. NO ўзи синтезланган ҳужайранинг мембранасидан ҳужайралараро бўшлиққа тез сингади ва шундай осон, ҳатто рецепторлар таъсирисиз нишон-ҳужайрага киради ва бу NOни нейротрансмиттер сифатидаги хусусиятини аниқлаб беради. Шунга боғлиқ равишда NO бир ҳужайрада ҳосил бўлади, мембранадан ўтади ва бошқа ҳужайра функциясини бошқаради, кўпгина ҳаёт учун муҳим физиологик жараёнларда иштирок этади. Универсал модулятор сифатида унинг роли организмнинг турли хил функциялари, яъни нейронлараро коммуникация, синаптик пластиклик, рецепторлар ҳолати, сигналнинг ҳужайра ичида узатилиши, бошқа нейротрансмиттерлар ажралишида ҳисобланади. NO айрим ҳужайраларда ва бутун организмда физиологик ва метаболик жараёнларнинг универсал регулятори ҳисобланиб, ҳужайралараро ўзаро ҳаракатни амалга оширади, инсоннинг деярли барча тўқима ва аъзоларида сигнал молекула сифатида хизмат қилади [11, 12].

Замонавий фундаментал кардиологияда эндотелий шикастланиши жараёнида асосий ролни ҳужайра ичида эркин радикалларнинг тўпланиши, ҳужайра функцияси ва бутунлигига ноқулай салбий таъсир қилувчи оксидланувчи стресс деб аталувчи жараёнга беради (оксидланувчи стрессдан ташқари паст зичликдаги липопротеинлар ва никотин мустақил салбий таъсир қилиши мумкин). СЮЕда ўткир гипоксия шароитида ҳужайрада эркин радикалларнинг тўпланиши оксидланиш фосфориллашнинг узилиб қолиши ва оксигеназанинг активацияси ҳисобига аутокаталитик жараён юз беради. Эркин радикал жараёнига қарама-

қарши равишда организмда антиоксидант тизим (АОТ) мавжуд бўлиб, организмда гомеостазни сақлаш ва қўллаб-қувватлашга йўналтирилган ҳужайра, тўқима, аъзо ва тизимлар ҳимоя механизми йиғиндиси ҳисобланади. Бу иккала қарама-қарши таркиблар ўртасидаги мувозанат физиологик оптимум ҳолати – перекисли оксидланиш жараёни маълум паст даражада ушлаб туради, занжирли оксидланиш жараёнини ривожланишига тўсқинлик қилади ва организмнинг антиоксидант статусини характерлайди. Антиоксидант тизим кучсизланиши кўшилиб келганда организмда оксидланувчи стресс деб аталадиган ҳолат ривожланади. Оксидланиш стресс маркерларининг зардобдаги юқори миқдори миокардиал дисфункция, ҳолатнинг оғирлиги ва функционал синф (ФС), буйраклар функцияси, С-реактив оқсилнинг зардобдаги даражаси ортиши (СРО) ва NT-pro-BNP – мия натрий уретик пептид охирги фрагменти каби маълум нохуш прогностик маркерлар билан ўзаро корреляцион боғланган бўлади [13, 14, 15]. Оксидатив стресс кучайганда ҳосил бўладиган кислороднинг фаол шакллари томир эндотелийсини шикастлайди ва азот оксиди (NO) секрециясини камайтиради, бу эса эндотелий дисфункциясини чуқурлаштириб, вазоконстрикция, гиперкоагуляция ва силлиқ мушак ҳужайраларининг пролиферацияси оширади [16].

Шундай қилиб, эндотелий дисфункцияси – етарлича кўп қиррали жараёндр. Унинг асосий кўриниши эндотелиал NO – синтаза (L-аргининдан NO синтезига жавобгар фермент) экспрессия/инактивациясининг сусайиши, NO синтези камайиши, NO биофаоллиги бузилиши, эндотелиал ҳужайра юзасидаги рецепторлар зичлигини пасайиши ҳисобланади. Нормада рецепторларни таъсирланиши ҳужайра устида ангиотензин айланттирувчи фермент ҳосил бўлиши ва активацияси, эндотелий ҳужайралари томонидан эндотелин-1 ва бошқа вазоконстриктор субстанциялар ишлаб чиқарилиши кучайишига олиб келади. Эндотелийнинг оғир шикастланишида унинг бутунлиги бузилади, интимада эндотелиал қопламасиз сохалар пайдо бўлади. Бу ҳолатда нейрогормонлар бево-сита силлиқ мушак ҳужайралари билан ўзаро таъсирлашиб унинг қисқаришига олиб келади [17].

