

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ЕЁ МАРКЕРЫ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ИБС) ПЕРЕНЁСШИХ COVID-19

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND ITS MARKERS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE (CHD) WHO UNDERWENT COVID-19

**D. Bolgov
S. Kuznetsov
M. Tkachenko**

Summary. The article presents a modern understanding of endothelial dysfunction and ways to assess it. The material characterizes the description of the role of nitric oxide and endothelin-1, as well as a number of factors synthesized by endothelial cells, as important markers of endothelial dysfunction. The paper analyzes the dynamics of indicators characterizing endothelial disorders. The study of endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease in the postcovid period is shown using the example of the reactive hyperemia method. The authors conclude that in order to improve the duration and quality of life of patients with coronary heart disease (CHD), in particular those who have undergone the new coronavirus infection COVID-19, reduce the risk and frequency of complications, and mortality rates, it is necessary to study the function of the endothelium in more detail. It is also necessary to look for ways to medically correct endothelial dysfunction, taking into account the pathogenetic mechanisms of its formation. The topic under consideration will be of interest to therapists, cardiologists and doctors of other related specialties. The issue of studying the mechanism of endothelial dysfunction requires further in-depth study.

Keywords: endothelial dysfunction, markers of endothelial dysfunction, endothelial damage, coronary heart disease (CHD), COVID-19.

Болгов Даниил Юрьевич

Аспирант, ФГБОУ «Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
d.bolgov2015@yandex.ru

Кузнецов Сергей Иванович

Д.м.н., профессор, ФГБОУ «Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
09ksi@mail.ru

Ткаченко Максим Сергеевич

Врач по медицинской профилактике,
БУЗ ВО «Воронежская городская поликлиника №22»
mtkachenko3@yandex.ru

Аннотация. В статье изложено современное представление о дисфункции эндотелия, способах ее оценки. Материал даёт характеристику описанию роли оксида азота и эндотелина-1, а также ряда синтезируемых эндотелиоцитами факторов, как важных маркеров эндотелиальной дисфункции. В работе дан анализ динамики показателей, характеризующих нарушение эндотелия. На примере метода реактивной гиперемии показано исследование эндотелиальной дисфункции у больных с ИБС в постковидном периоде. Авторы делают вывод, что для улучшения продолжительности и качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), в частности перенёсших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, снижения риска и частоты осложнений, показателей смертности, необходимо подробнее исследовать функцию эндотелия. Также необходимо искать пути медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции с учетом патогенетических механизмов её формирования. Рассматриваемая тема будет интересна терапевтам, кардиологам и врачам других смежных специальностей. Вопрос изучения механизма дисфункции эндотелия требует дальнейшего углубленного изучения.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, маркеры эндотелиальной дисфункции, повреждение эндотелия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), COVID-19.

Введение

Эндотелий представляет собой однослойный клеточный барьер между потоком крови и сосудистой стенкой, выполняющий иммунную, вазоконстрикторную и вазодилататорную функции. В физиологических условиях, эндотелий, вырабатывая биологически активные вещества (БВВ), участвует в поддержании местного сосудистого гомеостаза [1,2]. Так же, он играет ключевую роль в процессе ремоделирования сосудистой стенки [2].

Поскольку эндотелиоциты находятся на границе между циркулирующей кровью и тканями, то они первыми встречаются с продуктами обмена веществ и ксенобиотиками, которые вызывают их повреждение [3]. В патологических условиях формируется эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая характеризуется дисбалансом продукции медиаторов, регулирующих агрегацию тромбоцитов, коагуляцию и фибринолиз, а также нарушением синтеза вазоактивных веществ [1–4]. Многие исследователи считают ЭД неспецифическим звеном в патогенезе целого ряда заболеваний сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем [2, 4–6]. Она является

одним из патогенетических механизмов широкого спектра заболеваний. Эффективным способом диагностики ЭД и оценки её выраженности является обнаружение в крови специфических биохимических маркеров, характеризующих состояние сосудистого эндотелия, а также исследование уровня факторов, повреждающих его [1, 2, 7, 8].

