

А.Е. Березин<sup>1</sup>, П. Крузляк<sup>2</sup><sup>1</sup>Запорожский государственный медицинский университет<sup>2</sup>Международный исследовательский клинический центр, Университетский госпиталь Св. Анны и Университет имени Мазарика, Брно, Чешская Республика

## Циркулирующие эндотелиальные апоптические микрочастицы как новый маркер кардиоваскулярного риска (обзор литературы)

Обзор посвящен циркулирующим эндотелиальным апоптическим частицам как новым индикаторам дисфункции эндотелия, которые широко вовлекаются в патогенез различных кардиоваскулярных, метаболических и воспалительных заболеваний. Циркулирующий уровень эндотелиальных апоптических микрочастиц отражает дисбаланс между активацией, пролиферацией, миграцией и апоптозом эндотелиоцитов. Избыточный уровень этого циркулирующего биомаркера может детектироваться при ишемической болезни сердца, острой и хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, различных аритмиях, асимптомном атеросклерозе, сахарном диабете, абдоминальном ожирении, инсулинорезистентности. Рассмотрены различные точки зрения, затрагивающие роль циркулирующих эндотелиальных апоптических микрочастиц в патогенезе кардиоваскулярных и метаболических заболеваний, проанализированы данные о перспективах внедрения этого биологического маркера в модели стратификации риска.

**Ключевые слова:** апоптические микрочастицы, кардиоваскулярные заболевания, суррогатный биомаркер, кардиоваскулярный риск.

### Введение

Кардиоваскулярные заболевания сохраняют свое значение как одна из наиболее частых причин смертности и инвалидизации в общей популяции (Yusuf S. et al., 2014). При этом достаточно часто отмечаемое сочетание кардиоваскулярных и метаболических факторов риска определяет высокую распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы среди лиц относительно молодого возраста обоего пола (Heidenreich P.A. et al., 2013; Huffman M.D. et al., 2013; Go A.S. et al., 2014). Одним из органов-мишеней, обеспечивающих вовлеченность различных молекулярных механизмов в модуляцию кардиоваскулярного риска, является эндотелий сосудов (Reyes-Soffer G. et al., 2010; Ehrlich J.R. et al., 2011; Shaw A. et al., 2014). К настоящему времени описано и изучено достаточно большое количество биологических маркеров дисфункции эндотелия, которые рассматривают как суррогатные прогностические индикаторы, однако поиск универсального биомаркера, удовлетворяющего все требования теории тестов, продолжает оставаться привлекательным (Lee P.S., Poh K.K., 2014).

Эндотелиальные апоптические микрочастицы (ЭАМ) являются новым биологическим маркером эндотелиального повреждения и дисфункции эндотелия, которые имеют место в патогенезе кардиоваскулярных, метаболических и ревматических заболеваний (Mause S.F., Weber C., 2010). ЭАМ образуются из активированных эндотелиоцитов или апоптических телец и играют важную роль в процессах васкулярного

ремоделирования, неоангиогенеза, неоваскуляризации, репарации тканей (Arraud N. et al., 2014). К сожалению, объем научных знаний о биологической роли ЭАМ лимитирован вследствие субмикроскопических размеров последних и серьезных аналитических трудностей (Mause S.F., Weber C., 2010; Arraud N. et al., 2014). До настоящего времени не вполне выяснено, участвуют ли ЭАМ в процессах репарации сосудистой стенки непосредственно или, напротив, обеспечивают повреждение эндотелия и нарушение механических качеств стенки артерий, способствуя возникновению эндотелиальной дисфункции (Pirro M. et al., 2008; Mause S.F., Weber C., 2010). Действительно, с одной стороны, ЭАМ проявляют высокую ангиопоэтическую активность, участвуя в процессах ангиогенеза и реваскуляризации после эндотелиального повреждения, модулируя молекулярные внутриклеточные механизмы, направленные на повышение выживаемости эндотелиоцитов, а также оказывают противовоспалительный и антикоагулянтный эффекты (Sabatier F. et al., 2002; Jimenez J.J. et al., 2003; Abid Hussein M.N. et al., 2007; Pérez-Casal M. et al., 2009). С другой стороны, ЭАМ рассматривают в роли медиаторов низкоинтенсивной провоспалительной активации, которая, в свою очередь, принимает активное участие в повреждении сосудистой стенки (Nomura S. et al., 2008; Leroyer A.S. et al., 2010). Подобный «парадоксальный» биологический эффект ЭАМ, затрагивающий процессы репарации и повреждения сосудистой стенки, вероятно, обеспечивается взаимодействием послед-

них со своим микроокружением (Jansen F. et al., 2013a). Основываясь на вышеприведенных данных, можно предположить, что циркулирующие ЭАМ могут быть рассмотрены как потенциальный прогностический биомаркер, позволяющий стратифицировать пациентов в группу высокого кардиоваскулярного риска. Эта концепция является новой и выглядит достаточно дискуссионно, хотя и многообещающе. Действительно, измерение ЭАМ позволяет абстрагироваться от ряда постаналитических ограничений, свойственных иным циркулирующим биомаркерам, таких как существование зависимости от возраста, гендерной принадлежности, клиренса креатинина, наличия гемолиза и т.п. (JuW. et al., 2004).

Настоящий обзор посвящен обсуждению дискуссионных вопросов, касающихся места и роли циркулирующих ЭАМ в прогрессировании кардиоваскулярных заболеваний, а также анализу возможности клинической имплементации ЭАМ в прогностические модели с целью дополнительной стратификации пациентов в группу высокого риска возникновения неблагоприятных клинических исходов.

