

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.831-005.4

Циркулирующие эндотелиоциты и их предшественники как маркер дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт (обзор)

М. П. Топузова¹, Т. М. Алексеева¹, Т. В. Вавилова¹,
О. В. Сироткина^{1,2}, Е. Г. Клочева³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Гатчина, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Топузова Мария Петровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: marcun@rambler.ru

Статья поступила в редакцию
08.11.17 и принята к печати 28.12.17.

Резюме

Основными причинами развития ишемического инсульта (ИИ) являются артериальная гипертензия (АГ) и атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга. В последние годы особое внимание отводится изучению функций эндотелия сосудов, который считается как мишенью для АГ и атеросклероза, так и эффектором в патогенезе этих патологических состояний. Понятие эндотелиальной дисфункции включает в себя структурные и функциональные изменения эндотелия. Метод определения в крови уровня циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) и клеток-предшественниц прогениторных эндотелиальных клеток (ПЭК) позволяет судить о степени повреждения эндотелия и его репаративной активности. В статье представлены данные о диагностической ценности определения ЦЭК и ПЭК методом проточной цитометрии для прогнозирования течения и исходов ИИ у больных АГ.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, ишемический инсульт, лакунарный инсульт, циркулирующие эндотелиальные клетки, прогениторные эндотелиальные клетки

Для цитирования: Топузова М. П., Алексеева Т. М., Вавилова Т. В., Сироткина О. В., Клочева Е. Г. Циркулирующие эндотелиоциты и их предшественники как маркер дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт (обзор). Артериальная гипертензия. 2018;24(1):57–64. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-57-64

Circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells as a marker of endothelial dysfunction in hypertensive patients survived after ischemic stroke (review)

M. P. Topuzova¹, T. M. Alekseeva¹, T. V. Vavilova¹,
O. V. Sirotkina^{1,2}, E. G. Klocheva³

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Petersburg Nuclear Physics Institute named after
Konstantinov, National Research Center “Kurchatov Institute”,
Gatchina, Russia

³ North-West State Medical University named after Mechnikov,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Mariya P. Topuzova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: marcun@rambler.ru

Received 8 November 2017;
accepted 28 December 2017.

Abstract

The main causes of ischemic stroke (IS) include arterial hypertension (HTN) and cerebral atherosclerosis. Based on the recent evidence, vascular endothelium is considered a target organ in patients with HTN and atherosclerosis, as well as an effector in their pathogenesis. The concept of endothelial dysfunction includes structural and functional changes in the endothelium. The level of circulating endothelial cells (CECs) and endothelial progenitor cells (EPCs) in the blood allows us to judge about degree of endothelial damage and its reparative activity. The article presents data on the diagnostic value of assessment of CECs and EPCs by flow cytometry for predicting the course and outcomes of IS in hypertensive patients.

Key words: endothelial dysfunction, ischemic stroke, lacunar stroke, circulating endothelial cells, progenitor endothelial cells

For citation: Topuzova MP, Alekseeva TM, Vavilova TV, Sirotkina OV, Klocheva EG. Circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells as a marker of endothelial dysfunction in hypertensive patients survived after ischemic stroke (review). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(1):57–64. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-57-64

Введение

Церебральный инсульт по праву считается важнейшей проблемой современной медицины вследствие высокой летальности, инвалидизации и социальной дезадаптации пациентов [1, 2]. В России уровень летальных исходов в остром периоде инсульта составляет 35 %. За первый месяц после перенесенного ишемического инсульта (ИИ) смертность может достигать от 8 до 20 % [3], а к концу первого года увеличивается на 10–15 % [4]. На долю инсульта приходится почти треть всех случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5]. Наиболее частым является острое ишемическое поражение головного мозга,

составляющее 70–80 % общего числа инсультов [6, 7]. Лакунарный инсульт (ЛИ) встречается в 25 % случаев всех ИИ, развивается на фоне поражения мелких мозговых артерий (микроангиопатии) и характеризуется образованием очага в глубинных отделах мозгового вещества, размером до 20 мм в диаметре [8, 9]. К особенностям ЛИ можно отнести частое асимптомное или малосимптомное течение, большой процент рецидивирования (23,5 % в год в течение 3 лет), множественный разрыв внутримозговых связей и, как следствие, когнитивный дефицит [10]. Артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз считаются ведущими причинами развития ИИ.

Известно, что антигипертензивная терапия уменьшает относительный риск повторного инсульта на 19%, а абсолютный — на 25% [11]. Согласно результатам многочисленных исследований, смертность от ССЗ при длительном лечении гиполипидемическими препаратами снижается в среднем на 30% [12, 13]. Обнаружено статистически значимое снижение относительного риска инсульта на фоне терапии статинами [14]. Выявлено, что прогрессирование атеросклероза ведет к повреждению внутренних слоев сосудистой стенки, обуславливая структурные и функциональные нарушения в эндотелии [15, 16].