Эндотелий функционал ҳолатини текширувчи юқори сезгирликдаги ва махсус усулларни такомиллаштириш юрак-қон томир тизими касалликлари клиник кўриниши ва ривожланиши патогенетик механизмларида эндотелий дисфункциясининг ролини тушуниш, норма ва патологияда томир эндотелий қопламаси вазифаларининг нозик механизмларини аниқлаш имконини туғдиради [18, 19].

СЮДа эндотелий дисфункцияси ривожланиши симпатоадренал ва ренин-ангиотензин-альдостерон тизими гиперактивацияси, шунингдек, яллиғланиш олди цитокинлари гиперпродукцияси, вазодилатацияловчи маҳсулотлар пасайиши ва вазоконстриктив моддалар синтези ортишига

олиб келади. Эндотелий метаболик эҳтиёжларни қондириш учун NO ишлаб чиқариши камаяди, эндотелийга боғлиқ вазодилатация зарарланади, ацетилхолин, брадикининга нисбатан NOни стимулланган ажралиши пасаяди. Унинг ишининг бузилиши томир вазомотор тонуси пасайиши, маҳаллий ва тизимли спастик реакциялар, тромбозлар, томир ремоделлашувига олиб келади. Вазодилатацияловчи самара бузилиши циклик ГМФга нисбатан силлиқ мушакли ҳужайралар жавобини аниқловчи гуанилатциклаза тизими дефектига мувофиқ генераллашган тусга қиради [20, 21]. СЮЕ ривожланишида ангиотензин айланттирувчи ферментнинг (ААФ) асосий қисми эндотелиал ҳужайра мембранасида жойлашганлиги улкан аҳамиятга эга бўлади. Томир тонусининг регуляциясида ААФ иштироки томирлар силлиқ мушак ҳужайраси АТ1-рецепторларини стимуляцияси орқали кучли вазоконстриктив таъсир кўрсатувчи ангиотензин II синтези орқали амалга оширилиши ва эндотелий дисфункцияси билан яна ҳам яқин бошқа механизм ААФнинг брадикинин деградациясини кучайтириш хусусиятлари билан боғлиқ бўлиши мумкин. Эндотелиал ҳужайра юзасида жойлашган ААФ фаоллигининг ошиши брадикинин парчаланишини тезлаштиради ва унинг нисбий етишмовчилигини чақиради ва эндотелий ҳужайраси брадикинин рецепторларининг адекват стимуляцияси йўқлиги NO синтезининг пасайиши ва томир тонусининг ошишига олиб келади [22].

СЮЕда эндотелий функциясининг аҳамиятли бузилиши эндотелин-1нинг экспрессияси, синтези ва миқдорининг ошиши билан боғлиқ бўлиб, у кескин яққол томирларни торайтирувчи хусусиятга эга, миокард гипертрофияси ривожланишида иштирок этади, юрак мушагида фиброз ривожланиши ва коллаген синтезини стимуллади, кардиомиоцитлар апоптозига таъсир кўрсатади [23, 24]. Бу жараёнда тромбоцитар-томир гемостазининг ҳам аҳамияти катта бўлиб, тромбоз ривожланиши, томир спазми ва эндотелий дисфункцияси ривожланишида унинг муҳим ролини белгилаб беради. ЭДСида тромбоцитлар хусусиятлари – уларнинг адгезия, активация, гранулалар секрецияси, агрегация кучаяди ва бу ҳолатда коллаген, АДФ, эркин радикаллар стимулловчи омил бўлиб хизмат қилади [25, 26].

Тромбоцитлар билан томир девори ўзаро таъсири механизмларини ўрганиш шуни аниқладдики, ЭДСида тромбоцитлар массив ёпишиши ва агрегацияси ривожланади, улар фаоллашиб, вазоконстрикцияни кучайтирувчи моддалар ишлаб чиқаради ва бу эса СЮЕ бўлган беморларда томир спазми, ишемия ва тромблар ҳосил бўлиши билан характерланувчи ЭД яққоллигини янада чуқурлаштиради. ИККСли беморларни текшириш АДФ индуцирланган – тромбоцитлар агрегацияси соғлом шахсларга нисбатан 1,2 баробар баландлиги аниқланди.