### Дефиниция ЭАМ и их биологическая роль

ЭАМ представляют собой достаточно гетерогенную популяцию микрочастиц размером 0,1–1,0 мкм, которые образуются в результате активации, повреждения или апоптоза эндотелиоцитов и играют важную роль в обеспечении интегративной функции и целостности эндотелия артерий

(Boulanger C.M., 2008; Boyle L.J. et al., 2013).

Повышение циркулирующего уровня ЭАМ может быть детектировано при различных кардиоваскулярных заболеваниях и метаболических коморбидных состояниях, таких как стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС), острый коронарный синдром/инфаркт миокарда, острая и хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия (АГ), инсульт, тромбоз легочной артерии, сахарный диабет, дислипидемия, ожирение, асимптомный атеросклероз (Faure V. et al., 2006; Chironi G.N. et al., 2009; Harrison M. et al., 2009; Buzas E.I. et al., 2014).

Принято считать, что циркулирующий уровень ЭАМ отражает баланс между клеточной пролиферацией/активацией, с одной стороны, и апоптозом — с другой (Spencer D.M. et al., 2014b). Основными биологическими регуляторами продукции ЭАМ являются провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor — TNF)- $\alpha$ , интерлейкины (ИЛ), хемокины, хемоаттрактанты, которые опосредуют синтез и секрецию ЭАМ через механизмы везикуляции вследствие активации ядерного фактора транскрипции (nuclear factor — NF)- $\kappa$ B в эндотелиоцитах (Wippler M. et al., 2007).

Отметим, что ряд патологических процессов, таких как оксидативный стресс, непосредственным образом связаны с феноменом везикуляции биомембран, и тем самым принимают активное участие в формировании ЭАМ (Mezentsev A. et al., 2005). Молекулярные механизмы, вовлеченные в процессы ремоделирования клеточной мембраны и приводящие к феномену везикуляции, не являются достаточно глубоко изученными и не исчерпываются изменениями цитоскелета эндотелиоцитов под воздействием ряда геномных механизмов как результата активации NF- $\kappa$ B (Faille D. et al., 2012). Так, установлено, что представители семейства TNF и васкулярного эндотелиального фактора роста способны модулировать экспрессию генов регулируемого локуса 1 генома эндотелиоцитов и тем самым способствовать трансформации нормальной фосфолипидной структуры биомембраны эндотелиоцитов в асимметричную, что приводит к формированию микровезикул (Aoki M. et al., 2005; Enjeti A.K. et al., 2008). Среди основных молекулярных механизмов, способствующих микровезикуляции, отмечают внутриклеточную «перегрузку» ионами кальция с последующей клеточной активацией и вовлечением в процессы фосфорилирования регуляторных внутриклеточных протеинов (гелсолина и калпаина) и ряда гомеостатических мембранных энзимов (транслоказ, флорпаз, скрамблаз) (Enjeti A.K. et al., 2008).

Еще одной активно и широко обсуждаемой биологической функцией ЭАМ является участие последних в межклеточном транспорте биологически активных молекул, среди которых важное место занимают регуляторные протеины, цитокины,

мРНК и микро-РНК, участвующие в информационном обеспечении неоваскуляризации и репарации тканей (Enjeti A.K. et al., 2008; Lee S.K. et al., 2014; Spencer D.M. et al., 2014a). Тем не менее, к настоящему времени циркулирующий пул ЭАМ чаще всего рассматривают как индикатор выраженности дисфункции эндотелия (Boulanger C.M., 2008; Meziari F. et al., 2008). Способность ЭАМ к модуляции иных биологических процессов, таких как клеточный рост, воспаление, коагуляция, апоптоз, оксидативный стресс, геномный постпроцессинг, не подвергается сомнению, но при этом прогностический потенциал ЭАМ в этих областях не вполне ясен и требует дальнейшего изучения (Morel O. et al., 2007; Loyer X. et al., 2014). Таким образом, ЭАМ являются связующим звеном между клеточным повреждением, с одной стороны, и локальными биомеханическими изменениями, процессами коагуляции, репарации, воспаления — с другой (Morel O. et al., 2006).

Многие исследователи полагают, что основной биологической эффект ЭАМ заключается в обеспечении межклеточного взаимодействия и непосредственно связан с регуляцией формирования микровезикул различными неспецифическими стимулами. Действительно, доказано участие разных по своему происхождению сигнальных молекул, продуктов оксидативного стресса, провоспалительных цитокинов в модификации структуры мембран эндотелиоцитов и секреции микровезикул (Loyer X. et al., 2014). В то же время ЭАМ могут формироваться вследствие апоптоза или повреждения эндотелиальных клеток при вовлечении иных механизмов (van Wijk M.J., 2003; MacKman N., Davis G.E., 2011). Последние не в полной мере идентифицированы и требуют уточнения (Martinez M.C., Andriantsitohaina R., 2011). Понимание этих механизмов, вероятно, смогло бы прояснить ситуацию вокруг основного вопроса, почему одни и те же биологические факторы (TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ингибитор активатора плазминогена-1) способны оказывать разнонаправленное влияние в отношении созревания, секреции, плейотропной функции ЭАМ (Brodsky S.V. et al., 2002; Peterson D.B. et al., 2008; Philippova M. et al., 2011; Markiewicz M., 2013).

