УДК 616.13-004.6
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3-6-16

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ СЫВОРОТОЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ЭНДОКАНА И ЭНДОГЛИНА С ЛАБОРАТОРНЫМИ И КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Е.А. Захарьян[1], А.В. Ушаков[1], П.Е. Григорьев[2, 3]

[1] Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», бул. Ленина 5/7, Симферополь, Российская Федерация, 295051; [2] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Севастопольский государственный университет», ул. Университетская, 33, Севастополь, Российская Федерация, 299053; [3] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения Ялта, медицинской климатологии и реабилитации имени И.М. Сеченова», ул. Мухина, 10/3, Российская Федерация, 298650

Основные положения

• Выявлена корреляционная связь разной силы и значимости между сывороточными значениями эндокана и эндоглина и рядом клинико-инструментальных характеристик пациентов с ишемической болезнью сердца.

Цель	Изучение связи концентрации эндокана и эндоглина в сыворотке крови с клинико-инструментальными характеристиками пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).
Материалы и методы	В исследование включены 264 человека (161 мужчина и 103 женщины), из них 220 – пациенты с диагнозом ИБС. Пациентам выполнены антропометрические измерения, коронароангиография, эхокардиографическое исследование и дуплексное ультразвуковое сканирование внечерепных отделов брахиоцефальных артерий. Проведено исследование уровня эндокана (нг/мл), эндоглина (нг/мл), глюкозы (ммоль/л) в сыворотке крови. Пациенты были разделены на группы согласно полученным баллам по шкале SYNTAX: 1-я группа – ≤ 22 баллов (124 человека), 2-я группа – 23–32 балла (53 человека), 3-я группа – > 33 баллов (43 человека). Группа контроля представлена здоровыми добровольцами (44 человека). Все группы были сопоставимы по возрасту и полу.
Результаты	Обнаружена корреляционная связь между концентрацией эндокана и выраженностью поражения коронарных артерий ($r = 0,32$, $p < 0,001$). В группе 1 медиана эндокана составила 14,40 [10,19; 19,91] нг/мл, в группе 2 – 20,31 [12,75; 24,12] нг/мл, в группе 3 – 32,10 [22,12; 38,21] нг/мл, в группе контроля – 5,97 [4,38; 8,25] нг/мл ($p < 0,0001$). При изучении концентрации сывороточного эндоглина не выявлено статистически значимых различий между группами пациентов ($p > 0,05$). Определена корреляционная связь разной силы и значимости между значением эндокана и рядом клинико-инструментальных характеристик пациентов. Показана статистическая значимость различий уровня эндокана между группами пациентов с мультифокальным атеросклерозом ($p < 0,01$), стенокардией ($p < 0,0001$), наличием инфаркта миокарда в анамнезе ($p < 0,0001$) и ожирением ($p < 0,05$) в сравнении с лицами без данных признаков. При изучении концентрации эндоглина в сыворотке крови отмечена статистическая значимость различий его концентрации между группами пациентов с мультифокальным атеросклерозом и лицами с поражением только коронарных артерий ($p < 0,0001$), а также между больными постоянной формой фибрилляции предсердий и пациентами с синусовым ритмом ($p < 0,05$).
Заключение	Полученные данные демонстрируют потенциальную роль эндокана и эндоглина как многообещающих биомаркеров для диагностики выраженности эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС.

Для корреспонденции: *Елена Аркадьевна Захарьян, locren@yandex.ru; адрес: бул. Ленина 5/7, Симферополь, Российская Федерация, 295051*
Corresponding author: *Elena A. Zakharyan, locren@yandex.ru; address: 5/7, Lenin St., Simferopol, Russian Federation, 295051*

Ключевые слова Эндокан • Эндоглин • Атеросклероз • Ишемическая болезнь сердца

Поступила в редакцию: *24.04.2024;* ***поступила после доработки:*** *04.06.2024;* ***принята к печати:*** *17.07.2024*

CLINICAL AND PATHOGENETIC ASSOCIATION BETWEEN SERUM ENDOCAN AND ENDOGLIN LEVELS AND CLINICAL AND INSTRUMENTAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

E.A. Zakharyan[1], A.V. Ushakov[1], P.E. Grigoriev[2, 3]

[1] Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University", 5/7, Lenina St., Simferopol, Russian Federation, 295051; [2] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sevastopol State University", 33, Universitetskaya St., Sevastopol, Russian Federation, 299053; [3] State Budgetary Institution of Healthcare of the Republic of Crimea "Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment Yalta, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov", 10/3, Mukhina St., Russian Federation, 298650

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Highlights

• There is an association of varying strength and significance between serum endocan and endoglin levels and a number of clinical and instrumental characteristics of patients with coronary artery disease.

Aim	To assess the relationship between serum endocan and endoglin levels with clinical and instrumental characteristics of patients with coronary artery disease (CAD).
Methods	The study included 264 people (161 men and 103 women), of whom 220 were patients with CAD. The patients underwent anthropometric measurements; coronary angiography; echocardiographic examination; duplex ultrasound scanning of the extracranial sections of the brachiocephalic arteries. We studied serum endocan (ng/mL), endoglin (ng/mL) and glucose (mmol/L) levels. The patients were divided into groups according to the SYNTAX score: group 1 – ≤ 22 points (124 people); group 2 – 23–32 points (53 people); group 3 – > 33 points (43 people). The control group was represented by healthy volunteers (44 people). All groups were comparable in age and gender. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.
Results	We found an association between endocan level and severity of coronary artery (CA) lesions ($r = 0.32$, $p < 0.001$). In the group 1, the median endocan level was 14.40 ng/mL [10.19; 19.91], in the group 2 it was 20.31 ng/mL [12.75; 24.12], in the group 3 it was 32.10 ng/mL [22.12; 38.21], and in the control group it was 5.97 ng/mL [4.38; 8.25] ($p < 0.0001$). While studying serum endoglin levels, we did not find any statistical differences between the patient groups ($p > 0.05$). However, we found an association of varying strength and significance between the serum endocan and endoglin levels and a number of clinical and instrumental characteristics of patients. The results showed statistically significant differences in endocan levels between the groups of patients with multivessel disease ($p < 0.01$), angina pectoris ($p < 0.0001$), myocardial infarction in history ($p < 0.0001$) and obesity ($p < 0.05$) compared with patients without these diseases. While studying serum endoglin levels, we noted statistically significant differences in endoglin levels between the groups of patients with multivessel disease and patients with CA lesions only ($p < 0.0001$), as well as between patients with persistent atrial fibrillation and patients with sinus rhythm ($p < 0.05$).
Conclusion	The data obtained demonstrate the potential role of endocan and endoglin as promising biomarkers for diagnosing the severity of endothelial dysfunction in patients with CAD.
Keywords	Endocan • Endoglin • Atherosclerosis • Coronary artery disease