Эндотелий сосудов в последние годы является объектом многочисленных исследований и рассматривается не только как мишень для атеросклеротического поражения и АГ, но и как эффектор в патогенезе этих патологических состояний [17–25]. Комплекс изменений в структуре и функции эндотелия принято называть эндотелиальной дисфункцией (ЭД) [26–31].

Определено, что функциональные характеристики эндотелия нарушаются раньше, чем возникают морфологические и клинические проявления атеросклероза, что позволяет рассматривать ЭД как предиктор повышенного риска ССЗ [15, 20, 29, 32, 33]. В немалом числе исследований последних лет показано, что действие большинства факторов риска атеросклероза реализуется через нарушение функций эндотелия [34–36].

Репаративная функция эндотелия

В физиологических условиях эндотелиальные клетки постоянно обновляются. Репаративная активность эндотелия является важнейшим свойством для сохранения его структуры и функции. Отжившие эндотелиальные клетки и их частицы разрушаются, высвобождая при этом тканевые факторы, обладающие коагуляционными свойствами, что способствует постоянному микротромбообразованию даже в норме. Но благодаря наличию естественной антикоагулянтной системы в физиологических условиях микротромбы быстро лизируются [34]. Таким образом, основой для нормально функционирующего эндотелия служит баланс между повреждением и восстановлением эндотелиальных клеток.

Целостность и функциональность эндотелия поддерживаются за счет нескольких процессов: слущивания старых клеток эндотелия в микроциркуляторное русло циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), регенерации и пролиферации созревших эндотелиальных клеток *in situ*, миграции и пролиферации клеток-предшественниц — прогени-

торных эндотелиальных клеток (ПЭК) из костного мозга [37]. Эти процессы происходят как в физиологических условиях (постепенно и медленно), так и в условиях патологии (остро и быстро).

Количество ПЭК в периферической крови и их функциональное состояние отражают эндогенный резерв эндотелия [38].

Неоангиогенез

Предполагается, что после перенесенного ЛИ в зоне ишемического поражения восстановление кровотока возможно благодаря неоангиогенезу — ангиогенезу и артериогенезу [39–41].

Ангиогенез обеспечивает восстановление кровеносных сосудов посредством ПЭК, попадающих из костного мозга с кровью в поврежденный сосуд. Именно эти клетки затем дифференцируются в зрелые эндотелиоциты [40–42]. В ряде работ установлено, что повышение уровня ПЭК в периферической крови у пациентов значимо улучшает функциональный исход инфаркта мозга [43], а также способствует поддержанию эндотелиального гомеостаза и неоваскулогенеза при острой ишемии в головном мозге. Снижение уровня ПЭК в крови свидетельствует о высоком риске развития сосудистых осложнений церебрального и коронарного атеросклероза [44]. В эксперименте на мышах с трансплантацией ПЭК при остром ишемическом поражении головного мозга показано улучшение перфузии и увеличение плотности капилляров в зоне ишемии [41, 44]. Артериогенез инициируется повышенным давлением на стенку артерии при ее окклюзии, ангиогенез же активируется под действием гипоксии [44]. Инициация ангиогенеза происходит под действием сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и экспрессии его рецепторов (vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2) на поверхности ПЭК [39, 40, 45, 46]. На стадии артериогенеза происходит ветвление оставшихся проходимыми артериол и формирование новых анастомозов [39, 40].

Известно, что повышать пролиферативный потенциал ПЭК могут механические воздействия на эндотелий, например, напряжения сдвига [47, 48].

Определение ЦЭК и ПЭК в периферической крови методом проточной цитометрии

Учитывая то, что ЭД отражает равновесие между повреждением и восстановлением сосудистого эндотелия, был разработан метод оценки функции эндотелия — определения количества ЦЭК и ПЭК в периферической крови [49].

На современном этапе уровень ЦЭК и ПЭК определяется методом проточной цитометрии.

В методике определения ЦЭК используются флуоресцентно меченные моноклональные антитела CD146-PE как метка для ЦЭК и CD45-PC5 как пан-лейкоцитарный маркер [50].