### Аналитические методы оценки циркулирующего уровня ЭАМ

Детекция ЭАМ возможна как в биологических жидкостях (кровь, лимфа, ликвор, слюна, синовиальная жидкость), так и в культуре тканей (Agouini A., 2014). Криотрансмиссионная электронная микроскопия в комбинации с использованием рецепторспецифической метки является своеобразным золотым стандартом в изучении морфологии, размеров и фенотипов микрочастиц (Lacroix R. et al., 2013). Концентрации микрочастиц различных фенотипов, включая ЭАМ, обычно изучают с помощью проточной цитофлуориметрии по протоколу гейтирования после обработ-

ки образца антисывороткой (Arraud N. et al., 2014). В качестве наиболее специфичных для ЭАМ маркеров используют CD31/аппехин V-антигены (Gieseler F. et al., 2014). Существенным ограничением метода является отсутствие возможности оценки функциональной активности ЭАМ, которая обычно устанавливается с использованием культуральных методов исследования (Arraud N. et al., 2014; Gieseler F. et al., 2014).

### Прогностическое значение ЭАМ у пациентов с асимптомным атеросклерозом

Известно, что дислипидемия и асимптомный атеросклероз ассоциированы с повышением циркулирующего уровня ЭАМ как маркеров дисфункции эндотелия (Markiewicz M. et al., 2013; Yong P.J. et al., 2013). Поскольку на поверхности ЭАМ экспрессируются прокоагулянтные фосфолипиды и их специфические рецепторы, постулируется, что ЭАМ могут играть важную роль в феноменах активации мононуклеаров, агрегации тромбоцитов, модулирования коагуляции, особенно в присутствии факторов свертывания крови XII и VIII (Burger D. et al., 2011; Owens A.P., MacKman N., 2011). Предполагается, что структурные особенности ЭАМ позволяют им выступать в роли своеобразных кондукторов достаточно разнородных по своей природе процессов, таких как дислипидемия, коагуляция, низкоинтенсивное воспаление, ангиогенез (Markiewicz M. et al., 2013). Установлено, что ЭАМ являются своеобразной транспортной формой для некоторых хемоаттрактантов (E-селектин), энзимов (фосфолипаза), молекул клеточной адгезии (intracellular adhesion molecule (ICAM)-1, vascular cell adhesion molecule-1, platelet cell adhesion molecule), ряда активных регуляторных и структурных пептидов, таких как эндоглин и васкулярный кадгерин (Tramontano A.F. et al., 2010; Yong P.J. et al., 2013). Участвуя в транспорте этих молекул, ЭАМ обеспечивают регулирование постпрандиальной гипергликемии и гипертриглицеридемии, а также уровня липопротеидов низкой плотности (Horstman L.L. et al., 2004). По данным P.E. Rautou и соавторов (2011), изолированные из атером ЭАМ способны транспортировать ICAM-1 в эндотелиоциты и рекрутировать мононуклеарные фагоциты, что рассматривается как модулирование процессов прогрессирования атеросклероза. Полагают, что ЭАМ способны оказывать стимулирующее влияние в отношении клеток различных линий (включая эндотелиальные прогениторные клетки) через активацию p38 MAP-киназы (Curtis A.M. et al., 2009). В свою очередь, J. Wang и соавторы (2013) сообщили о том, что p38 MAP-киназы не являются единственной биологической мишенью для ЭАМ. Так, последние способны модулировать ангиогенез посредством десупрессии фосфоинозитол-3-киназного механизма через вовлечение микро-РНК<sub>126</sub>-зависимых сигнальных путей

и повышения экспрессии индуцибельной NO-синтазы на своей поверхности.

Таким образом, циркулирующие ЭАМ представляются интегральным биомаркером для идентификации различных сторон патогенеза атеросклероза, особенно отчасти идентификации наличия «угрожаемой» атеромы (Cimmino G. et al., 2011). Об этом, в частности, свидетельствуют предварительные результаты, полученные в модели на животных (Geddings J.E., Mackman N., 2014).

В клинических условиях циркулирующий пул ЭАМ ассоциирован с вероятностью выявления «угрожаемой» атеромы у пациентов с асимптомным атеросклерозом сонных артерий (Sarlou-Bartoli G. et al., 2013). Имеются данные о том, что повышение циркулирующего уровня ЭАМ ассоциировано с уменьшением количества эндотелиальных прогениторных клеток, жесткостью сосудистой стенки и величиной кардиоваскулярного риска, рассчитанного по Фремингемской шкале риска (Framingham risk score) (Pirro M. et al., 2008).

Для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и высоким риском возникновения атеросклероза также описано существенное повышение циркулирующего пула ЭАМ. Вместе с тем потенциальная прогностическая ценность нового маркера для этой популяции лиц неясна. Установлена позитивная ассоциация между содержанием ЭАМ и глюкозо-индуцированным повышением активности NADPH-оксидазы в эндотелиоцитах, которую, в свою очередь, рассматривают как один из важнейших внутриклеточных механизмов нарушения эндотелиальной функции и амплификации низкоинтенсивного воспалительного ответа в субинтиме (Jansen F. et al., 2013a).

Таким образом, для пациентов с асимптомным атеросклерозом в целом установлена взаимосвязь ЭАМ со многими традиционными кардиоваскулярными факторами риска, клиническое значение которой еще придется изучить.