Received: *24.04.2024;* ***received in revised form:*** *04.06.2024;* ***accepted:*** *17.07.2024*

Список сокращений

АГ	– артериальная гипертензия	ЛЖ	– левый желудочек
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	МФА	– мультифокальный атеросклероз
ИМ	– инфаркт миокарда	ТИМ	– толщина комплекса интима-медиа
КА	– коронарные артерии	ЭД	– эндотелиальная дисфункция

Введение

Эндотелий играет ключевую роль в поддержании гомеостаза сердечно-сосудистой системы. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) предшествует развитию морфологических атеросклеротических изменений и считается одним из основных патогенетических этапов, приводящих к ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркту миокарда (ИМ), инсульту и заболеваниям периферических артерий. Таким образом, оценка ЭД является актуальной для выявления атеросклеротических процессов на ранней стадии, стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний, мониторинга ответа на лечение и разработки новых терапевтических подходов [1]. При этом лабораторные биомаркеры ЭД представляют альтернативу традиционным методам диагностики и оценки рисков. Более того, они могут быть более надежным, специфичным, точным, простым и недорогим способом оценки ЭД [1].

Обнаруженный более двух десятилетий назад, эндокан по-прежнему представляет собой активно изучаемый биомаркер, связанный с воспалением и ЭД [2]. Также известный как специфическая молекула эндотелиальных клеток 1 (ESM1), эндокан является растворимым протеогликаном дерматансульфата, секретируемым эндотелиальными клетками. Его экспрессия наблюдается в активно пролиферирующих тканях и была обнаружена в культивируемых эндотелиальных клетках кожи, жировой клетчатке, гепатоцитах, легочных, коронарных артериях (КА) и др. [3]. Роль эндокана изучена при многих заболеваниях, тесно связанных с воспалением и ЭД, таких как сахарный диабет 2-го типа [4], гипертония [5], атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания [3], заболевания почек [6], ожирение [6], синдром поликистозных яичников [7] и метаболический синдром [4].

В свою очередь эндоглин, или CD105, представляет собой гомодимерный трансмембранный рецептор для трансформирующего фактора роста β1 и β3 (TGF-β1 и TGF-β3) и в основном обнаруживается в пролиферирующих эндотелиальных клетках сосудистой стенки [1]. Описаны две изоформы эндоглина: длинная (L-эндоглин) и короткая (S-эндоглин), которые отличаются друг от друга длиной их цитоплазматических хвостов и уровнями фосфорилирования [1]. Растворимая форма эндоглина (sEng), которая образуется путем расщепления внеклеточного домена его мембраны с помощью матриксной металлопротеазы 14-го мембранного типа, была обнаружена в крови и моче пациентов с различными заболеваниями [1]. Так, гипоксия, воспаление, окислительный стресс и проатерогенные медиаторы считаются триггерами высвобождения эндоглина, который действует как рецептор-ловушка для специфических лигандов семейства TGF-β, связывая и нейтрализуя их действие [8]. Однако конкретные механизмы действия эндоглина пока изучены недостаточно.

Учитывая вышеизложенное, представляется актуальным изучение взаимосвязи сывороточных концентраций эндокана и эндоглина у пациентов с ИБС в контексте их клинико-инструментальных характеристик.

Целью исследования явилось изучение связи концентрации эндокана и эндоглина в сыворотке крови с клинико-инструментальными характеристиками пациентов с ИБС.

Материалы и методы

Критерием включения больных в исследование явилось наличие верифицированной (клинически и инструментально) ИБС. Критериями невключения были: перенесенные менее 6 нед. назад ИМ либо острое нарушение мозгового кровообращения; любые острые и хронические воспалительные заболевания, способные повлиять на сывороточные концентрации эндокана и эндоглина; хроническая болезнь почек ≥ III стадии (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м2); сахарный диабет обоих типов при уровне гликированного гемоглобина > 11% или уровне глюкозы в течение суток ≥ 11,0 ммоль/л; первичные и вторичные кардиомиопатии, воспалительные заболевания сердца; онкологические заболевания, заболевания крови и иммунной системы; беременность или период лактации, психические расстройства, препятствующие контакту с больным в период наблюдения; нарушение протокола и отказ пациента от участия в исследовании.

Настоящее исследование проведено в отделениях кардиохирургии и хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции многопрофильного республиканского медицинского центра ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» в 2021–2023 гг. В исследование включены 264 человека (161 мужчина и 103 женщины), из них 220 – пациенты с установленным диагнозом ИБС,

44 – здоровые добровольцы (группа контроля). Исследование одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (протокол № 5 от 19.05.2022). Пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам была выполнена коронароангиография на ангиографической установке General Electric Optima IGS 330 (GE HealthCare, США). Для объективной количественной оценки выраженности атеросклеротического поражения КА использована шкала SYNTAX в виде онлайн-калькулятора (https://officialsyntaxscore.com). Учитывая, что данная шкала является надежным инструментом определения тяжести атеросклероза КА, все пациенты были разделены на следующие группы: 1-я группа – с умеренным атеросклеротическим поражением КА со значением по шкале SYNTAX менее или равным 22 баллам (124 человека); 2-я группа – с выраженным атеросклерозом КА – с показателем 23–32 балла (53 человека); 3-я группа – с крайне тяжелым поражением КА – с количеством баллов по шкале более 33 (43 человека). Среди пациентов с ИБС были выделены подгруппы больных после раннее перенесенного чрескожного коронарного вмешательства (стентирования) в сроки от 4 мес. до 6 лет (45 человек), с мультифокальным атеросклерозом (МФА) (46 человек), наличием ИМ в анамнезе (110 человек), стенокардией (152 человека) и ожирением (14 человек). Группа 4 была представлена здоровыми добровольцами, у которых сердечно-сосудистая патология исключалась на основании отсутствия клинических, анамнестических и электрокардиографических признаков заболевания сердца (44 человека). Все группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Диагноз артериальной гипертензии (АГ) устанавливался согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества (2020). Эхокардиографическое исследование проводили с помощью ультразвукового сканера Samsung Accuvix A30 (AME, в двухмерном режиме, с допплерографией в импульсном режиме и режиме непрерывной волны, цветным допплеровским сканированием. Оценивали стандартные структурные параметры желудочков и предсердий, сократительную и диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), состоятельность клапанного аппарата. Расчет массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) проводили в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии по формуле: ММЛЖ = 0,8 × [1,04 × (КДР + ТЗСд + ТМЖПд)^3 – КДР^3)] + 0,6 г, где КДР – конечный диастолический размер, ТЗСд – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу.