Тем не менее до сих пор нет стандартных маркеров для идентификации ПЭК, ни один из наборов маркеров не является полностью специфичным для определения ПЭК [51]. Часто используют комбинацию маркеров CD34+, CD133+, VEGFR-2 и KDR (рецептор домена киназной вставки) или Flk-1 (фетальная печеночная киназа) [52]. Иногда применяются такие маркеры, как фактор фон Виллебранда, CD31+ и CD144+. Однако надо учитывать, что эти антигены могут быть маркерами зрелых эндотелиальных клеток [53, 54]. CD 34+ и CD 133+ — антигены незрелых стволовых клеток, VEGFR-2 помечает созревшие эндотелиальные клетки, опосредует сигнал VEGF [55]. Некоторые исследователи определяют ПЭК как клетки, экспрессирующие комбинации маркеров: CD 133+/CD 34+/VEGFR-2+, CD 133+/CD 34+, CD 133+/VEGFR-2+, CD 34+/VEGFR-2+, CD 133+ и других. Это фенотипическое разнообразие может быть обусловлено тем, что достоверный фенотип ПЭК все еще не выявлен или что имеющиеся фенотипы показывают разные стадии дифференцировки ПЭК [51, 53]. Предполагается, что антиген CD 34+ экспрессируется на более зрелых клетках, чем CD 133+. Существует мнение, что ПЭК происходят из клеток, не экспрессирующих CD 133+, а также что при проведении анализа необходимо исключать лейкоциты, меченные CD 45+ [56]. Согласно данным ряда авторов, на сегодняшний день для идентификации ПЭК целесообразно использовать антигены CD 133+, CD 34+, VEGFR-2+ или их комбинации [57, 58].

Показано, что степень эндотелиального повреждения коррелирует с увеличением количества ЦЭК в периферической крови [59], тогда как уровень циркулирующих ПЭК уменьшается при ЭД [60].

Ранее выявлено, что количество циркулирующих ПЭК уменьшается при ССЗ, а также сахарном диабете и старении [61, 62].

При сравнении уровня ПЭК здоровых лиц и больных ССЗ установлено снижение количества циркулирующих ПЭК, оцениваемое как предиктор прогрессирования атеросклероза [63].

В процессе изучения качественного и количественного состава циркулирующих ПЭК было предложено рассматривать эти показатели как диагностический и прогностический маркер ССЗ [64].

А. Е. Семенова с коллегами (2012), учитывая, что низкий уровень ПЭК является предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости, выдвинули предположение о прямом влиянии количества

и функций ПЭК на развитие и прогрессирование ССЗ [65].

Следует заметить, что методы, направленные на коррекцию факторов риска ССЗ, например, занятия физическими упражнениями, повышают уровни циркулирующих ПЭК у пациентов с ССЗ [66].

Уровень ЦЭК и ПЭК при ИИ

Ранее установлено, что уровень ЦЭК коррелирует с уровнем молекулярных маркеров повреждения эндотелия в плазме периферической крови. Также было определено, что у пациентов с высоким уровнем ЦЭК наблюдалась низкая степень выраженности вазодилатации [67, 68].

В остром периоде ИИ, в том числе и ЛИ, нарушается целостность эндотелиальной выстилки с одновременным появлением в периферической крови ЦЭК, при этом степень эндотелиальной десквамации находится в прямой зависимости от тяжести неврологического дефицита. На фоне АГ без верифицированного атеросклероза магистральных артерий головного мозга повреждение эндотелиальной выстилки в остром периоде ЛИ происходит более выражено, чем на фоне АГ с сочетанием атеросклеротического поражения церебральных артерий (уровень ЦЭК $8,3 \pm 1,6$ и $5,9 \pm 2,1$ кл/мкл соответственно, $p = 0,04$). Установлено, что определение ЦЭК методом проточной цитометрии с использованием CD146+ и CD45+ для оценки функционального состояния эндотелия у больных в остром периоде ЛИ высокоинформативно и специфично [69].

Определено, что пролиферация эндотелиоцитов в зоне пенумбры начинается в первые 12–24 часа от начала инсульта и достигает максимума через 48 часов, однако через 168 часов возвращается к исходному состоянию [44].

Есть мнение, что ПЭК способствуют высвобождению ростовых факторов нейронов, что активизирует нейрогенез [49, 61, 70].

Нарушение функционального постоянства эндотелиоцитов снижает жизнеспособность ПЭК. Установлено, что в поддержании жизнеспособности ПЭК, а также стимуляции их репаративной способности принимают участие ангиогенные Т-лимфоциты [71].

Высказано мнение, что стимулирующее влияние на функциональные возможности ПЭК при церебральной микроангиопатии могут оказывать ангиогенные Т-лимфоциты, способствуя репарации эндотелия артериол и гематоэнцефалического барьера, формированию новых сосудов. Адекватность процесса регенерации эндотелия в острейшем периоде ЛИ играет решающую роль в ранней вторичной профилактике инсульта и сдерживании

прогрессии церебрального артериосклероза, а также в предупреждении неблагоприятных исходов инсульта, таких как сосудистый паркинсонизм и когнитивный дефицит [72].

Так, у больных в остром периоде ИИ отмечено уменьшение количества ПЭК. Это может указывать на ЭД, а также отражать недостаточность репарации эндотелия и замедление процессов ангиогенеза [73].