В настоящей статье освещается патогенетическая роль ряда синтезируемых эндотелиоцитами факторов, изменение уровня которых в биологических жидкостях отражает нарушение основных физиологических свойств эндотелия: вазомоторной функции, тромборезистентности, функции регуляции ангиогенеза, барьерной и адгезивной функций. В частности, рассматриваются вопросы участия метаболитов оксида азота, эндотелина-1, фактора фон Виллебранда, фактора роста эндотелия сосудов и молекул адгезии в возникновении и развитии ЭД. Особое внимание уделяется значимости определения отдельных маркеров ЭД, обсуждается возможность их практического использования для диагностики ЭД у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) перенёвших в анамнезе коронавирусную инфекцию COVID-19.

Поиск литературы при написании настоящей статьи осуществлялся по базам данных www.elibrary.ru, www.cyberleninka.ru, www.scopus.com, Web of Science, MedLine, PubMed с использованием следующих ключевых слов: эндотелиальная дисфункция, оксид азота, эндотелин-1, простациклин, фактор фон Виллебранда, сосудистый эндотелиальный фактор роста, молекулы адгезии, ишемическая болезнь сердца (ИБС), COVID-19.

Цель исследования

Целью данного обзора является изучение влияния перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 на эндотелиальную дисфункцию у больных ишемической болезнью сердца. Интерпретация и обобщение освоенных данных.

Теоретический анализ

Патогенетические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции

Исходя из современных представлений, под ЭД следует понимать сложный многогранный процесс, в основе которого, во-первых, лежит дисбаланс между такими процессами, как вазоконстрикция и вазодилатация, во-вторых, нарушение выработки факторов воспаления и пролиферации сосудов, в-третьих, повреждение в системе тромбообразования. Все это приводит в конечном итоге к ремоделированию сосудистой стенки [9]. Ведущая роль, в патогенезе ЭД отводится оксиду азота (NO)

который имеет критическое значение в поддержании должного сосудистого тонуса и соответственно, необходимой величины локального кровотока через сосуд [2, 9, 10]. Этот фактор присутствует во всех эндотелиальных клетках, независимо от размера и функции сосудов. NO синтезируется в клетках эндотелия из L-аргинина под влиянием фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Под действием различных медиаторов происходит увеличение концентрации внутриклеточного кальция (Ca^{2+}), где он, связываясь, образует комплекс Ca^{2+} — кальмодулин, который, выступая в роли кофактора, активирует eNOS. Реакция синтеза NO протекает при участии и ряда других кофакторов [11, 12]. NO проникает в гладкомышечные клетки и вызывает релаксацию путем активации гуанилатциклазы, тем самым увеличивая концентрацию циклического гуанозинмонофосфата, который в свою очередь опосредует эффекты NO. NO является медиатором эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) благодаря ингибирующему действию на такие вазоконстрикторы, как AII и эндотелин (ЭТ-1). Помимо этого, NO тормозит агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов, инфильтрацию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. NO препятствует окислительной модификации ЛПНП [13]. В нормально функционирующем эндотелии низкие уровни NO постоянно высвобождаются для поддержания кровеносных сосудов в состоянии дилатации и обеспечения неадгезивности эндотелия по отношению к форменным элементам крови.

Про ЭД можно сказать, что это системное расстройство, характеризующееся прежде всего снижением выработки NO, патологическое состояние, ухудшающее сосудистый гомеостаз и приводящее к потере защитных свойств эндотелиальных клеток [2, 10–13].