МФА представляет собой гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение нескольких магистральных сосудистых бассейнов, а также наличие утолщения комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий и зачастую определяет тяжесть состояния и дальнейший прогноз пациентов. В настоящем исследовании ТИМ исследовали с помощью дуплексного ультразвукового сканирования внечерепных отделов брахиоцефальных артерий на ультразвуковом сканере Samsung UGEO H60 (Samsung Medison, Южная Корея).

Всем пациентам проводили стандартное обследование с измерением роста и веса, окружности талии, расчетом индекса массы тела (кг/м2). Также нами исследованы концентрация глюкозы в сыворотке крови, а также уровень эндокана и растворимого эндоглина в сыворотке крови. Для этого до коронарографии выполнен забор венозной крови натощак. Уровень эндокана (нг/мл) определяли с помощью прямого иммуноферментного анализа с использованием аналитического набора human endothelial cell specific molecule 1 (ESM1) (AviscеraBioscience, США), эндоглина (нг/мл) – Human Endoglin ELISA Kit (RayBiotech, Inc., США) согласно инструкциям производителя.

Статистический анализ

Для статистической обработки данных, выраженных в дихотомической шкале, в качестве описательных статистик использовали абсолютные и относительные частоты. Для данных, представленных в порядковой или количественной шкалах, в качестве описательных статистик использовали медиану (Me) и интерквартильный размах [Q25; Q75]. Для оценки статистической значимости различий между двумя группами по каким-либо параметрам использовали критерий Манна – Уитни. Для оценки статистической связи между двумя признаками применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена с оценкой его значимости – статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для множественных сравнений центральных тенденций в независимых выборках в случаях количественных или порядковых данных использовали критерий Краскела – Уоллиса; в качестве апостериорного критерия для последующих попарных сравнений использовали критерий Данна. Статистические сравнения долей номинальных признаков проводили с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Критическую область во всех случаях полагали двусторонней. Для расчета критериев Краскела – Уоллиса и Данна использовали статистический пакет Past (разработчики P.D. Ryan, D.A.T. Harper и J.S. Whalley), для всех остальных расчетов – Statistica (Stat Soft, США).

Результаты

Клинико-анамнестическая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов, вклю-

ченных в исследование, представлена в табл. 1.

Выявлен более высокий уровень эндокана в группе пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля ($p < 0,0001$): 18,95 [11,51; 26,13] против 5,97 [4,38; 8,25] нг/мл (*рисунок*).

При изучении концентрации эндокана в сыворотке крови у пациентов трех групп согласно баллам по шкале SYNTAX обнаружена статистически значимая умеренная корреляционная связь между его значениями и выраженностью поражения КА ($r = 0,474$, $p < 0,0001$). При этом в группе 1 медиана его уровня составила 14,40 [10,19; 19,91] нг/мл, в группе 2 – 20,31 [12,75; 24,12] нг/мл, а в группе 3 – 32,10 [22,12; 38,21] нг/мл ($p < 0,0001$).

Статистически значимой корреляции уровня концентрации сывороточного эндоглина и баллов по шкале SYNTAX не определено ($p > 0,05$). Между исследованными группами данный показатель также не продемонстрировал статистически значимой разницы: 5,393 [4,9; 6,724], 5,348 [4,378; 6,732] и 5,732 [5,213; 7,192] соответственно ($p > 0,05$).

Обнаружена корреляционная связь разной силы и значимости между концентрациями эндокана и эндоглина в сыворотке крови и рядом клинико-инструментальных характеристик пациентов (табл. 2).

Необходимо отметить полученную статистическую значимость различий концентрации эндокана в сыворотке крови между группами пациентов с МФА и пациентами с поражением только КА ($p < 0,01$), наличием ИМ и без острых коронарных событий в анамнезе ($p < 0,0001$), со стенокардией

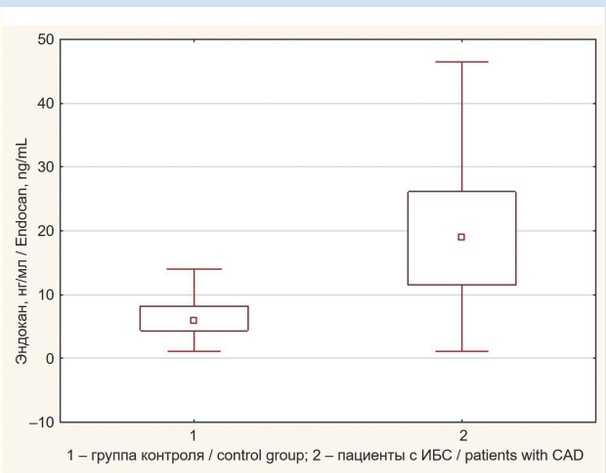
Таблица 1. Клинико-анамнестическая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов
Table 1. Clinical, anamnestic and laboratory characteristics of patients