Эркин радикаллар простациклин ҳосил бўлишини тормозлайди ва тромбоцитлар агрегациясига тўсқинлик қилувчи эндотелиал релаксацияловчи омилни парчалайди [27]. Маълумки, интакт томир эндотелийси турли қон компонентларининг озгина бўлса ҳам фаоллашувига олиб келмайди. Томир девори бутунлиги бузилишида унинг базал мембрананинг микрофибриллалари ва коллагенни ўз ичига олувчи субэндотелиал структуралари яланғочланиб қолади. Қонда айланиб юрган тромбоцитлар яланғоч коллаген толалар билан ўзаро таъсирлашиб, шикастланган юзага ёпишади ва бу жараёнга тромбоцитлар юзасини қопловчи VIII омил комплексининг юқори молекуляр полимерлар ва фибронектин ёрдам беради. VIII омил комплекси таркибига шикастланган субэндотелиал структураларга айланиб юривчи тромбоцитларнинг бошланғич адгезиясида фаол иштирок этувчи фон Виллебранд омил (ФВО) киради. Эндотелийга адгезиядан кейин тромбоцитлар ўзаро ёпишади ва агрегатлар ҳосил қилади. Тромбоцитлар фаоллашуви кўп миқдордаги гемостатик омиллар, жумладан эндотелий шикастланганда ажраландирилган тўқима тромбопластини ва эндотелий ишлаб чиқарадиган эндотелин-1 тромбоцитлар ўсиш омилга боғлиқ бўлади [28].

NO-синтаза азот оксиди (NOS) ферменти таъсирида ҳосил бўлади. NO-синтаза учта асосий изоформа кўринишида мавжуд, улар ўзини номини илк бор аниқланган ҳужайра типи бўйича олган: нейронал NO-синтаза (nNOS ёки NOS I), эндотелиал NO-синтаза (eNOS ёки NOS III) ва макрофаглар NO-синтазаси ёки индуцибел NO-синтаза (iNOS ёки NOSII). Нейронал ва эндотелиал NO синтазалар муқим фаолликдаги ферментлар ҳисобланади, макрофагал ёки индуцибел NO-синтазалар фаоллиги кўпроқ цитокинлар орқали бошқарилади. Эндотелиал NO-синтаза эндотелий ҳужайраларида муқим экспрессирланади [29]. Эндотелиал дисфункция, кўп касалликларнинг патогенетик механизмида иштирок этувчи оксидатив

стресс билан ҳам боғлиқ. НАДФН-оксидаза (Nox) буйрак касалликлари ривожланишида оксидатив стресснинг асосий кўрсаткичи сифатида намоён бўлиб, диабетик нефропатия ва сурункали буйрак касаллигида Nox4 и Nox2 ошиши билан тавсифланади. Оксидатив стресс – замонавий фундаментал кардиологияда эндотелий шикастланиши жараёнида асосий ролни ҳужайра ичида эркин радикалларни тўпланиши, ҳужайра функцияси ва бутунлигига ноқулай салбий таъсир қилувчи оксидланувчи стресс деб аталувчи жараёнга беради. СЮЕда ўткир гипоксия шароитида ҳужайрада эркин радикалларнинг тўпланиши оксидланиш фосфориллашнинг узилиб қолиши ва оксигеназанинг активацияси ҳисобига аутокаталитик жараён юз беради. Эркин радикал жараёнига қарама-қарши равишда организмда антиоксидант тизим (АОТ) мавжуд бўлиб, организмда гомеостазни сақлаш ва қўллаб-қувватлашга йўналтирилган ҳужайра, тўқима, аъзо ва тизимлар ҳимоя механизми йиғиндиси ҳисобланади. Бу иккала қарама-қарши таркиблар ўртасидаги мувозанат физиологик оптимум ҳолати – перекисли оксидланиш жараёнини маълум паст даражада ушлаб туради, занжирли оксидланиш жараёнининг ривожланишига тўсқинлик қилади ва организмнинг антиоксидант статусини характерлайди. Антиоксидант тизим кучсизланиши қўшилиб келганда организмда оксидланувчи стресс деб аталандиган ҳолат ривожланади [30, 31].