В противовес NO как вазодилататору в организме вырабатывается мощный вазоконстриктор — ЭТ-1, он относится к числу биологически активных бициклических полипептидов широкого спектра действия, состоящий из комбинации 21 аминокислоты. Является одним из наиболее значимых регуляторов функционального состояния эндотелия сосудов. Продукции ЭТ-1 в организме способствуют гипоксия, ишемия, гемодинамическая перегрузка, изменение кислотно-щелочного равновесия, гипергликемия, гиперхолестеринемия, окислительный стресс [14, 15, 16], то есть многие патологические состояния. Индукторами синтеза ЭТ-1 являются вазоконстрикторы, факторы роста, цитокины, тромбин, молекулы адгезии. В противовес им ингибиторами синтеза ЭТ-1 являются простациклин, эстрогены, предсердный натрийуретический пептид, а также сам NO. Синтезироваться ЭТ-1 может в различных органах и тканях и определяется в эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках сосудов, астроцитах, нейронах, гепатоцитах, эндометрии, клетках Сертоли, мезангиоцитах, эндотелиоцитах молочных желез, тканевых базофилах.

В патофизиологических условиях большое количество неэндотелиальных клеток в сердце, включая кардиомиоциты, может также синтезировать ЭТ-1 в ответ на растяжение миокарда [17]. Вазоконстрикторный эффект ЭТ-1 приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления, а также сопротивления сосудов сердца, мозга и почек, вследствие чего ЭТ-1 играет важную роль в патогенезе различной сердечно-сосудистой патологии, к числу которой принадлежит и ишемическая болезнь сердца.

Было исследовано содержание ЭТ-1 у пациентов с ИБС, причиной которого явился атеросклероз венечных артерий сердца, при этом установлено, что ИБС характеризуется повышением содержания ЭТ-1 в периферической венозной крови. Наиболее высокий уровень ЭТ-1 отмечен у пациентов в начальных стадиях ИБС. Повышение уровня этого метаболита у пациентов с ИБС патогенетически связано с клиническими проявлениями заболеваний и возникновением ишемии миокарда. В настоящее время эндотелин-1 рассматривается как маркер и предиктор тяжести и исхода ИБС [18].

Эндотелиальная дисфункция и SARS-CoV-2 (COVID-19)

Сегодня накопилось уже достаточно сведений о том, что одним из патогенетических звеньев COVID-19 является массивное повреждение эндотелия. Проведенный анализ литературы на данную тему позволил вычлнить некоторые признаки повреждения эндотелиальных клеток и их корреляции с тяжестью заболевания и риском смертельного исхода.

В большинстве органов человеческого организма сосудистый эндотелий экспрессирует на своей поверхности рецептор АПФ-2 [20].

Взаимодействие вируса SARS-CoV-2 с клеткой-мишенью осуществляется путем взаимодействия его S-белка с рецептором АПФ-2. В ходе последующей интернализации вируса АПФ-2 сбрасывается с клеточной поверхности и оказывается в кровотоке. В результате его концентрация возрастает практически вдвое у больных с легкими формами заболевания (по сравнению с нормальным уровнем) и до 10 раз у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, что становится плохим прогностическим признаком для больных с тяжелыми формами COVID-19 [21, 22]. К числу других факторов, связанных с патогенезом COVID-19 и коррелирующих с тяжестью поражения, могут быть отнесены: ADAMTS-13 (обеспечивающая сброс с поверхности активированных эндотелиальных клеток фактора фон Виллебранда, vWF) и сам vWF [23], причем его концентрация напрямую связана с тяжестью заболевания.

Абсолютным доказательством поражения эндотелия и сердечно-сосудистой системы при COVID-19