В исследовании, проведенном Н. К. Уір и соавторами (2008), была изучена гипотеза о повышении уровня циркулирующих ПЭК при ИИ, а также об использовании концентрации ПЭК в качестве прогностического показателя в прогнозировании исходов инсульта. Уровень циркулирующих ПЭК оказался значительно выше у пациентов с ИИ, чем у пациентов с высоким риском развития ИИ ($p < 0,05$). Также было выявлено, что уровень ПЭК через 48 часов после ИИ был ниже ($p < 0,0001$) у пациентов с выраженным неврологическим дефицитом, чем у больных с легким неврологическим дефицитом (≥ 12 баллов и < 12 баллов по шкале NIHSS соответственно). Уровень ПЭК коррелировал со степенью выздоровления после ИИ (уменьшение ≥ 4 балла по шкале NIHSS на 21-й день) ($p = 0,0004$). Низкий уровень циркулирующих ПЭК через 48 часов рассматривался как предиктор неврологического ухудшения (оценка по шкале NIHSS ≥ 12 баллов), в том числе неблагоприятные клинические исходы — повторный ИИ, любые случаи смерти или оценка по шкале NIHSS ≥ 12 баллов на 90-й день после ИИ ($p < 0,001$) [74].

Испанские коллеги (2013) по результатам своего исследования на 146 пациентах в остром периоде ИИ выявили, что количество циркулирующих ПЭК достигало максимума на 7-й день заболевания ($p = 0,045$ при сравнении с исходным уровнем и уровнем ПЭК через 3 месяца после инсульта). Также выявлено, что предварительный прием статинов увеличивает уровни ПЭК (отношение шансов: 3,11, $p = 0,008$). Было показано, что на фоне приема статинов у пациентов с атеросклеротическим поражением как крупных, так и мелких сосудов были более высокие уровни ПЭК, что улучшает исход заболевания через 3 месяца [75].

Увеличение ПЭК в крови после ИИ ассоциировано с хорошим функциональным исходом, ограничением размера инфаркта мозга и регрессом неврологических нарушений [76, 77].

Л. Н. Анацкая с коллегами (2012) наблюдали неоднородность субпопуляционного состава ПЭК, находящихся на разных стадиях созревания, в периферической крови пациентов в острейшем периоде ЛИ. Исследователи предполагают, что это

отражает хроническую ЭД церебрального микроциркуляторного русла с перманентной эндотелио-деструкцией [78].

В 2016 году Л. Н. Анацкая с соавторами выявили у пациентов в остром периоде ЛИ на фоне микроангиопатии повышение уровня ЦЭК с одновременным и значимым снижением уровня ПЭК относительно уровня ЦЭК в ответ на острую ишемию [72].

Заключение

Снижение функциональной активности ПЭК приводит к развитию и прогрессированию атеросклероза и АГ. Таким образом, определение количественных и качественных характеристик циркулирующих ПЭК, а также сопоставление их с уровнем ЦЭК в периферической крови целесообразно использовать с диагностической целью, для определения прогноза течения ССЗ, в частности ишемического мозгового инсульта и его подтипа ЛИ. Кроме того, отношение между этими показателями (ЦЭК/ПЭК) возможно использовать с целью оценки эффективности антигипертензивной и гиполипидемической терапии, и по сути это отношение можно назвать индексом повреждения и репаративной возможности эндотелия. Вместе с тем остается открытым вопрос диагностического и прогностического значения уровня циркулирующих различных субпопуляций ПЭК, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Hachinski V, Donnan GA, Gorelick PB, Hacke W, Cramer SC, Kaste M et al. Stroke: working toward a prioritized world agenda. *Stroke*. 2010;41(6):1084–1099.
2. Стулин И. Д., Мусин Р. С., Белоусов Ю. Б. Инсульт с точки зрения доказательной медицины. Качественная клиническая практика. 2003;4:100–118. [Stulin ID, Musin RS, Belousov YuB. Stroke from the point of view of evidence-based medicine. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2003;4:100–118. In Russian].
3. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol*. 2003;2(1):43–53.
4. Варакин Ю. Я. Эпидемиологические аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005;2:4–10. [Varakin YuYa. Epidemiological aspects of prevention of cerebrovascular disorders. *Atmosfera. Nervnyye Bolezni = Atmosphere. Neurological diseases*. 2005;2:4–10. In Russian].
5. Bonita R. Stroke prevention: a global perspective. In: *Stroke Prevention*. Norris JW, Hachinsky V, eds. New York, NY: Oxford University Press, 2001. P. 259–274.

6. Дамулин И. В. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге: под ред. Н. Н. Яхно. Болезни нервной системы: руководство для врачей. М.: Медицина, 2005. С. 231–302. [Damulin IV. Disorders of blood circulation in the brain and spinal cord. Ed. Yakhno, NN. Diseases of the nervous system: a guide for doctors. M.: Meditsina, 2005. P. 231–302. In Russian].

7. Суслина З. А. Сосудистые заболевания головного мозга в России: реальность и перспективы решения проблемы. Актуальные направления в неврологии: Материалы XIII Международной конференции 27–29 апреля 2011 г., Судак. Киев, 2011. С. 26. [Suslina ZA. Vascular diseases of the brain in Russia: reality and prospects for solving the problem. Actual directions in neurology: Materials of the XIII International Conference April 27–29, 2011, Sudak, Kiev, 2011. P. 26. In Russian].