Шундай қилиб, эндотелий қатор юрак-қон томир касалликлари, жумладан буйраклар дисфункцияси ривожланишида муқим ролни ўйнайди, ёпиқ ҳалқа ҳосил қилиб, эндотелий релаксацияловчи омил ишлаб чиқарилишини пасайтиради, вазоконстрикция, ангиотензин айлантирувчи фермент, тромбоцитар-томир гемостази, эндотелин-1 ни фаоллаштиради, ишемия, тромб ҳосил бўлиши, некроз ва апоптоз жараёнларига таъсир қилади, бу эса унинг эрта диагностикаси ва даволашга ёндашув бўйича стратегия ишлаб чиқишни тақозо этади.

АДАБИЁТЛАР

1. Boulanger C.M., Ince S. Chantal M. Boulanger: Exploring the Endothelium. *Circ Res.* 2017 Jul 21. Vol. 121(3). P. 208–210.
2. Pawlak-Chomicka R., Chomicki W., Krauze T. Investigating the Ischaemic Phase of Skin NADH Fluorescence Dynamics in Recently Diagnosed Primary Hypertension: A Time Series Analysis. *J Clin Med.* 2023 Feb 4. Vol. 12(4). P. 1247.
3. Gunawardena T., Merinopoulos I., Wickramarachchi U., Vassiliou V., Eccleshall S. Endothelial Dysfunction and Coronary Vasoreactivity A Review of the History, Physiology, Diagnostic Techniques, and Clinical Relevance. *CurrCardiol Rev.* 2021. Vol. 17(1). P. 85–100.
4. Shechter M., Matetzky S., Prasad M., Goitein O., Goldkorn R., Naroditsky M., Koren-Morag N., Lerman A. Endothelial function predicts 1-year adverse clinical outcome in patients hospitalized in the emergency department chest pain unit. *Int J Cardiol.* 2017 Aug 1. Vol. 240. P. 14–19.
5. Gunawardena T., Merinopoulos I., Wickramarachchi U., Vassiliou V., Eccleshall S. Endothelial Dysfunction and Coronary Vasoreactivity – A Review of the History, Physiology, Diagnostic