является обнаружение слущенных (жизнеспособных, апоптотических или погибших) и циркулирующих в периферическом кровотоке эндотелиальных клеток (ЦЭК) по аналогии с цитотоксическим или цитостатическим воздействием на эндотелий препаратов, используемых при лечении злокачественных болезней кроветворной системы [24–27]. Так, если число живых CD146+ ЦЭК в крови здоровых и больных легкими формами COVID-19 пациентов достоверно не различалось, то в случае апоптотических клеток были выявлены достоверные различия, коррелирующие как с тяжестью заболевания, так и вирусной нагрузкой. После исчезновения клинической симптоматики уровень апоптотических ЦЭК снижался, хотя и оставался несколько выше, чем в контрольной группе. Считается, что физиологическая регенерация и репарация эндотелия после повреждения осуществляется с участием циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников [25, 28, 29]. При этом если присутствие в кровотоке зрелых ЦЭК свидетельствует о самом факте повреждения и гибели эндотелиальных клеток, то концентрация ЦЭК-предшественников отражает активность регенеративных процессов, направленных на восстановление эндотелиальной выстилки. Так повышенное содержание ЦЭК-предшественников было выявлено у всех исследованных пациентов с COVID-19 и было примерно одинаковым при сравнении средних и тяжелых форм заболевания [30]. После исчезновения клинической симптоматики и при постковидном синдроме число предшественников снижалось, но оставалось все равно выше, чем в группе здоровых добровольцев [30, 31].

Оценка ЭД методом реактивной гиперемии (окклюзионной пробы) у больных с ИБС в постковидном периоде

ИБС связана с ЭД за счет того, что нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации является компонентом патогенеза атеросклероза — основной причины ИБС. Данная патология является частой сопутствующей нозологией среди пациентов, госпитализированных по поводу коронавирусной инфекции. Существуют различные методы оценки ЭД. В частности, в клинической практике используется проба с реактивной гиперемией в различных модификациях, которая показывает функциональное состояние эндотелия.

Так в исследовании Соловьева О.В. и Князевой А.И., с применением данного метода, освещена взаимосвязь состояния эндотелиальной дисфункции и вегетативных процессов после перенесенной острой коронавирусной инфекции у пациентов, страдающих ИБС [19].

Для участия в исследовании был отобран 21 человек (мужчины и женщины от 18 до 85 лет, с подтвержденным эпизодом COVID-19 легкого течения от 12 недель до года

давности на момент исследования). Участники были разделены на три группы. В группу 1 (ИБС + COVID-19 +) вошли 7 человек (5 мужчин и 2 женщин), медианный возраст которых составил 65 лет. В группу 2 (ИБС + COVID-19-) вошли 7 человек (1 женщина и 6 мужчин), медианный возраст которых составил 68 лет. В группу 3 (ИБС — COVID-19 +) вошли 7 человек (5 мужчин и 2 женщины), медианный возраст которых составил 52 года. Пациенты заполняли валидизированный опросник COMPASS-31 для оценки вегетативной дисфункции. Всем участникам была выполнена окклюзионная проба с оценкой лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Регистрация ЛДФ-грамм осуществлялась при помощи анализатора лимфотока и периферического кровотока «ЛАЗМА МЦ-1» (Россия). Результаты были обработаны с помощью статистических инструментов.

Были получены следующие данные: медиана суммарного итогового балла по шкале COMPASS-31 группы 1 более чем в два раза превышала медиану суммарного итогового балла в группе 2 (35 против 17), и в пять раз — результат в группе 3 (35 против 6). При анализе результатов окклюзионной пробы наибольшее значение имел резерв кровотока (РК), как отражение резервных возможностей микроциркуляторного русла. В каждой из трех групп РК был ниже референсных значений. Наименьшее медианное значение РК имело в группе 2 — 138,40 %, наибольшее: в группе 3 — 163,41 %, промежуточное: в группе 1 — 151,19 %. Также обнаружена умеренная отрицательная корреляция между суммарным итоговым баллом по COMPASS-31 и значением РК: $r = -0,3910$; $p = 0,0396$

Авторы делают следующие выводы:

1. Во всех исследуемых группах подавляющее большинство участников имели эндотелиальную дисфункцию со снижением резерва микроциркуляторного кровотока, отражающее универсальность микроциркуляторных нарушений в постковидном периоде.
2. У пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 и страдающих ИБС, отмечалась наиболее выраженная вегетативная дисфункция при оценке по шкале COMPASS31 по сравнению с результатами контрольных групп.
3. Выявлена достоверная отрицательная корреляция между проявлениями вегетативных нарушений и резервом кровотока в микроциркуляторном русле пациентов исследуемых групп.