8. Верещагин Н. В., Моргунов В. А., Гулевская Т. С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997. 228 с. [Vereshchagin NV, Morgunov VA, Gulevskaya TS. Brain pathology in atherosclerosis and arterial hypertension. M.: Meditsina, 1997. P. 228. In Russian].

9. Максимова М. Ю. Малые глубинные (лакунарные) инфаркты головного мозга при артериальной гипертензии и атеросклерозе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.13, 03.00.04. М., 2002. 50 с. [Maksimova MY. Small lacunar strokes in hypertension and atherosclerosis: PhD Thesis: 14.00.13, 03.00.04. M., 2002. P. 50. In Russian].

10. Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C. The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire community stroke project. *Stroke*. 1987;18(3):545–551.

11. Фоякин А. В., Гераскина Л. А. Профилактика инсульта. Рекомендации по антигипертензивной терапии. Нервные болезни. 2016;3:7–13. [Fonyakin AV, Geraskina LA. Stroke prevention. Recommendations for antihypertensive therapy. *Nervnyye Bolezni* = Neurological Diseases. 2016;3:7–13. In Russian].

12. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Cholesterol treatment trialists' (CTT) collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267–1278.

13. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004;363(9411):757–767.

14. Biffi A, Devan WJ, Anderson CD, Cortellini L, Furie KL, Rosand J et al. Statin treatment and functional outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42(5):1314–1319.

15. Суслина З. А., Танащян М. М., Ионова В. Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005. 248 с. [Suslina ZA, Tanashyan MM, Ionova VG. Ischemic stroke: blood, vascular wall, antithrombotic therapy. M.: Meditsinskaya Kniga, 2005. P. 248. In Russian].

16. Танащян М. М., Суслина З. А., Ионова В. Г., Домашенко М. А., Орлов С. В., Четчин А. О. и др. Состояние функции эндотелия у больных с ишемическим инсультом при различной степени атеросклеротического поражения сонных артерий. Неврологический вестник. 2007;39(1):12–16. [Tanashyan MM, Suslina ZA, Ionova VG, Domashenko MA, Orlov SV, Chechetkin AO et al. The state of endothelial function in patients with ischemic stroke with varying degrees of atherosclerotic lesion of carotid arteries. *Nevrologicheskiy Vestnik* = Neurological Messenger. 2007;39(1):12–16. In Russian].

17. Сидоренко Б. А., Затеишиков Д. А. Дисфункция эндотелия в патогенезе атеросклероза и его осложнений. Кремлевская медицина. 1999;2:51–54. [Sidorenko BA, Zateyshikov DA.

Dysfunction of the endothelium in the pathogenesis of atherosclerosis and its complications. *Kremlevskaya Meditsina* = Kremlin Medicine. 1999;2:51–54. In Russian].

18. Бувальцев В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Международный медицинский журнал. 2001;3:202–208. [Buvaltsev VI. Dysfunction of the endothelium as a new concept for the prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Mezhdunarodnyy Meditsinskiy Zhurnal* = International Medical Journal. 2001;3:202–208. In Russian].

19. Винник Т. А. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с другими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06. СПб., 2001. 120 с. [Vinnik TA. Endothelial dysfunction in hypertensive patients with other cardiovascular risk factors. PhD Thesis: 14.00.06. SPb., 2001. P. 120. In Russian].

20. Домашенко М. А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13. М., 2006. 131 с. [Domashenko MA. Endothelial dysfunction in acute stroke: PhD Thesis: 14.00.13. M., 2006. P. 131. In Russian].

21. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1149–1160.

22. Yang Z, Ming XF. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Clin Med Res*. 2006;4(1):53–65.

23. Birns J, Jarosz J, Markus HS, Kalra L. Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in ischaemic subcortical white matter disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(10):1093–1098.

24. Knottnerus IL, Govers-Riemslog JW, Hamulyak K, Rouhl RP, Staals J, Spronk HM. Endothelial activation in lacunar stroke subtypes. *Stroke*. 2010;41(8):1617–1622.

25. Stevenson SF, Doubal FN, Shuler K, Wardlaw JM. A systematic review of dynamic cerebral and peripheral endothelial function in lacunar stroke versus controls. *Stroke*. 2010;41(6):434–442.

26. Esper RJ, Nordaby RA, Vilarino JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *CardiovascDiabetol*. 2006;5:4.

27. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*. 2003;108(17):2054–2059.

28. Соболева Г. Н., Рогоза А. Н., Шумилина М. В., Бузиашвили Ю. И., Карпов Ю. А. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: вазопротективные эффекты β-блокаторов нового поколения. Российский медицинский журнал. 2001;9(18):754–758. [Soboleva GN, Rogozha AN, Shumilina MV, Buziashvili Yul, Karpov YuA. Endothelial dysfunction in arterial hypertension: vasoprotective effects of β-blockers of a new generation. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal* = Russian Medical Journal. 2001;9(18):754–758. In Russian].