### Прогностическая ценность ЭАМ у пациентов с ИБС

Известно, что у пациентов с ИБС циркулирующий уровень ЭАМ существенно превышает таковой у здоровых лиц и тесно ассоциирован с тяжестью коронарного атеросклероза (Rautou P.E., Vion A. et al., 2011). Существует предположение, что ЭАМ в значительной мере обеспечивают неоангиогенез и эффективность коллатерального кровообращения у таких пациентов. Результаты, полученные F. Jansen и соавторами (2013b), показали, что способность ЭАМ оказывать модулирующее влияние в отношении неоангиогенеза может зависеть от наличия иных метаболических факторов. Оказалось, что ЭАМ, полученные от лиц с ожирением, сахарным диабетом или инсулинорезистентностью, обладают существенно меньшей способностью к индукции эндотелиальной репарации, чем ЭАМ здоровых лиц (Jung C. et al., 2012). При этом

нельзя исключить негативное влияние провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , С-реактивный протеин, ИЛ-6) в отношении функциональной активности ЭАМ (Cui Y. et al., 2013). В целом коморбидные факторы способствуют превалированию у ЭАМ качеств, модулирующих коагуляцию, воспаление и апоптоз, тогда как способность ЭАМ к индукции неоангиогенеза существенно страдает. В этой связи многие исследователи полагают, что ЭАМ могли бы рассматриваться как компонент прогностической модели у пациентов с ИБС после процедур urgentной и отсроченной реваскуляризации, включая стентирование и чрескожное коронарное вмешательство (Montoro-Garcia S. et al., 2013; Fan Y. et al., 2014).

### Роль ЭАМ в патогенезе АГ

Поскольку дисфункцию эндотелия артерий рассматривают как один из интегральных механизмов формирования АГ, биологические маркеры, отражающие тяжесть и эволюцию механических качеств эндотелия, могут иметь серьезное прогностическое значение. Установлено, что повышение циркулирующего пула ЭАМ позитивно ассоциируется с тяжестью альбуминурии у пациентов с АГ (Huang P.H. et al., 2010). Более того, ЭАМ, изолированные от пациентов с АГ с альбуминурией, обладают более выраженной способностью к продукции  $H_2O_2$  и модуляции апоптоза эндотелиоцитов, чем ЭАМ, полученные от нормотензивных лиц (Huang P.H. et al., 2010). Также имеются данные о том, что локальная продукция ЭАМ способствует возникновению гипертензивной нефропатии и прогрессирующим нарушениям почечной функции у больных с АГ (Hsu C.Y. et al., 2013; Jenkins N.T. et al., 2013). В целом попытки использовать оценку циркулирующего пула ЭАМ как маркер поражения органов-мишеней при АГ выглядят оптимистично, но требуют подтверждения в специально спланированных исследованиях с высокой статистической мощностью.

### Циркулирующий уровень ЭАМ и фибрилляция предсердий

Данные о месте и роли ЭАМ у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) чрезвычайно скудны. Известно, что среди факторов, оказывающих влияние на краткосрочный и отдаленный прогноз больных с ФП, наибольшее значение имеют вентрикулярная частота сердечных сокращений, сопутствующие гемодинамические нарушения, наличие локальной и тотальной контрактильной дисфункции, метаболические коморбидные состояния. Кроме того, тромбоемболические осложнения рассматривают в качестве одной из наиболее важных причин, ухудшающих клинический исход при различных формах ФП. Вместе с тем риск возникновения тромбоемболических осложнений при ФП может быть опосредован широким спектром факторов, таких как низкоинтенсивное воспаление,

оксидативный стресс, дислипидемия, гиперкоагуляция (Jesel L. et al., 2013).

Поскольку ЭАМ связывают все указанные ранее факторы между собой, детекция нового биомаркера могла бы оказаться полезной с целью идентификации пациентов высокого риска возникновения неблагоприятных клинических исходов. Более того, имеются сведения о том, что восстановление синусового ритма способствует восстановлению циркулирующего пула ЭАМ, близкого к нормальному (Jesel L. et al., 2013).

Однако непосредственных данных, полученных в ходе заранее спланированных клинических исследований и посвященных прогностической роли ЭАМ при ФП, до сих пор не получено.

### Циркулирующие ЭАМ и сердечная недостаточность

Известно, что нарушения васкулярной интеграции и эндотелиальной функции, затрагивающие интенсивность ангиогенеза, кардиоваскулярного ремоделирования, коагулянтный потенциал и активность низкоинтенсивного воспалительного и нейрогуморального ответа, являются ключевыми механизмами формирования и прогрессирования сердечной недостаточности любой этиологической принадлежности (Matsuzawa Y. et al., 2013; Rajendran P. et al., 2013). Результаты предшествующих исследований показали важное значение циркулирующих ЭАМ в патогенезе сердечной недостаточности (Markiewicz M. et al., 2013). Существуют попытки использовать мониторинг за уровнем ЭАМ как индикатор ответа на терапию и прогностический биомаркер у пациентов с сердечной недостаточностью после достижения стабильного клинического состояния (Berezin A.E. et al., 2014a). Вместе с тем предикторная ценность изолированного определения циркулирующего уровня ЭАМ у пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью требует уточнения.