Заключение

Проведенный анализ литературных данных показал, что сердечно-сосудистая система становится частой мишенью коронавирусной инфекции. Вирус SARS-CoV-2 способен напрямую инфицировать эндотелиальные клетки, используя рецептор АПФ-2 и снижая его экспрессию, что приводит к повышению уровня ангиотензина II и сопровождается увеличенным уровнем коагуляции, воспалением, оксидативным стрессом и повышенной проницаемостью сосудистой стенки. Таким образом, сочетание прямого и опосредованного поражения эндотелия вызывает генерализованную эндотелиальную дисфункцию, оказывающую негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Существовавшая ранее и вызванная риск-факторами дисфункция эндотелиальных клеток является дополнительным фактором риска, особенно для пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца имеющих в анамнезе перенесенную коронавирусную инфекцию COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2017. Т.16. №1. С.4–15.
2. Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А. и др. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции // Biologica Sibirica. 2016. Т. 2. № 1. С. 21–40.
3. Гоженко А.И., Кузнецова А.С., Кузнецова Е.С. и др. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета. Сообщение I. Эндотелиальная дисфункция: этиология, патогенез и методы диагностики // Endokrynologia. 2017. Т. 22. №2. С.171–181.
4. Фатеева В.В., Воробьева О.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга // Журнал неврологии и психиатрии. 2017. №4. С. 107–111.
5. Teixeira B.C., Lopes A.L., Macedo R.C. et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk // J. Vasc. Bras. 2014. V. 132. P. 108–115
6. Daiber A., Steven S., Webe A. et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction // Br. J. Pharm. 2017. № 174. P. 1591–1619.
7. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J. et al. The Vascular Endothelium and Human Diseases // Int. J. Biol. Sci. 2013. V. 910. P. 1057–1069.
8. Афонасьева Т.Н. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т.18. №11. С. 101–104
9. Бабушкина И.В., Сергеева А.С., Пивоваров Ю.Н., Курильская Т.Е., Корякина Л.Б. Структурные и функциональные особенности сосудистого эндотелия. Кардиология. 2015;55(2):82–6
10. Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии. Креативная кардиология. 2013;1:14–22
11. Mordi I, Mordi N, Delles C, Tzemos N. Endothelial dysfunction in human essential hypertension: Journal of Hypertension. 2016;34(8):1464–72.
12. Münzel T, Camici GG, Maack C, Bonetti NR, Fuster V, Kovacic JC. Impact of Oxidative Stress on the Heart and Vasculature. Journal of the American College of Cardiology. 2017;70(2):212–29.