29. Петрищев Н. Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. 184 с. [Petrishchev NN. Endothelial dysfunction: Etiology, mechanisms, pharmacological treatment. SPb.: Publishing House SPbSMU, 2003. 184 p. In Russian].

30. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vase Biol*. 2003;23(2):168–175.

31. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function. A critical determinant in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(2):27–33.

32. Коркушко О. В., Лишневецкая В. Ю. Эндотелиальная дисфункция. Кровообіг та гемостаз. 2003;2:4–15. [Korkushko OV, Lishnevskaya VYu. Endothelial dysfunction. *Krovoobih ta*

Hemostaz = Blood Circulation and Hemostasis. 2003;2:4–15. In Russian].

33. Агеев Ф. Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечная недостаточность. 2003;1:22–25. [Ageev FT. The role of endothelial dysfunction in the development and progression of cardiovascular diseases. *Serdechnaya nedostatochnost'* = Heart Failure. 2003;1:22–25. In Russian].

34. Лупинская З. А., Зарифьян А. Г., Гурович Т. Ц., Шлейфер С. Г. Эндотелий. Функция и дисфункция. Б.: КРСУ, 2008. 373 с. [Lupinskaya ZA, Zarifyan AG, Gurovich TZ, Shleifer SG. *Endothelium. Function and dysfunction*. B.: KRSU, 2008. P. 373. In Russian].

35. Хорева М. А. Прогностическое значение маркеров дисфункции эндотелия у больных дисциркуляторной энцефалопатией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2009. 21 с. [Khoreva MA. Prognostic role of the markers of endothelial dysfunction in encephalopathy: PhD Thesis. Irkutsk, 2009. P. 21. In Russian].

36. Маслянский А. Л., Звартау Н. Э., Колесова Е. П., Безкишкий Э. Н., Шевчук И. А., Васильева Е. Ю. и др. Оценка функционального состояния эндотелия у больных ревматологическими заболеваниями. Артериальная гипертензия. 2015;21(2):168–180. [Maslyansky AL, Zvartau NE, Kolesova EP, Bekishkiy EN, Shevchuk IA, Vasilyeva EYu et al. Evaluation of the functional state of the endothelium in patients with rheumatological diseases. *Arterial'naya Gipertenziya* = Arterial Hypertension. 2015;21(2):168–180. In Russian].

37. Zhang YY, Dong ED. New insight into vascular homeostasis and injury reconstruction. *Sci China Life Sci*. 2014;57(8):739–741.

38. Wu H, Chen H, Hu PC. Circulating endothelial cells and endothelial progenitors as surrogate biomarkers in vascular dysfunction. *Clin Lab*. 2007;53(5–6):285–295.

39. Beck H, Plate KH. Angiogenesis after cerebral ischemia. *Acta Neuropathol*. 2009;117(5):481–496.

40. Font MA, Arboix A, Krupinski J. Angiogenesis, neurogenesis and neuroplasticity in ischemic stroke. *Curr Cardiol Rev*. 2010;6(3):238–244.

41. Navaratna D, Guo S, Arai K, Lo EH. Mechanisms and targets for angiogenic therapy after stroke. *Cell Adh Migr*. 2009;3(2):216–223.

42. Zhang RL, Zhang ZG, Chopp M. Ischemic stroke and neurogenesis in the subventricular zone. *Neuropharmacology*. 2008;55(3):345–352.

43. Milot MH, Cramer SC. Biomarkers of recovery after stroke. *Curr Opin Neurol*. 2008;21(6):654–659.

44. Young PP, Vaughan DE, Hatzopoulos AK. Biologic properties of endothelial progenitor cells and their potential for cell therapy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2007;49(6):421–429.

45. Maharaj AS, D'Amore PA. Roles for VEGF in adult. *Microvasc Res*. 2007;74(2–3):100–113.

46. Narasimhan P, Liu J, Song YS, Massengale JL, Chan PH. VEGF Stimulates the ERK 1/2 signaling pathway and apoptosis in cerebral endothelial cells after ischemic conditions. *Stroke*. 2009;40(4):1467–1473.

47. Obi S, Masuda H, Shizuno T, Sato A, Yamamoto K, Ando J et al. Fluid shear stress induces differentiation of circulating phenotype endothelial progenitor cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;303(6):595–606.

48. Ankeny RF, Ankeny CJ, Nerem RM, Jo H. Maturing EPCs into endothelial cells: may the force be with the EPCs: focus on “Fluid shear stress induces differentiation of circulating phenotype endothelial progenitor cells”. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;303(6):589–591.

49. Goon PK, Boos CJ, Lip GY. Circulating endothelial cells: markers of vascular dysfunction. *Clin Lab*. 2005;51(9–10):531–538.