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1, n = 124	Группа 2 / Group 2, n = 53	Группа 3 / Group 3, n = 43	p
Возраст, лет / Age, years, Me [Q25; Q75]	64,0 [58,0; 69,0]	66,0 [60,0; 70,0]	66,0 [60,0; 70,0]	0,882
SYNTAX, баллы / SYNTAX, score, Me [Q25; Q75]	12,25 [5,0; 17,0]	27,5 [24,0; 29,5]	36,25 [34,0; 40,5]	< 0,0001
МФА / Multivessel disease, n (%)	20 (16,1)	11 (20,8)	15 (34,9)	0,034
ФВ ЛЖ / LV EF, %, Me [Q25; Q75]	57,0 [49,0; 62,0]	54,0 [47,0; 59,0]	52,0 [44,0; 59,0]	0,063
Стенокардия / Angina, n (%)	72 (58,1)	41 (77,4)	35 (81,4)	0,004
II ФК стенокардии / Angina pectoris class II, n (%)	25 (20,2)	12 (22,6)	6 (14)	0,547
III ФК стенокардии / Angina pectoris class III, n (%)	49 (39,5)	29 (54,7)	27 (62,8)	0,016
IV ФК стенокардии / Angina pectoris class IV, n (%)	–	–	4 (9,3)	0,0008
ИМ в анамнезе / MI in history, n (%)	45 (36,3)	41 (77,4)	25 (58,1)	< 0,0001
МЖП, см / IVSd, cm, Me [Q25; Q75]	1,2 [1,1; 1,3]	1,2 [1,0; 1,3]	1,2 [1,1; 1,3]	0,234
ЗСЛЖ, см / LVPWd, cm, Me [Q25; Q75]	1,1 [1,0; 1,2]	1,0 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	0,285
ЛП, см / LA, cm, Me [Q25; Q75]	4,3 [3,9; 4,8]	4,2 [3,8; 4,6]	4,2 [3,9; 4,8]	0,200
ММЛЖ, г / LV mass, g, Me [Q25; Q75]	217,27 [184,85; 285,49]	229,08 [195,76; 256,12]	234,45 [203,45; 265,29]	0,807
АГ I степени / AH I degree, n (%)	12 (9,7)	10 (18,9)	4 (9,3)	0,189
АГ II степени / AH II degree, n (%)	83 (66,9)	34 (64,2)	32 (74,4)	0,023
АГ III степени / AH III degree, n (%)	18 (14,5)	5 (9,4)	3 (7)	0,356
Постоянная форма ФП / Persistent AF, n (%)	11 (8,9)	3 (5,7)	1 (2,3)	0,317
ТИМ сонных артерий, см / Carotid arteries IMT, cm, Me [Q25; Q75]	0,8 [0,8; 0,9]	1,05 [0,9; 1,1]	0,9 [0,8; 1,0]	0,024
Ожирение / Obesity, n (%)	8 (6,5)	5 (9,4)	1 (2,3)	0,365
Уровень глюкозы в сыворотке крови, ммоль/л / Serum glucose level, mmol/L, Me [Q25; Q75]	5,55 [4,66; 6,52]	5,7 [5,2; 6,5]	5,8 [5,29; 6,79]	0,374

Примечание: *данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [Q25; Q75], количество пациентов – n (%). АГ – артериальная гипертензия; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ИМ – инфаркт миокарда; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; МФА – мультифокальный атеросклероз; ТИМ – толщина комплекса интима-медиа; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий. Для данных, выраженных в %, сравнение долей проведено посредством критерия хи-квадрат Пирсона; для количественных и порядковых данных использован критерий Краскела – Уоллиса.*
Note: *Data are presented as median and interquartile range – Me [Q25; Q75], number of patients – n (%); AH – arterial hypertension; AF – atrial fibrillation; IVSd – interventricular septum thickness at end-diastole; IMT – intima-media thickness; LA – left atrium; LV EF – left ventricular ejection fraction; LV mass – left ventricle mass; MI – myocardial infarction; LVPWd – left ventricular posterior wall thickness at end-diastole. The proportion comparisons were carried out using the Pearson chi-squared test for the data expressed in %; for the quantitative and ordinal data proportion comparisons were carried out using the Kruskal–Wallis test.*

и без ангинозных приступов ($p < 0,0001$), а также между группами пациентов с ожирением и без метаболических нарушений ($p < 0,05$) (табл. 3). При этом из 45 пациентов, ранее перенесших чрескожные коронарные вмешательства (стентирование), у 29 развились рестенозы КА: медиана уровня эндокана у пациентов с рестенозами составила 24,75 [18,225; 31,91] нг/мл, а в группе без рестенозов – 19,28 [13,76; 30,92] нг/мл, что, однако, не показало статистически значимых различий между указанными группами ($p > 0,05$) (см. табл. 3).

При изучении концентрации эндоглина в сыворотке крови отмечена статистическая значимость различий его концентрации между группами пациентов с МФА и пациентами с поражением только КА ($p < 0,0001$), а также между лицами с постоянной формой фибрилляции предсердий и пациентами с синусовым ритмом ($p = 0,0126$) (см. табл. 3). Схожая с эндоканом картина наблюдалась при изучении концентрации сывороточного эндоглина в зависимости от развития рестенозов КА: 6,008 [4,937; 7,317] нг/мл в группе с рестенозами против 5,142 [4,178; 5,983] нг/мл в группе без рестенозов ($p = 0,1213$) (см. табл. 3).



Концентрация эндокана в сыворотке крови в группах контроля (1) и пациентов с ишемической болезнью сердца (2) ($p < 0,0001$)
Serum endocan levels in the control group (1) and in the group of patients with coronary artery disease (2) ($p < 0.0001$)

Обсуждение

Согласно данным литературы, эндокан принимает участие в регуляции процессов пролиферации и неоваскулогенеза, а также является суррогатным маркером воспаления и ЭД, лежащих в основе многих заболеваний сердечно-сосудистой системы [1].

Важно отметить работы S. Balta и соавт. (2014) и S.F. Oktar и соавт. (2019), в которых у пациентов на ранних стадиях АГ была выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией эндокана в крови и ТИМ сонных артерий, а также значениями высокочувствительного С-реактивного белка [2, 5]. В настоящем исследовании не обнаружено взаимосвязи сывороточной концентрации эндокана и уровня артериального давления, однако показана умеренная прямая высоко значимая корреляционная связь уровня эндокана и ТИМ сонных артерий ($r = 0,45$, $p < 0,01$).