### Перспективы использования мультимаркерных прогностических моделей для пациентов высокого кардиоваскулярного риска

Как ожидается, внедрение в клиническую практику мультимаркерных прогностических моделей может существенным образом повысить предикторную ценность и отношение правдоподобия позитивного результата теста для последних (Maisei A., 2011). Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют о возможности использования различных биологических маркеров с целью усовершенствования клинически ориентированных систем оценки риска наступления неблагоприятных исходов (Allan G.M. 2014; Raveira M. et al., 2014; Romanens M. et al., 2014). Действующие клинические соглашения

и систематические обзоры содержат сведения о наличии устойчивой ассоциации между показателем общей и кардиоваскулярной смерти, с одной стороны, и концентрациями натрийуретических пептидов, С-реактивного протеина, галектина-3 — с другой (Alba A.C. et al., 2013; Nelson M.R., Doust J.A., 2013; Carrasco-Sánchez F.J., Páez-Rubio M.I., 2014; Chyu J. et al., 2014; Oremus M. et al., 2014). Несмотря на достаточно большое количество тестированных биомаркеров, отражающих различные стороны патогенеза сердечной недостаточности, поиск оптимального прогностического индикатора продолжается (Maisei A., 2011). Вероятно, именно мультимаркерная модель станет в конечном итоге тем инструментом, который позволит свести к минимуму посттестовую ошибку без потери высокой чувствительности и при приемлемой стоимости. Попытки создания подобных мультимаркерных предикторных систем предпринимались неоднократно, однако лишь некоторые из них основаны на моделях, в которые инкорпорируются уровни циркулирующих ЭАМ. Проведенные ранее исследования демонстрируют успешность подобного подхода, хотя и при ограниченной статистической мощности (Berezin A.E. et al., 2014a; b; c).

## Заключение

В заключение отметим, что циркулирующие ЭАМ можно рассматривать как высоковероятный прогностический индикатор высокого кардиоваскулярного риска у пациентов как без, так и с ранее верифицированным сердечно-сосудистым заболеванием. Необходимы дополнительные исследования в этом направлении для улучшения понимания места и роли ЭАМ в глобальной системе стратификации пациентов в группы риска с использованием прогностических моделей, созданных на основе биомаркеров.

## Список использованной литературы

Abid Hussein M.N., Böing A.N., Sturk A. et al. (2007) Inhibition of microparticle release triggers endothelial cell apoptosis and detachment. *Thromb. Haemost.*, 98(5): 1096–1107.

Agouni A., Andriantsitohaina R., Martinez M.C. (2014) Microparticles as biomarkers of vascular dysfunction in metabolic syndrome and its individual components. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 12(3): 483–492.

Alba A.C., Agoritsas T., Jankowski M. et al. (2013) Risk prediction models for mortality in ambulatory patients with heart failure: a systematic review. *Circ. Heart Fail.*, 6(5): 881–889.

Allan G.M., Garrison S., McCormack J. (2014) Comparison of cardiovascular disease risk calculators. *Curr. Opin. Lipidol.*, 25(4): 254–265.

Aoki M., Kanamori M., Ohmori K. et al. (2005) Expression of developmentally regulated endothelial cell locus 1 was induced by tumor-derived factors including VEGF. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 333(3): 990–995.

Arraud N., Linares R., Tan S. et al. (2014) Extracellular vesicles from blood plasma: determination of their morphology, size, phenotype and concentration. *J. Thromb. Haemost.*, 12(5): 614–627.

Berezin A.E., Kremzer A.A., Martovitskaya Y.V. et al. (2014a) The Biomarker Risk Prediction Score in Chronic Heart Failure. *J. Dis. Markers.*, July

29 (file:///C:/DOCUME~1/ABFBF~1/ANT/LOCALS~1/Temp/fulltext\_jdm-v1-id1001.pdf).

Berezin A.E., Kremzer A.A., Samura T.A. et al. (2014b) Predictive value of apoptotic microparticles to mononuclear progenitor cells ratio in advanced chronic heart failure patients. *J. Cardiol.* Aug 7 [Epub ahead of print].

Berezin A.E., Kremzer A.A., Samura T.A., Martovitskaya Yu V. (2014c) Circulating endothelial-derived apoptotic microparticles in the patients with ischemic symptomatic chronic heart failure: relevance of pro-inflammatory activation and outcomes. *Int. Cardiovasc. Res. J.*, 8(3): 116–123.

Boulanger C.M., Leroyer A.S., Amabile N., Tedgui A. (2008) Circulating endothelial microparticles: a new marker of vascular injury. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*, 57(3): 149–154.

Boyle L.J., Credeur D.P., Jenkins N.T. et al. (2013) Impact of reduced daily physical activity on conduit artery flow-mediated dilation and circulating endothelial microparticles. *J. Appl. Physiol.*, 115(10): 1519–1525.

Brodsky S.V., Malinowski K., Golightly M. et al. (2002) Plasminogen activator inhibitor-1 promotes formation of endothelial microparticles with procoagulant potential. *Circulation*, 106(18): 2372–2378.

Burger D., Montezano A.C., Nishigaki N. et al. (2011) Endothelial microparticle formation by angiotensin II is mediated via Ang II receptor type I/NADPH oxidase/Rho kinase pathways targeted to lipid rafts. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 31(8): 1898–1907.

Buzas E.I., György B., Nagy G. et al. (2014) Emerging role of extracellular vesicles in inflammatory diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 10(6): 356–364.

Carrasco-Sánchez F.J., Páez-Rubio M.I. (2014) Review of the Prognostic Value of Galectin-3 in Heart Failure Focusing on Clinical Utility of Repeated Testing. *Mol. Diagn. Ther.*, July 3 [Epub ahead of print]

Chironi G.N., Boulanger C.M., Simon A. et al. (2009) Endothelial microparticles in diseases. *Cell. Tissue Res.*, 335(1): 143–151.