50. Топузова М. П. Дисфункция эндотелия у больных с микроангиопатией, перенесших ишемический инсульт: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2013. 140 с. [Topuzova MP. Endothelial dysfunction in ischemic stroke survivors with microangiopathy: PhD Thesis, SPb., 2013. P. 140. In Russian].

51. Khan SS, Solomon MA, McCoy JP. Detection of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*. 2005;64(1):1–8.

52. Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, Zhu Z, Lane WJ, Williams M et al. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34 (+) cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood*. 2000;95(3):952–958.

53. Bethel K, Lutten MS, Damani S, Kolatkar A, Lamy R, Sabouri-Ghomi M et al. Fluid phase biopsy for detection and characterization of circulating endothelial cells in myocardial infarction. *Physical biology*. 2014;11(1):016002.

54. Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells: isolation and characterization. *Trends Cardiovasc Med*. 2003;13(5):201–206.

55. Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, Tepper OM, Bastidas N, Kleinman ME et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med*. 2004;10(8):858–864.

56. Повещенко О. В., Повещенко А. Ф., Коненков В. И. Физиологические и цитологические основы клеточной регуляции ангиогенеза. Успехи физиологических наук. 2012;43(3):48–61. [Poveschenko OV, Poveschenko AF, Konenkov VI. Physiological and cytological basis of cellular regulation of angiogenesis. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk* = Progress in Physiology. 2012;43(3):48–61. In Russian].

57. Хмельницкая К. А., Гнешаев А. С., Гудкова А. Я., Шляхто Е. В. Предшественники эндотелиальных клеток у больных с хронической сердечной недостаточностью. *East Eur Sci J*. 2016;10:73–77. [Khmelnitskaya KA, Gneshayev AS, Gudkov AY, Shlyakhto EV. Predecessors of endothelial cells in patients with chronic heart failure. *East Eur Sci J*. 2016;10:73–77. In Russian].

58. Мичурова М. С., Калашников В. Ю., Смирнова О. М., Кононенко И. В., Иванова О. Н. Роль эндотелиальных прогениторных клеток в развитии осложнений сахарного диабета. Сахарный диабет. 2015;1:24–32. [Michurova MS, Kalashnikov VYu, Smirnova OM, Kononenko IV, Ivanova ON. The role of endothelial progenitor cells in the development of complications of diabetes mellitus. *Sakharnyy Diabet* = Diabetes Mellitus. 2015;1:24–32. In Russian].

59. Dignat-George F, Sampol J, Lip GY, Blann AD. Circulating endothelial cells: realities and promises in vascular disorders. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2004;33(5–6):495–499.

60. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res*. 2001;89(1):E1–E7.

61. Goon PK, Lip GY, Boos CJ. Circulating endothelial cells, endothelial progenitor cells, and endothelial microparticles in cancer. *Neoplasia*. 2006;8:79–88.

62. Руда М. М., Арефьева Т. И., Соколова А. В., Шестакова М. В., Карпов Ю. А., Парфенова Е. В. Циркулирующие предшественники эндотелиальных клеток при нарушенном углеводном обмене у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2010;1:13–20. [Ruda MM, Arefieva TI, Sokolova AV, Shestakova MV, Karpov YuA, Parfenova EV. Circulating predecessors of endothelial cells in the disturbed carbohydrate metabolism in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2010;1:13–20. In Russian].

63. Schmidt-Lucke C, Rössig L, Fichtlscherer S, Vasa M, Britten M, Kämper U et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events:

proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation*. 2005;111(22):2981–2987.

64. Sen S, McDonald SP, Coates PT, Bonder CS. Endothelial progenitor cells: novel biomarker and promising cell therapy for cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond)*. 2011;120(7):263–283.

65. Семенова А. Е., Сергиенко И. В., Домбровский А. Л., Рвачева А. В. Роль эндотелиальных прогениторных клеток при атеросклерозе. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012;3:14–24. [Semenova AE, Sergienko IV, Dombrovsky AL, Rvacheva AV. The role of endothelial progenitor cells in atherosclerosis. *Ateroskleroz i Dislipidemii = Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2012;3:14–24. In Russian].

66. Koutroumpi M, Dimopoulos S, Psarra K, Kyprianou T, Nanas S. Circulating endothelial and progenitor cells: Evidence from acute and long-term exercise effects. *World J Cardiol*. 2012;4(12):312–326.

67. Heiss C, Rodriguez-Mateos A, Kelm M. Central role of eNOS in the maintenance of endothelial homeostasis. *Antioxid Redox Signal*. 2015;22(14):1230–1242.

68. Kraan J, Strijbos MH, Sieuwerts AM, Foekens JA, den Bakker MA, Verhoef C et al. A new approach for rapid and reliable enumeration of circulating endothelial cells in patients. *J Thromb Haemost*. 2012;10(5):931–939.