- Techniques, and Clinical Relevance. *CurrCardiol Rev.* 2021. Vol. 17(1). P. 85–100.
6. Altabas V., Biloš LSK. The Role of Endothelial Progenitor Cells in Atherosclerosis and Impact of Anti-Lipemic Treatments on Endothelial Repair. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 28. Vol. 23(5). P. 2663.
 7. Alexander Y., Osto E., Schmidt-Trucksäss A. et al. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. *Cardiovasc Res.* 2021 Jan 1. Vol. 117(1). P. 29–42.
 8. Gao J., Pan X., Li G., Chatterjee E., Xiao J. Physical Exercise Protects Against Endothelial Dysfunction in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *J Cardiovasc Transl Res.* 2022 Jun. Vol. 15(3). P. 604–620.
 9. Balistreri CR. Promising Strategies for Preserving Adult Endothelium Health and Reversing Its Dysfunction: From Liquid Biopsy to New Omics Technologies and Noninvasive Circulating Biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 7. Vol. 23(14). P. 7548.
 10. De Pablo-Moreno J.A., Serrano L.J., Revuelta L., Sánchez M.J., Liras A. The Vascular Endothelium and Coagulation: Homeostasis, Disease, and Treatment, with a Focus on the Von Willebrand Factor and Factors VIII and V. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 27. Vol. 23(15). P. 8283.
 11. Daiber A., Steven S., Weber A., Shuvaev V.V., Muzykantov V.R., Laher I., Li H., Lamas S., Münzel T. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol.* 2017 Jun. Vol. 174(12). P. 1591-1619.
 12. Craighead D.H., Freeberg K.A., Seals D.R. Vascular Endothelial Function in Midlife/Older Adults Classified According to 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guidelines. *J Am Heart Assoc.* 2020 Sep. Vol. 9(17). P. e016625.
 13. Chia P.Y., Teo A., Yeo T.W. Overview of the Assessment of Endothelial Function in Humans. *Front Med (Lausanne).* 2020 Oct 7. Vol. 7. P. 542–567.
 14. Greaney J.L., Saunders E.F.H., Santhanam L., Alexander L.M. Oxidative stress contributes to microvascular endothelial dysfunction in men and women with major depressive disorder. *Circ Res.* 2019. Vol. 124. P. 564–574. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313764
 15. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., Nishigaki I. The vascular endothelium and human diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2013. Vol. 9. P. 1057–1069. doi: 10.7150/ijbs.7502
 16. Norooznejhad A.H., Mansouri K. Endothelial cell dysfunction, coagulation, and angiogenesis in coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Microvasc. Res.* 2021. Vol. 137. P. 104–188. doi: 10.1016/j.mvr.2021.104188
 17. Tang Y., Gan X., Curran E., Lamberti G., Krynska B., Kiani M.F., Wang B. Targeted delivery of vascular endothelial growth factor improves stem cell therapy in a rat myocardial infarction model. *Nanomedicine.* 2014. Vol. 10. P. 1711–1718. doi: 10.1016/j.nano.2014.06.001.
 18. Theofilis P., Sagris M., Oikonomou E., Antonopoulos A.S., Siasos G., Tsioufis C., Tousoulis D. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. *Biomedicines.* 2021. Vol. 9. P. 781. doi: 10.3390/biomedicines9070781
 19. Glassman P.M., Myerson J.W., Ferguson L.T., Kiseleva R.Y., Shuvaev V.V., Brenner J.S., Muzykantov V.R. Targeting drug delivery in the vascular system: Focus on endothelium. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2020. Vol. 157. P. 96–117. doi: 10.1016/j.addr.2020.06.013.
 20. Krüger-Genge A., Blocki A., Franke R.-P., Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. P. 4411. doi: 10.3390/ijms20184411.
 21. Yang Q., Wijerathne H., Langston J.C., Kiani M.F., Kilpatrick L.E. Emerging Approaches to Understanding Microvascular Endothelial Heterogeneity: A Roadmap for Developing Anti-Inflammatory Therapeutics. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. P. 7770. doi: 10.3390/ijms22157770.
 22. Qiu J., Hirschi K.K. Endothelial cell development and its application to regenerative medicine. *Circ. Res.* 2019. Vol. 125. P. 489–501. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.311405.
 23. Guo Z., Mo Z. Regulation of endothelial cell differentiation in embryonic vascular development and its therapeutic potential in cardiovascular diseases. *Life Sci.* 2021. Vol. 276. P. 119–406. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119406.
 24. Sena C.M., Gonçalves L., Seiça R. Methods to evaluate vascular function: A crucial approach towards predictive, preventive, and personalised medicine. *EPMA J.* 2022. Vol. 13. P. 209–235. doi: 10.1007/s13167-022-00280-7.
 25. Dowsett L., Higgins E., Alanazi S., Alshuwayer N.A., Leiper F.C., Leiper J. ADMA: A key player in the relationship between vascular dysfunction and inflammation in atherosclerosis. *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9. P. 3026. doi: 10.3390/jcm9093026.
 26. Ghosh A., Gao L., Thakur A., Siu P.M., Lai CWK. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. *J BiomedSci.* 2017 Jul 27. Vol. 24(1). P. 50. doi: 10.1186/s12929-017-0357-5.
 27. Shaito A., Aramouni K., Assaf R., Parenti A., Orekhov A., Yazbi A.E., Pintus G., Eid AH.

-
- Oxidative Stress-Induced Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022 Mar 18. Vol. 27(3). P. 105. doi: 10.31083/j.fbl2703105.
28. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017. Vol. 956. P. 511–540. doi: 10.1007/5584_2016_90. PMID: 28035582.
29. Incalza M.A., D'Oria R., Natalicchio A., Perrini S., Laviola L., Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *VasculPharmacol*. 2018 Jan. Vol. 100. P. 1–19. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.005.
30. Haybar H., Shahrabi S., Rezaeeyan H., Shirzad R., Saki N. Endothelial Cells: From Dysfunction Mechanism to Pharmacological Effect in Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Toxicol*. 2019 Feb. Vol. 19(1). P. 13–22. doi: 10.1007/s12012-018-9493-8.
31. Benincasa G., Coscioni E., Napoli C. Cardiovascular risk factors and molecular routes underlying endothelial dysfunction: Novel opportunities for primary prevention. *BiochemPharmacol*. 2022 Aug. Vol. 202. P. 115–108. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115108.