Chyu J., Fonarow G.C., Tseng C.H., Horwich T.B. (2014) Four-variable risk model in men and women with heart failure. *Circ. Heart Fail.*, 7(1): 88–95.

Cimmino G., Golino P., Badimon J.J. (2011) Pathophysiological role of blood-borne tissue factor: should the old paradigm be revisited? *Intern. Emerg. Med.*, 6(1): 29–34.

Cui Y., Zheng L., Jiang M. et al. (2013) Circulating microparticles in patients with coronary heart disease and its correlation with interleukin-6 and C-reactive protein. *Mol. Biol. Rep.*, 40(11): 6437–6442.

Curtis A.M., Wilkinson P.F., Gui M. et al. (2009) p38 mitogen-activated protein kinase targets the production of proinflammatory endothelial microparticles. *J. Thrombosis and Haemostasis*, 7(4): 701–709.

Ehrlich J.R., Kaluzny M., Baumann S. et al. (2011) Biomarkers of structural remodelling and endothelial dysfunction for prediction of cardiovascular events or death in patients with atrial fibrillation. *Clin. Res. Cardiol.*, 100(11): 1029–1036.

Enjeti A.K., Lincz L.F., Seldon M. (2008) Microparticles in health and disease. *Semin. Thromb. Hemost.*, 34(7): 683–691.

Failla D., El-Asaad F., Mitchell A.J. et al. (2012) Endocytosis and intracellular processing of platelet microparticles by brain endothelial cells. *J. Cell. Mol. Med.*, 16(8): 1731–1738.

Fan Y., Wang L., Li Y. et al. (2014) Quantification of endothelial microparticles on modified cytometric bead assay and prognosis in chest pain patients. *Circ. J.* 78(1): 206–214.

Faure V., Dou L., Sabatier F. et al. (2006) Elevation of circulating endothelial microparticles in patients with chronic renal failure. *J. Thromb. Haemost.*, 4(3): 566–573.

Geddings J.E., Mackman N. (2014) New players in haemostasis and thrombosis. *Thromb. Haemost.*, 111(4): 570–574.

Gieseler F., Gamperi H., Theophil F. et al. (2014) Using annexin V-coated magnetic beads to

capture active tissue factor-bearing microparticles from body fluids. *Cell. Biol. Int.*, 38(2): 277–281.

Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2014) Executive summary: heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 129(3): 399–410.

Harrison M., Murphy R.P., O'Connor P.L. et al. (2009) The endothelial microparticle response to a high fat meal is not attenuated by prior exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 106(4): 555–562.

Heidenreich P.A., Albert N.M., Allen L.A. et al.; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Stroke Council (2013) Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ. Heart Fail.*, 6(3): 606–619.

Horstman L.L., Jy W., Jimenez J.J., Ahn Y.S. (2004) Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction. *Front. in Biosci.*, 9: 1118–1135.

Hsu C.Y., Huang P.H., Chiang C.H. et al. (2013) Increased circulating endothelial apoptotic microparticle to endothelial progenitor cell ratio is associated with subsequent decline in glomerular filtration rate in hypertensive patients. *PLoS One*, 8(7): 68644 e.

Huang P.H., Huang S.S., Chen Y.H. et al. (2010) Increased circulating CD31+/annexin V+ apoptotic microparticles and decreased circulating endothelial progenitor cell levels in hypertensive patients with microalbuminuria. *J. Hypertens.*, 28(8): 1655–1665.

Huffman M.D., Lloyd-Jones D.M., Ning H. et al. (2013) Quantifying options for reducing coronary heart disease mortality by 2020. *Circulation*, 127(25): 2477–2484.

Jansen F., Yang X., Franklin B.S. et al. (2013a) High glucose condition increases NADPH oxidase activity in endothelial microparticles that promote vascular inflammation. *Cardiovasc. Res.*, 98(1): 94–106.

Jansen F., Yang X., Hoelscher M. et al. (2013b) Endothelial microparticle-mediated transfer of MicroRNA-126 promotes vascular endothelial cell repair via SPRED1 and is abrogated in glucose-damaged endothelial microparticles. *Circulation*, 128(18): 2026–2038.

Jenkins N.T., Padilla J., Boyle L.J. et al. (2013) Disturbed blood flow acutely induces activation and apoptosis of the human vascular endothelium. *Hypertension*, 61(3): 615–621.

Jesel L., Abbas M., Toti F. et al. (2013) Microparticles in atrial fibrillation: a link between cell activation or apoptosis, tissue remodelling and thrombogenicity. *Int. J. Cardiol.*, 168(2): 660–669.

Jimenez J.J., Jy W., Mauro L.M. et al. (2003) Endothelial cells release phenotypically and quantitatively distinct microparticles in activation and apoptosis. *Thromb. Res.*, 109(4): 175–180.

Jung C., Sörensson P., Saleh N. et al. (2012) Circulating endothelial and platelet derived microparticles reflect the size of myocardium at risk in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 221(1): 226–231.

Jy W., Horstman L.L., Jimenez J.J. et al. (2004) Measuring circulating cell-derived microparticles. *J. Thromb. Haemost.*, 2(10): 1842–1851.