Известно, что ЭД не только участвует в патогенезе атеросклероза, но и влияет на исход пациентов с ИБС. Пациенты с нарушенной вазомоторной ре-

Таблица 2. Оценка связи клинико-инструментальных показателей и значений эндокана и эндоглина с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена
Table 2. Assessment of relationship between clinical and instrumental indicators and endocan and endoglin levels using Spearman's rank correlation coefficient

Показатель / Parameter	r ESM1	p	r sEng	p
Возраст / Age	0,2299	0,0003	0,009	0,8885
Количество баллов по шкале SYNTAX / SYNTAX score	0,4738	< 0,0001	0,07	0,3041
ТИМ / Carotid arteries IMT	0,4362	0,0007	0,3776	0,0038
ФК стенокардии / Angina pectoris class	0,4426	< 0,0001	–0,037	0,5511
ФВ ЛЖ / LV EF	–0,1969	0,0034	–0,0909	0,1799
МЖП / IVSd	–0,0754	0,2653	0,1555	0,0211
ЗСЛЖ / PWd	0,0179	0,7913	0,1738	0,0098
ЛП / LA	0,0043	0,9498	0,1627	0,0157
ММЛЖ / LV mass	0,0014	0,9849	0,1727	0,016
Степень АГ / AH degree	–0,0096	0,93509	0,2756	0,00006
Уровень глюкозы / Glucose level	0,1886	0,005	0,1238	0,0669

Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ТИМ – толщина комплекса интима-медиа; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ESM1 – эндокан; sEng – эндоглин.*
Note: *AH – arterial hypertension; ESM-1 – endocan; IVSd – interventricular septum thickness at end-diastole; IMT – intima-media thickness; LA – left atrium; LV EF – left ventricular ejection fraction; LV mass – left ventricle mass; PWd – left ventricular posterior wall thickness at end-diastole; sEng – endoglin.*

акцией эндотелия, включая аномальную констриктивную реакцию на ацетилхолин в КА, подвержены повышенному риску развития коронарных осложнений. Кроме того, развитие функции эндотелия у пациентов с ИБС позволяет улучшить их общие исходы за счет усиления перфузии миокарда и сокращения продолжительности и тяжести его транзиторной ишемии, что уменьшает выраженность ангинозных приступов и снижает риск сердечно-сосудистых осложнений [1, 9]. В нескольких исследованиях изучена роль эндокана в качестве потенциального биомаркера при ИБС. Так, отмечены более высокие концентрации эндокана в сыворотке крови у пациентов с хроническими формами ИБС в сравнении со здоровыми представителями контрольных групп, в том числе при наличии АГ [3] и сахарного диабета [4]. Также выявлено повышение его значений в группе пациентов с рестенозом коронарного стента [10].

В данной работе определен более высокий уровень эндокана в группе пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). Более того, отмечена прямая умеренная корреляционная связь значений данного маркера с функциональным классом стенокардии ($r = 0,4426$; $p < 0,0001$). Также продемонстрировано, что высокие сывороточные концентрации эндокана ассоциированы с наличием МФА ($p < 0,01$), ожирения ($p = 0,05$), стенокардии ($p < 0,0001$) и ИМ в анамнезе ($p < 0,0001$).

В нескольких исследованиях также изучена роль эндокана в качестве биомаркера для прогнозирования тяжести ИБС с помощью шкал Gensini и SYNTAX, позволяющих оценить анатомию, морфологию и тяжесть стеноза КА и широко используемых в клинической практике для выбора оптимального вида лечения и прогнозирования общего сердечно-сосудистого риска. Получены противоречивые результаты в отношении корреляции эндокана с обеими шкалами: в некоторых исследованиях сообщалось о значительных, независимых и положительных корреляциях, в других – не обнаружено каких-либо значимых ассоциаций [11]. При этом нами установлена прямая умеренная высоко значимая корреляционная связь концентрации эндокана в сыворотке крови с количеством баллов по шкале SYNTAX ($r = 0,4738$, $p < 0,0001$), что позволяет рассматривать данный показатель как возможный лабораторный маркер выраженности атеросклеротического поражения коронарного русла.

В настоящее время работы по изучению взаимосвязи эндокана и особенностей течения сердечной недостаточности крайне малочисленны. Так, G. Kosir и соавт. (2019) показали, что повышение уровня данного маркера на 1 нг/мл ассоциируется со значительным увеличением риска госпитализаций, требующих инотропной поддержки, и летальных исходов, связанных с сердечной недостаточностью [12]. M. Reina-Couto и коллеги (2022) при изучении пациентов с острой сердечной недостаточностью отметили отрицательную связь концентрации эндокана и значений фракции выброса ЛЖ [13]. S. Ahmed и коллеги (2020) обнаружили, что его концентрация

Таблица 3. Значения эндокана и эндоглина у пациентов в зависимости от наличия некоторых клинических признаков
Table 3. The values of endocan and endoglin in patients, depending on the presence of certain clinical signs

Пациенты / Patients	ESM1 Me [Q25; Q75]	p	sEng Me [Q25; Q75]	p
Пациенты с МФА / Patients with multivessel disease, n = 46	21,725 [15,32; 32,53]	0,0026	7,265 [6,795; 7,932]	< 0,0001
Пациенты без МФА / Patients without multivessel disease, n = 174	17,005 [11,05; 24,1]		5,324 [4,573; 5,876]	
Пациенты с рестенозом КА / Patients with coronary artery restenosis, n = 29	25,15 [18,96; 32,12]	0,3023	6,008 [4,937; 7,317]	0,1213
Пациенты без рестенозов КА / Patients without coronary artery restenosis, n = 16	19,28 [13,76; 30,92]		5,142 [4,178; 5,983]	
Пациенты с ИМ в анамнезе / Patients with MI in history, n = 110	20,605 [14,78; 30,10]	< 0,0001	5,394 [4,621; 6,795]	0,2111
Пациенты без ИМ в анамнезе / Patients without MI in history, n = 150	12,105 [6,78; 19,21]		5,759 [4,998; 6,938]	
Пациенты со стенокардией / Patients with angina pectoris, n = 152	20,05 [13,38; 29,57]	< 0,0001	5,438 [4,805; 6,942]	0,4605
Пациенты без стенокардии / Patients without angina pectoris, n = 68	13,29 [9,23; 20,05]		5,348 [4,931; 6,640]	
Пациенты с постоянной формой ФП / Patients with persistent AF, n = 14	20,84 [10,75; 27,62]	0,8131	6,835 [5,276; 7,928]	0,0126
Пациенты с синусовым ритмом / Patients with sinus rhythm, n = 206	18,825 [11,83; 25,91]		5,393 [4,810; 6,795]	
Пациенты с ожирением / Patients with obesity, n = 14	22,825 [17,12; 31,72]	0,0464	5,925 [4,957; 8,921]	0,2227
Пациенты без ожирения / Patients without obesity, n = 206	18,41 [11,07; 25,15]		5,398 [4,876; 6,840]	

Примечание: *ИМ – инфаркт миокарда; КА – коронарные артерии; МФА – мультифокальный атеросклероз; ФП – фибрилляция предсердий; ESM1 – эндокан; sEng – эндоглин.*
Note: *AF – atrial fibrillation; ESM-1 – endocan; MI – myocardial infarction; sEng – endoglin.*

была повышена у пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности и снижалась после трансплантации сердца [14]. В настоящем исследовании обнаружена отрицательная корреляционная связь между сывороточной концентрацией эндокана и фракцией выброса ЛЖ ($r = 0,1969$, $p < 0,01$).