13. Gungor ZB, Sipahioglu N, Sonmez H, Ekmekci H, Toprak S, Ayaz G et al. Endothelial Dysfunction Markers in Low Cardiovascular Risk Individuals: Comparison of Males and Females. *Journal of Medical Biochemistry*. 2017;36(1):62–72.
14. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS et al. Endothelin. *Pharmacological Reviews*. 2016;68(2):357–418.
15. Голухова Е.З., Алиева А.М., Какучая Т.Т., Аракелян Г.Г., Булаева Н.И. Эндотелин — современный биомаркер сердечно-сосудистых заболеваний. *Креативная кардиология*. 2011;2:97–103
16. Münzel T, Gori T, Keaney JF, Maack C, Daiber A. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *European Heart Journal*. 2015;36(38):2555–64.
17. Smiljic S. The clinical significance of endocardial endothelial dysfunction. *Medicina*. 2017;53(5):295–302.
18. Казачкина С.С., Лупанов В.П., Балахонова Т.В. Функция эндотелия при ишемической болезни сердца и атеросклерозе и влияние на нее различных сердечно-сосудистых препаратов // *Сердечная недостаточность*. — 2004. — Т. 6, №1. — С. 315–316.
19. Соловьев О.В., Князева А.И. Оценка эндотелиальной дисфункции методом окклюзионной пробы у больных с ишемической болезнью сердца в постковидном периоде. *Клинические и теоретические аспекты современной медицины* — 2022. Сборник тезисов VII Всероссийской научной конференции Москва, РУДН, 16 декабря 2022 г. С.40–41
20. Lechien JR, Radulesco T, Calvo-Henriquez C, Chiesa-Estomba CM, Hans S, Barillari MR, Cammaroto G, Descamps G, Hsieh J, Vaira L, De Riu G, Sowerby L, Gengler I, Michel J, Saussez S. ACE2 & TMPRSS2 expressions in head & neck tissues: a systematic review. *Head & Neck Pathology*. 2021;15(1):225–235.
21. Rovas A, Osiaevi I, Buscher K, Sackarnd J, Tepasse PR, Fobker M, Kühn J, Braune S, Göbel U, Thölking G, Gröschel A, Pavenstädt H, Vink H, Kümpers P. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. *Angiogenesis*. 2021;24(1):145–157.
22. Fagyas M, Fejes Z, Sütő R, Nagy Z, Székely B, Pócsi M, Ivády G, Bíró E, Bekő G, Nagy A, Kerekes G, Szentkereszty Z, Papp Z, Tóth A, Kappelmayer J, Nagy B Jr. Circulating ACE2 activity predicts mortality and disease severity in hospitalized COVID-19 patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022;115:8–16.
23. Philippe A, Chocron R, Gendron N, Bory O, Beauvais A, Peron N, Khider L, Guerin CL, Goudot G, Levasseur F, Peronino C, Duchemin J, Brichet J, Sourdeau E, Desvard F, Bertil S, Pene F, Cheurfa C, Szwebel TA, Planquette B, Rivet N, Jourdi G, Hauw-Berlemont C, Hermann B, Gaussem P, Mirault T, Terrier B, Sanchez O, Diehl JL, Fontenay M, Smadja DM. Circulating Von Willebrand factor and high molecular weight multimers as markers of endothelial injury predict COVID-19 in-hospital mortality. *Angiogenesis*. 2021;24(3):505–517
24. Blann AD, Woywodt A, Bertolini F, Bull TM, Buyon JP, Clancy RM, Haubitz M, Heibel RP, Lip GY, Mancuso P, Sampol J, Solovey A, Dignat-George F. Circulating endothelial cells. Biomarker of vascular disease. *Thrombosis and Haemostasis*. 2005;93(2):228–235.
25. Romanov YA, Chervontseva AM, Savchenko VG, Smirnov VN. Vascular endothelium: target or victim of cytostatic therapy? *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2007;85(3–4):396–403.
26. Woywodt A, Haubitz M, Buchholz S, Hertenstein B. Counting the cost: markers of endothelial damage in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2004;34(12):1015–1023.
27. Beije N, Versluis J, Kraan J, Gratama JW, Sleijfer S, Cornelissen JJ. Circulating endothelial cell enumeration demonstrates prolonged endothelial damage in recipients of myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2015;100(6):246–249.
28. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348(7):593–600.
29. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells functional characterization. *Trends Cardiovasc Med*. 2004;14(8):318–322.
30. Mancuso P, Gidaro A, Gregato G, Raveane A, Cremonesi P, Quarna J, Caccia S, Gusso L, Rusconi S, Giacomelli A, Cogliati C, Bertolini F. Circulating endothelial progenitors are increased in COVID-19 patients and correlate with SARS-CoV-2 RNA in severe cases. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(10):2744–2750
31. Poyatos P, Luque N, Eizaguirre S, Sabater G, Sebastián L, Albasa IF, Peracaula M, Boixadé M, Orriols R, Tura-Ceide O. Post-COVID-19 patients show an increased endothelial progenitor cell production. *Translational Research*. 2022;24:S1931–5244(22)00017-2.

© Болгов Даниил Юрьевич (d.bolgov2015@yandex.ru); Кузнецов Сергей Иванович (09ksi@mail.ru);

Ткаченко Максим Сергеевич (mtkachenko3@yandex.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»