Lacroix R., Judicone C., Mooberry M. et al.; The ISTH SSC Workshop (2013) Standardization of pre-analytical variables in plasma microparticle determination: results of the International Society on Thrombosis and Haemostasis SSC Collaborative workshop. *J. Thromb. Haemost.*, April 2 [Epub ahead of print]

Lee P.S., Poh K.K. (2014) Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases. *World J. Stem Cells*, 6(3): 355–366.

Lee S.K., Yang S.H., Kwon I. et al. (2014) Role of tumour necrosis factor receptor-1 and nuclear

factor- $\kappa$ B in production of TNF- $\alpha$ -induced pro-inflammatory microparticles in endothelial cells. *Thromb. Haemost.*, 112(3): 580–588.

**Leroyer A.S., Anfosso F., Lacroix R. et al.** (2010) Endothelial-derived microparticles: Biological conveyors at the crossroad of inflammation, thrombosis and angiogenesis. *Thromb. Haemost.*, 104(3): 456–463.

**Loyer X., Vion A.C., Tedgui A., Boulanger C.M.** (2014) Microvesicles as cell-cell messengers in cardiovascular diseases. *Circ. Res.*, 114(2): 345–353.

**MacKman N., Davis G.E.** (2011) Blood coagulation and blood vessel development: Is tissue factor the missing link? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 31(11): 2364–2366.

**Maisel A.** (2011) Biomonitoring and biomarker-guided therapy: the next step in heart failure and biomarker research. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 58(18): 1890–1892.

**Markiewicz M., Richard E., Marks N., Ludwicka-Bradley A.** (2013) Impact of endothelial microparticles on coagulation, inflammation, and angiogenesis in age-related vascular diseases. *J. Aging Res.*, October 28 [Epub ahead of print].

**Martinez M.C., Andriantsitohaina R.** (2011) Microparticles in angiogenesis: therapeutic potential. *Circ. Res.*, 109(1): 110–119.

**Matsuzawa Y., Sugiyama S., Sumida H. et al.** (2013) Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients. *J. Am. Heart Assoc.*, 2(6): 000426e.

**Mause S.F., Weber C.** (2010) Microparticles: protagonists of a novel communication network for intercellular information exchange. *Circ. Res.*, 107(9): 1047–1057.

**Mezentsev A., Merks R.M., O'Riordan E. et al.** (2005) Endothelial microparticles affect angiogenesis *in vitro*: role of oxidative stress. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 289(3): 1106–1114.

**Meziani F., Tesse A., Andriantsitohaina R.** (2008) Microparticles are vectors of paradoxical information in vascular cells including the endothelium: role in health and diseases. *Pharmacol. Rep.*, 60(1): 75–84.

**Montoro-García S., Shantsila E., Tapp L.D. et al.** (2013) Small-size circulating microparticles in acute coronary syndromes: relevance to fibrinolytic status, reparative markers and outcomes. *Atherosclerosis*, 227(2): 313–322.

**Morel O., Toti F., Bakouboula B. et al.** (2006) Procoagulant microparticles: 'criminal partners' in atherothrombosis and deleterious cellular exchanges. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.*, 35(1–2): 15–22.

**Morel O., Toti F., Freyssinet J.M.** (2007) Markers of thrombotic disease: procoagulant microparticles. *Ann. Pharm. Fr.*, 65(2): 75–84.

**Nelson M.R., Doust J.A.** (2013) Primary prevention of cardiovascular disease: new guidelines, technologies and therapies. *Med. J. Aust.*, 198(11): 606–610.

**Nomura S., Ozaki Y., Ikeda Y.** (2008) Function and role of microparticles in various clinical settings. *Thromb. Res.*, 123(1): 8–23.

**Oremus M., Don-Wauchope A., McKelvie R. et al.** (2014) BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with chronic stable heart failure. *Heart Fail. Rev.*, July 2 [Epub ahead of print].

**Owens A.P., MacKman N.** (2011) Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circ. Res.*, 108(10): 1284–1297.

**Pérez-Casal M., Downey C., Cutillas-Moreno B. et al.** (2009) Microparticle-associated endothelial protein C receptor and the induction of cytoprotective and anti-inflammatory effects. *Haematologica*, 94(3): 387–394.

**Peterson D.B., Sander T., Kaul S. et al.** (2008) Comparative proteomic analysis of PAI-1 and TNF- $\alpha$ -derived endothelial microparticles. *Proteomics*, 8(12): 2430–2446.

**Philippova M., Suter Y., Toggweiler S. et al.** (2011) T-cadherin is present on endothelial microparticles and is elevated in plasma in early atherosclerosis. *Eur. Heart J.*, 32(6): 760–771.

**Pirro M., Schillaci G., Bagaglia F. et al.** (2008) Microparticles derived from endothelial progenitor

cells in patients at different cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 197(2): 757–767.

**Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J. et al.** (2013) The vascular endothelium and human diseases. *Int. J. Biol. Sci.*, 9(10): 1057–1069.

**Rautou P.E., Leroyer A.S., Ramkhalawon B. et al.** (2011) Microparticles from human atherosclerotic plaques promote endothelial ICAM-1-dependent monocyte adhesion and transendothelial migration. *Circ. Res.*, 108(3): 335–343.

**Rautou P.-E., Vion A.-C., Amabile N. et al.** (2011) Microparticles, vascular function, and atherothrombosis. *Circ. Res.*, 109(5): 593–606.

**Ravera M., Cannavò R., Noverasco G. et al.** (2014) High performance of a risk calculator that includes renal function in predicting mortality of hypertensive patients in clinical application. *J. Hypertens.*, 32(6): 1245–1254.