Поскольку ожирение считается состоянием, связанным с низкоинтенсивным персистирующим воспалением, которое лежит в основе атерогенеза [15], ожидается, что уровень эндокана в сыворотке крови как провоспалительного медиатора будет повышен у данной категории лиц, что подтверждается полученными нами данными, демонстрирующими статистическую значимость различий его концентрации между группами пациентов с ожирением и без метаболических нарушений ($p < 0,05$). Однако представленные в литературе данные о характере указанной связи весьма неоднозначны: в то время как в одних исследованиях также показаны более высокие уровни эндокана при ожирении и положительная корреляция между антропометрическими измерениями как общего, так и абдоминального ожирения [11], в других сообщалось о более низких его уровнях при данной патологии и отрицательной связи с антропометрическими показателями [7]. Такие противоречия могут быть объяснены различными фенотипами, продолжительностью и степенью ожирения, размером выборки, этнической принадлежностью, а также различиями по возрасту и полу [6].

В обсервационном исследовании A. Klisic и коллег (2019) показано, что уровни эндокана в сыворотке крови были значительно выше в когорте пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сравнении с группами с преддиабетом и контрольной группой [16]. Примечательно, что многомерный логистический порядковый регрессионный анализ показал, что увеличение уровня эндокана в сыворотке крови на одну единицу приводило к двукратному увеличению вероятности повышения уровня гликированного гемоглобина [16], что позволяет предположить связь между этим биомаркером ЭД и плохим гликемическим контролем. В другом исследовании показано, что эндокан может являться прогностическим маркером снижения функции β-клеток и развития нарушенной толерантности к глюкозе и сахарного диабета 2-го типа [17]. Полученные в настоящей работе данные демонстрируют статистически значимую прямую корреляционную связь уровня эндокана с концентрацией глюкозы в сыворотке крови ($r = 0,1886$, $p < 0,01$) у обследованных пациентов.

Известно, что как L-эндоглин, так и S-эндоглин обладают способностью модулировать различные сигнальные пути TGF-β, регулируя баланс между про- и антиангиогенными реакциями TGF-β: L-эндоглин играет проангиогенную, S-эндоглин – антиангиогенную роль [1]. Также показано, что L-эндоглин увеличивает уровень белка Smad2, улучшая вазодилатацию, в свою очередь S-эндоглин ухудшает NO-зависимую вазодилатацию, хотя участвующие в этом процессе молекулярные механизмы изучены недостаточно. Растворимый эндоглин (sEng), аналогично S-эндоглину, усиливает атерогенез за счет ингибирования экспрессии eNOS и сигнализации TGF-β [1].

Так, A.D. Blann и соавт. в 1996 г. впервые продемонстрировали повышение уровня растворимого эндоглина у пациентов с атеросклерозом, который положительно коррелировал с уровнем общего холестерина [18]. Авторы показали, что снижение активного TGF-β происходит за счет образования комплексов с растворимой формой эндоглина, который ингибирует связывание и передачу сигналов эндотелиальным клеткам [18]. S. Stefoni и коллеги показали, что снижение уровня TGF-β1 в сыворотке крови является фактором риска развития атеросклероза у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [19]. Кроме того, в недавних исследованиях продемонстрировано, что эндоглин способствует воспалительной реакции в эндотелиальных клетках и нарушению NO-зависимой вазодилатации в присутствии такого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, как гиперхолестеринемия [20].

Однако важно подчеркнуть, что в разных исследованиях полученные результаты не были согласованы и интерпретировались различным образом. Так, C.G. Li и соавт. (2000) предположили, что эндоглин является ранним показателем сосудистых изменений, который уменьшается по мере развития заболевания [21]. Авторы обнаружили более высокие уровни растворимой его формы у пациентов со стенокардией и положительными пробами с физической нагрузкой, но с нормальными данными коронароангиографии в сравнении с пациентами с ИБС и положительной коронарографией. Более того, в данной группе концентрация данного маркера была ниже, чем в группе контроля. Считается, что это снижение частично вызвано повышенным образованием комплексов sEng/TGF-β1, что угнетает функции TGF-β1 и способствует прогрессированию атеросклероза [21]. Кроме того, в поперечном исследовании с участием подростков с сахарным диабетом 1-го типа наблюдалось относительное снижение уровня эндоглина с развитием микроальбуминурии, являющейся показателем генерализованной ЭД, что свидетельствовало о том, что он может явиться ранним маркером сосудистых изменений [22]. В другом исследовании показано, что у пациентов с острым ИМ уровни эндоглина были ниже, чем у здоровых людей, что может быть связано с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек, склонных к разрыву и образованию

тромбов, а также выявлена ассоциация снижения его уровней с более высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [23].

В то же время у взрослых пациентов со стабильной ИБС установлено, что эндоглин является независимым предиктором будущих сердечно-сосудистых осложнений, особенно у больных хронической сердечной недостаточностью [24]. Так, у пациентов со сниженной фракцией выброса была обнаружена сильная корреляционная связь между более высокими его уровнями и такими предикторами смертности, как высокое конечное диастолическое давление в ЛЖ, низкая фракция выброса ЛЖ и высокий функциональный класс сердечной недостаточности [24]. Несмотря на отсутствие в настоящем исследовании статистически значимых различий концентрации эндоглина между пациентами трех групп согласно полученным баллам по шкале SYNTAX, нами обнаружена значимо большая его концентрация у пациентов с МФА в сравнении с группой с поражением только КА ($p < 0,0001$).