69. Топузова М. П., Клочева Е. Г., Вавилова Т. В., Сироткина О. В. Дисфункция эндотелия у больных с лакунарным инсультом. Лечение и профилактика. 2013;3(7):37–45. [Topuzova MP, Klocheva EG, Vavilova TV, Sirotkina OV. Endothelial dysfunction in patients with lacunar stroke. *Lecheniye i Profilaktika = Treatment and Prevention*. 2013;3(7):37–45. In Russian].

70. Liman TG, Endres M. New vessels after stroke: postischemic neovascularization and regeneration. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(5):492–499.

71. Rouhl R, Mertens A, van Oostenbrugge R, Damoiseaux JG, Debrus-Palmans LL, Henskens LH et al. Angiogenic T-cells and putative endothelial progenitor cells in hypertension-related cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2012;43(1):256–258.

72. Анацкая Л. Н., Гончарова Н. В., Северин И. Н., Гиль И. Г. Репаративная дисфункция сосудистого эндотелия в острейшем периоде лакунарных инфарктов мозга при церебральной микроангиопатии. 9-я Международная конференция «Дисфункция эндотелия». Экспериментальные и клинические исследования. Витебск. 2016:8–9. [Anatskaya LN, Goncharova NV, Severin IN, Gil IG. Reparative dysfunction of the vascular endothelium in the acute period of lacunar cerebral infarctions in cerebral microangiopathy. 9th International Conference “Endothelial dysfunction”. *Experimental and Clinical Studies*. Vitebsk. 2016:8–9].

73. Белова Ю. А., Чукина Ю. Ю., Шевелев С. В., Яздовский В. В., Котов С. В. Уровень эндотелиальных прогениторных клеток у больных с ишемическим инсультом и эффективность реабилитации. *Альманах клинической медицины*. 2015;39:45–50. [Belova YuA, Chuksina YuYu, Shevelev SV, Yazdovsky VV, Kotov SV. The level of endothelial progenitor cells in patients with ischemic stroke and the effectiveness of rehabilitation. *Al'manakh Klinicheskoy Meditsiny = Clinical Medical Almanac*. 2015;39:45–50. In Russian].

74. Yip HK, Chang LT, Chang WN, Lu CH, Liou CW, Lan MY et al. New insight into vascular homeostasis and injury reconstruction. *Stroke*. 2008;39:28–34.

75. Martí-Fàbregas J, Crespo J, Delgado-Mederos R, Martínez-Ramírez S, Pena, E, Mariñ R et al. Endothelial progenitor cells in acute ischemic stroke. *Brain Behavior*. 2013;3(6):649–656.

76. Sobrino T, Hurtado O, Moro MA, Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Brea D et al. The increase of circulating endothelial progenitor cells after acute ischemic stroke is associated with good outcome. *Stroke*. 2007;38(10):2759–2764.

77. Sobrino T, Rodríguez-González R, Blanco M, Brea D, Pérez-Mato M, Rodríguez-Yáñez M et al. CDP-choline treatment increases circulating endothelial progenitor cells in acute ischemic stroke. *Neurol Res*. 2011;33(6):572–577.

78. Анацкая Л. Н., Гончарова Н. В., Потапнев М. П., Щербина Н. И., Матусевич Л. И. Роль циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток и эндотелиального фактора роста в остром периоде лакунарных инфарктов мозга при церебральной микроангиопатии. *Весті Нацыянальнай Акадэміі Навук Беларусі*. 2012;3:15–21. [Anatskaya LN, Goncharova NV, Potapnev MP, Shcherbina NI, Matusevich LI. The role of circulating endothelial progenitor cells and endothelial growth factor in the acute period of lacunar cerebral infarctions in cerebral microangiopathy. *Viesci Nacyjanal'naj Akademii Navuk Belarusi = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus*. 2012;3:15–21. In Russian].

Информация об авторах

Топузова Мария Петровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и психиатрии, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории цереброваскулярной патологии научно-исследовательского отдела неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой неврологии и психиатрии, заведующая научно-исследовательской лабораторией неврологии научно-исследовательского отдела неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вавилова Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сироткина Ольга Васильевна — доктор биологических наук, профессор кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» Минздрава России;

Клочева Елена Георгиевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии имени академика С. Н. Давиденкова ФГБУ «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России.

Author information

Mariya P. Topuzova, MD, PhD, Senior Researcher, Associate Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Senior Researcher, Research Laboratory of Cerebrovascular Pathology, Research Department of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre;

Tat'yana M. Alekseeva, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Neurology and Psychiatry, Head, Research Laboratory of Neurology, Research Department of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre;

Tat'yana V. Vavilova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Olga V. Sirotkina, PhD, DSc, Professor, Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre; Leading Researcher, Department of Molecular and Radiation Biophysics, Laboratory of Human Molecular Genetics, Petersburg Nuclear Physics Institute named after B. P. Konstantinov, National Research Center “Kurchatov Institute”;

Elena G. Klocheva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Neurology named after academician S. N. Davydenkova, North-West State Medical University named after Mechnikov.