**Reyes-Soffer G., Holleran S., Di Tullio M.R. et al.** (2010) Endothelial function in individuals with coronary artery disease with and without type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 59(9): 1365–1371.

**Romanens M., Ackermann F., Sudano I. et al.** (2014) Arterial age as a substitute for chronological age in the AGLA risk function could improve coronary risk prediction. *Swiss. Med. Wkly.*, 144: w13967.

**Sabatier F., Roux V., Anfosso F. et al.** (2002) Interaction of endothelial microparticles with monocytic cells *in vitro* induces tissue factor-dependent procoagulant activity. *Blood*, 99: 3962–3970.

**Sarlon-Bartoli G., Bennis Y., Lacroix R. et al.** (2013) Plasmatic level of leukocyte-derived microparticles is associated with unstable plaque in asymptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 62(16): 1436–1441.

**Shaw A., Doherty M.K., Mutch N.J. et al.** (2014) Endothelial cell oxidative stress in diabetes: a key driver of cardiovascular complications? *Biochem. Soc. Trans.*, 42(4): 928–933.

**Spencer D.M., Gauley J., Pisetsky D.S.** (2014) The properties of microparticles from RAW264.7 macrophage cells undergoing *in vitro* activation or apoptosis. *Innate Immun.*, 20(3): 239–248.

**Spencer D.M., Mobarrez F., Wallén H., Pisetsky D.S.** (2014) The expression of HMGB1 on microparticles from Jurkat and HL-60 cells undergoing apoptosis *in vitro*. *Scand. J. Immunol.*, 80(2): 101–110.

**Tramontano A.F., Lyubarova R., Tsiakos J. et al.** (2010) Circulating endothelial microparticles in diabetes mellitus. *Mediators Inflamm.*, 2010: 250476.

**van Wijk M.J., van Bavel E., Sturk A., Nieuwland R.** (2003) Microparticles in cardiovascular diseases. *Cardiovasc. Res.*, 59(2): 277–287.

**Wang J., Chen S., Ma X. et al.** (2013) Effects of endothelial progenitor cell-derived microvesicles on hypoxia/reoxygenation-induced endothelial dysfunction and apoptosis. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2013: 572729.

**Winner M., Koong A.C., Rendon B.E. et al.** (2007) Amplification of tumor hypoxic responses by macrophage migration inhibitor factor-dependent hypoxia-inducible factor stabilization. *Cancer Res.*, 67(1): 186–193.

**Yong P.J., Koh C.H., Shim W.** (2013) Endothelial microparticles: missing link in endothelial dysfunction? *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 20(3): 496–512.

**Yusuf S., Rangarajan S., Teo K. et al.** (2014) Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N. Engl. J. Med.*, 371(9): 818–827.

## Циркулюючі ендотеліальні апоптичні мікрочастинки як новий маркер кардіоваскулярного ризику (огляд літератури)

О.Е. Березін, П. Крузляк

Резюме. Огляд присвячено циркулюючим ендотеліальним апоптичним частинкам як

новим індикаторам дисфункції ендотелію, які широко залучаються до патогенезу різних кардіоваскулярних, метаболічних і запальних захворювань. Циркулюючий рівень ендотеліальних апоптичних мікрочастинок відображає дисбаланс між активацією, проліферацією, міграцією та апоптозом ендотеліоцитів. Надмірний рівень цього циркулюючого біомаркера може бути виявлено при ішемічній хворобі серця, гострій і хронічній серцевій недостатності, артеріальній гіпертензії, різних аритміях, безсимптомному атеросклерозі, цукровому діабеті, абдомінальному ожирінні, інсулінорезистентності. Розглянуто різні точки зору, що стосуються ролі циркулюючих ендотеліальних апоптичних мікрочастинок у патогенезі кардіоваскулярних і метаболічних захворювань, проаналізовано дані щодо перспектив впровадження цього біологічного маркера в моделі стратифікації ризику.

**Ключові слова:** апоптичні мікрочастинки, кардіоваскулярні захворювання, суврогатний біомаркер, кардіоваскулярний ризик.

## Circulating endothelial apoptotic microparticles as novel marker of the cardiovascular risk (review)

A.E. Berezin, P. Kruzliak

**Summary.** The endothelial-derived apoptotic microparticles are novel biological marker of endothelium injury and vasomotion disorders that are involved in pathogenesis of cardiovascular, metabolic, and inflammatory disease. Circulating levels of endothelial-derived apoptotic microparticles are thought to reflect a balance between cell stimulation, proliferation, apoptosis, and cell death. Increased endothelial-derived apoptotic microparticles may defined in several cardiovascular diseases, such as stable and unstable coronary artery disease, acute and chronic heart failure, hypertension, arrhythmias, thromboembolism, asymptomatic atherosclerosis as well as renal failure, metabolic disorders, included type two diabetes mellitus, abdominal obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, dyslipidemia. This review highlights the controversial opinions regarding impact of circulating EMPs in major cardiovascular and metabolic diseases and summarizes the perspective implementation of the endothelial-derived apoptotic microparticles in risk stratification models.

**Key words:** apoptotic microparticles, cardiovascular diseases, surrogate biomarker, cardiovascular risk.

### Адрес для переписки:

Березин Александр Евгеньевич  
69121, Запорожье, а/я 6323  
Запорожский государственный  
медицинский университет,  
кафедра внутренних болезней № 2

Получено 23.09.2014