Как упоминалось выше, уровни эндоглина повышаются при гиперхолестеринемии и гипергликемии, которые являются факторами риска развития системной АГ. В литературе представлен ряд работ по изучению концентрации эндоглина и выраженности легочной гипертензии либо тяжести преэклампсии у беременных. Однако нами обнаружены единичные работы, в которых описана взаимосвязь уровня эндоглина и системной АГ, гипертрофии ЛЖ и ЭД [8]. В работе Q. Zhang и соавт. отмечена положительная корреляционная связь концентрации данного маркера с ТИМ сонных артерий [25].

В нашем исследовании обращает внимание наличие прямой статистически значимой корреляционной связи между концентрацией сывороточного эндоглина и степенью АГ ($r = 0,2756$, $p < 0,0001$), межжелудочковой перегородкой ($r = 0,1555$, $p < 0,05$), задней стенкой ЛЖ ($r = 0,1738$, $p < 0,01$), левым предсердием ($r = 0,1627$, $p < 0,05$), массой миокарда ЛЖ ($r = 0,1727$, $p < 0,05$), а также ТИМ сонных артерий ($r = 0,3776$, $p < 0,01$). Более того, впервые показана статистическая значимость различий уровня данного лабораторного показателя между группами с постоянной формой фибрилляции предсердий и синусовым ритмом с более высокими значениями в группе с нарушением ритма ($p < 0,05$).

Ограничения исследования

Ограничением настоящего исследования является малое количество случаев рестенозов после раннее перенесенной коронарной реваскуляризации миокарда, мультифокального атеросклероза и ожирения, что может послужить затруднением при интерпретации полученных данных.

Заключение

В настоящее время поиск новых лабораторных биомаркеров является весьма многообещающим направлением развития современной кардиологии и необходим для лучшего понимания патогенетических основ сердечно-сосудистых заболеваний, их профилактики и определения прогноза, несмотря на внутреннюю биологическую вариабельность свойств сосудистого эндотелия у разных контингентов больных. Валидный эндотелиальный биомаркер должен быть специфичным для эндотелия, репрезентативным для основного заболевания, воспроизводимым, понятным для выработки клинического суждения и количественно определяться простыми и недорогостоящими методами. В последние годы становится популярной стратегия мультимаркерного подхода: результаты исследований подтверждают, что одновременное количественное определение нескольких лабораторных показателей может быть более мощным инструментом стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний и мониторинга эффективности терапии, поскольку позволяет более точно оценивать многочисленные аспекты ЭД, что неоценимо для фундаментальных и клинических исследований. В нашей работе при изучении концентрации эндокана в сыворотке крови у пациентов с ИБС продемонстрировано статистически значимое повышение его уровня по мере нарастания выраженности атеросклеротического поражения КА. Также выявлены корреляционные связи различной силы между значениями эндокана и растворимого эндоглина и рядом клинико-инструментальных и лабораторных показателей. Полученные данные позволяют предположить возможное использование эндокана и растворимого эндоглина в качестве диагностических маркеров выраженности эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Конфликт интересов

Е.А. Захарьян заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Ушаков заявляет об отсутствии конфликта интересов. П.Е. Григорьев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Захарьян Елена Аркадьевна, кандидат медицинских наук доцент кафедры внутренней медицины № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института

Author Information Form

Zakharyan Elena A., PhD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine No. 1, the Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute

им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7384-9705

Ушаков Алексей Витальевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7020-4442

Григорьев Павел Евгеньевич, доктор биологических наук, доцент профессор кафедры «Психология» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Севастопольский государственный университет», Симферополь, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела физиотерапии, медицинской климатологии и курортных факторов государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И.М. Сеченова», Ялта, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7390-9109

of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “V.I. Vernadsky Crimean Federal University”, Simferopol, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7384-9705

Ushakov Alexey V., PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 1 of the Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “V.I. Vernadsky Crimean Federal University”, Simferopol, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7020-4442

Grigoriev Pavel E., PhD, Associate Professor, Professor at the Department of Psychology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Sevastopol State University”, Simferopol, Russian Federation; Leading Researcher at the Research Department of Physiotherapy, Medical Climatology and Resort Factors, State Budgetary Institution of Healthcare of the Republic of Crimea “Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment Yalta, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov”, Yalta, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7390-9109

Вклад авторов в статью

ЗЕА – интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

УАВ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГПЕ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

ZEA – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

UAV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GPE – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Leite AR, Borges-Canha M, Cardoso R, Neves JS, Castro-Ferreira R, Leite-Moreira A. Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction. Angiology. 2020 May;71(5):397-410. doi:10.1177/0003319720903586.

2. Balta S, Balta I, Mikhailidis DP. Endocan: a new marker of endothelial function. Curr Opin Cardiol. 2021;1;36(4):462-468. doi:10.1097/HCO.0000000000000867.

3. Chen J, Jiang L, Yu XH, Hu M, Zhang YK, Liu X, et al. Endocan: A Key Player of Cardiovascular Disease. Front Cardiovasc Med. 2022;5;8:798699. doi:10.3389/fcvm.2021.798699.

4. Klisic A, Patoulias D. The Role of Endocan in Cardiometabolic Disorders. Metabolites. 2023;8;13(5):640. doi:10.3390/metabo13050640.

5. Oktar SF, Guney I, Eren SA, Oktar L, Kosar K, Buyukterzi Z, et al. Serum endocan levels, carotid intima-media thickness and microalbuminuria in patients with newly diagnosed hypertension. Clin Exp Hypertens. 2019;41:787–94. doi:10.1080/10641963.2019.1652632

6. Klisić A, Kavarić N, Spasojević-Kalimanovska V, Kotur-Stevuljević J, Ninić A. Serum endocan levels in relation to traditional and non-traditional anthropometric indices in adult population. J Med Biochem. 2021;26;40(1):41-48. doi:10.5937/jomb0-25170.

7. Delibas IB, Yapca OE, Laloglu E. Does endocan level increase in women with polycystic ovary syndrome? A case - control study. Ginekol Pol. 2018;89(9):500-505. doi:10.5603/GP.a2018.0085.

8. Vicen M, Igreja Sá IC, Tripská K, Vitverová B, Najmanová I, Eissazadeh S, Micuda S, Nachtigal P. Membrane and soluble endoglin role in cardiovascular and metabolic disorders related to metabolic syndrome. Cell Mol Life Sci. 2021 Mar;78(6):2405-2418. doi:10.1007/s00018-020-03701-w.

9. Balta S. Endothelial Dysfunction and Inflammatory Markers of Vascular Disease. Curr Vasc Pharmacol. 2021;19(3):243-249. doi:10.2174/1570161118666200421142542.

10. Küp A, Toprak C, Bayam E, İzcı S, Uslu A, Çelık M, et al. Serum Endocan Levels Predict Drug-Eluting Stent Restenosis in Patients with Stable Angina Pectoris. Acta Cardiol Sin. 2020;36(2):111-117. doi:10.6515/ACS.202003_36(2).20190731A.

11. Qiu CR, Fu Q, Sui J, Zhang Q, Wei P, Wu Y, et al. Serum Endothelial Cell-Specific Molecule 1 (Endocan) Levels in Patients With Acute Myocardial Infarction and Its Clinical Significance. Angiology. 2017;68(4):354-359. doi:10.1177/0003319716651349.

12. Kosir G, Jug B, Novakovic M, Mijovski MB, Ksela J. Endocan Is an Independent Predictor of Heart Failure-Related Mortality and Hospitalizations in Patients with Chronic Stable Heart Failure. Dis Markers. 2019 Apr 4;2019:9134096. doi:10.1155/2019/9134096.

13. Reina-Couto M, Silva-Pereira C, Pereira-Terra P, et al.

Endothelitis profile in acute heart failure and cardiogenic shock patients: Endocan as a potential novel biomarker and putative therapeutic target. Front Physiol. 2022;13:965611. doi:10.3389/fphys.2022.965611.

14. Ahmed S, Ahmed A, Bouzina H, et al. Elevated plasma endocan and BOC in heart failure patients decrease after heart transplantation in association with improved hemodynamics. Heart Vessels. 2020;35(11):1614-28. doi:10.1007/s00380-020-01656-3.

15. Maksimovic M, Vlajinac H, Radak D, Marinkovic J, Maksimovic J, Jorga J. Association of overweight and obesity with cardiovascular risk factors in patients with atherosclerotic diseases. J Med Biochem. 2020;23;39(2):215-223. doi:10.2478/jomb-2019-0027.

16. Klisic A, Kavaric N, Stanisic V, Vujcic S, Spasojevic-Kalimanovska V, Ninic A, et al. Endocan and a novel score for dyslipidemia, oxidative stress and inflammation (DOI score) are independently correlated with glycated hemoglobin (HbA1c) in patients with prediabetes and type 2 diabetes. Arch Med Sci. 2019;27;16(1):42-50. doi:10.5114/aoms.2019.87541.

17. Belongie KJ, Ferrannini E, Johnson K, Andrade-Gordon P, Hansen MK, Petrie JR. Identification of novel biomarkers to monitor β-cell function and enable early detection of type 2 diabetes risk. PLoS One. 2017;28;12(8):e0182932. doi:10.1371/journal.pone.0182932.

18. Blann AD, Wang JM, Wilson PB, Kumar S. Serum levels of the TGF-beta receptor are increased in atherosclerosis. Atherosclerosis. 1996 Feb;120(1-2):221-6. doi:10.1016/0021-9150(95)05713-7.

19. Stefoni S, Cianciolo G, Donati G, Dormi A, Silvestri MG, Colì L, De Pascalis A, Iannelli S. Low TGF-beta1 serum levels are a risk factor for atherosclerosis disease in ESRD patients. Kidney Int. 2002 Jan;61(1):324-35. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00119.x.

20. Vitverova B, Blazickova K, Najmanova I, Vicen M, Hyšpler R, Dolezelova E, Nemeckova I, Tebbens JD, Bernabeu C, Pericacho M, Nachtigal P. Soluble endoglin and hypercholesterolemia aggravate endothelial and vessel wall dysfunction in mouse aorta. Atherosclerosis. 2018 Apr;271:15-25. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.008.

21. Li CG, Bethell H, Wilson PB, Bhatnagar D, Walker MG, Kumar S. The significance of CD105, TGFbeta and CD105/TGFbeta complexes in coronary artery disease. Atherosclerosis. 2000 Sep;152(1):249-56. doi:10.1016/s0021-9150(99)00476-1.

22. Emeksiz HC, Bideci A, Damar Ç, Derinkuyu B, Çelik N, Döğer E, Yüce Ö, Özmen MC, Çamurdan MO, Cinaz P. Soluble Endoglin Level Increase Occurs Prior to Development of Subclinical Structural Vascular Alterations in Diabetic Adolescents. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2016 Sep 1;8(3):313-20. doi:10.4274/jcrpe.2906.

23. Cruz-Gonzalez I, Pabón P, Rodríguez-Barbero A, Martín-Moreiras J, Pericacho M, Sánchez PL, Ramirez V, Sánchez-Ledesma M, Martín-Herrero F, Jiménez-Candil J, Maree AO, Sánchez-Rodríguez A, Martín-Luengo C, López-Novoa JM. Identification of serum endoglin as a novel prognostic marker after acute myocardial infarction. J Cell Mol Med. 2008 Jun;12(3):955-61. doi:10.1111/j.1582-4934.2008.00156.x.

24. Ikemoto T, Hojo Y, Kondo H, Takahashi N, Hirose M, Nishimura Y, Katsuki T, Shimada K, Kario K. Plasma endoglin as a marker to predict cardiovascular events in patients with chronic coronary artery diseases. Heart Vessels. 2012 Jul;27(4):344-51. doi:10.1007/s00380-011-0163-z.

25. Zhang Q, Wang C, Cannavicci A, Faughnan ME, Kutryk MJB. Endoglin deficiency impairs VEGFR2 but not FGFR1 or TIE2 activation and alters VEGF-mediated cellular responses in human primary endothelial cells. Transl Res. 2021 Sep;235:129-143. doi:10.1016/j.trsl.2021.04.005.

Для цитирования: *Захарьян Е.А., Ушаков А.В., Григорьев П.Е. Клинико-патогенетическая связь сывороточных концентраций эндокана и эндоглина с лабораторными и клинико-функциональными показателями у пациентов с ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3): 6-16. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-6-16*

To cite: *Zakharyan E.A., Ushakov A.V., Grigoriev P.E. Clinical and pathogenetic association between serum endocan and endoglin levels and clinical and instrumental characteristics in patients with coronary artery disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3): 6-16. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-6-16*