

УДК 616.379-008.64: 611-018.74

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1319073>

## ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*Кузнецова А.С., Кузнецова Е.С., Быць Т.Н., Кузнецова Е.Н., Демидов С.М., Поветкина Т.Н., Гоженко А.И.*

## ХАРАКТЕРИСТИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

*Кузнецова Г.С., Кузнецова К.С., Биць Т.М., Кузнецова О.М., Демидов С.М., Поветкина Т.Н., Гоженко А.И.*

## CHARACTERISTICS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

*Kuznetsova H.S., Kuznetsova K.S., Byts T.M., Kuznetsova O.M., Demydov S.M., Povetkina T.N., Gozhenko A.I.*

*Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта,  
Одесса*

*State Enterprise Ukrainian Research Institute For Medicine Of Transport, Odessa  
hanna.serg.kuznetsova@gmail.com*

116

### Резюме (Summary)

В статье проанализирована роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в патогенезе сахарного диабета (СД). У 53 пациентов с СД в плазме крови определяли маркеры ЭД — уровень циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), их количество на разных стадиях апоптоза и концентрацию стабильных метаболитов оксида азота  $\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_3^-$ . Количество ЦЭК у больных СД было более, чем в 5 раз выше, чем у лиц без эндокринной и сердечно-сосудистой патологии. Для оценки комплекса структурно-функциональных нарушений сопоставляли уровень эндотелиоцитемии и концентрацию метаболитов оксида азота в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). У пациентов с СД уровень  $\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_3^-$  находился в пределах нормы с тенденцией к снижению по мере прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) и формирования ЭД.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, сахарный диабет, циркулирующие эндотелиальные клетки, оксид азота, диабетическая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации

У статті проаналізовано роль ендотеліальної дисфункції (ЕД) в патогенезі цукрового діабету (ЦД). У 53 пацієнтів з ЦД визначали маркери ЕД — рівень циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК), їх кількість на різних стадіях апоптозу та рівень стабільних метаболітів оксиду азоту  $\text{NO}_2^-$  і  $\text{NO}_3^-$ . Кількість ЦЕК у хворих на ЦД буда більше, ніж в 5 разів вища за осіб без ендокринної та серцево-судинної патології. Для оцінки комплексу структурно-функціональних порушень, в за-

лежності від швидкості клубочкової фільтрації (СКФ) зіставляли рівень ендотеліоцитемії з метаболітами NO. У пацієнтів з ЦД рівень  $\text{NO}_2^-$  і  $\text{NO}_3^-$  був в межах норми з тенденцією до зниження по мірі прогресування діабетичної хвороби нирок і формування ЕД.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, цукровий діабет, циркулюючі ендотеліальні клітини, оксид азоту, діабетична хвороба нирок, швидкість клубочкової фільтрації

The role of endothelial dysfunction (ED) in the pathogenesis of diabetes mellitus (DM) in this article was analyzed. In 53 patients with diabetes in the blood plasma, ED markers such as circulating endothelial cells (CECs), their number at different stages of apoptosis, and the concentration of stable  $\text{NO}_2^-$  and  $\text{NO}_3^-$  metabolites, were determined. The number of CECs in patients with diabetes was more than 5 times higher than in persons without endocrine and cardiovascular pathology. To assess the complex of structural and functional disorders, the level of endotheliocytosis and the concentration of nitric oxide metabolites were correlated with the glomerular filtration rate (GFR). In patients with diabetes, the  $\text{NO}_2^-$  and  $\text{NO}_3^-$  level were within the normal range with a tendency to decrease with progression of DKD and ED formation.

**Key words:** *endothelial dysfunction, diabetes mellitus, circulating endothelial cells, nitric oxide, diabetic kidney disease, glomerular filtration rate*

#### Введение

Сахарный диабет (СД) — одно из самых распространенных заболеваний среди людей среднего и пожилого возраста, которое поражает в среднем от 1,2 до 13,3 % населения планеты. Более 400 миллионов человек живет с СД [1]. Заболевание неизбежно прогрессирует и приводит к осложнениям, среди которых основное место занимают микро- и макроангиопатии [2,3].

В течение последних десятилетий исследования патогенеза СД были сфокусированы на механизмах повреждения сосудистого эндотелия в результате хронической гипергликемии [4].

Эндотелий — это активная метаболическая система, которая поддерживает сосудистый гомеостаз путём осуществления целого ряда важнейших функций. В эндотелии вырабатываются вазодилататоры и антиагреганты (оксид азота (NO), брадикинин, простаглицин, простагландин  $\text{E}_2$ , эндотелиальный фактор гиперполяризации), а также вазоконстрикторы и проагреганты эндотелин-1 (ЭТ 1), ангиотензин II (АТ II), серотонин, простагландин  $\text{F}_{26}$ , лей-

котриены  $\text{C}_4$ ,  $\text{D}_4$ , тромбоксан  $\text{A}_2$ ), гепарин, активаторы плазминогена, факторы роста [4]. В физиологических условиях преобладает высвобождение сосудорасширяющих и факторов противосвертывания, важнейшим из которых является NO, обеспечивающий вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии, провоспалительных генов и агрегацию тромбоцитов, оказывающий антиапоптотическое действие, участвующий в регуляции ремоделирования сосудистой стенки [5,6]. Также эндотелий участвует в модулировании тонуса сосудов, регуляция транспорта растворённых веществ в клетки сосудистой стенки, формирование внеклеточного матрикса и защита сосудов от возможного неблагоприятного действия, хемотаксических, воспалительных и репаративных процессов в ответ на локальное повреждение [4,7].

При длительном воздействии патогенных факторов либо при нарушении целостности эндотелия происходят постепенное истощение и извращение функции эндотелия и ответом на обычные стимулы становятся вазоконстрик-

ция, пролиферация элементов сосудистой стенки и тромбообразование развивается эндотелиальная дисфункция (ЭД) [6].

Иницирующую роль в формировании ЭД у больных СД отводят активации полиолового пути обмена глюкозы и альдозоредуктазы, накоплению конечных продуктов гликозилирования белков в субэндотелиальном пространстве и активации свободнорадикальных процессов с увеличением продукции супероксиданионов [8,9]. Развитие окислительного стресса при СД 2-го типа сопровождается увеличением продукции активных форм кислорода и приводит к окислительной модификации липидов, белков ДНК, активации провоспалительных молекул и в конечном итоге — к повреждению ДНК и апоптозу клетки [9]. Активация процессов пероксидации липидов, образование модифицированных липопротеинов, усиление накопления их в пенистых клетках, нарушение функционирования липидтранспортной системы становятся основой атеросклеротического повреждения сосудов [10].

При СД повреждению сосудистого эндотелия происходит в том числе и в почках. При этом особенно страдают капилляры клубочка и, как следствие, уменьшается клубочковая фильтрация. ЭД, по-видимому, является основным патогенетическим звеном диабетической болезни почек (ДБП) с исходом в хроническую болезнь почек (ХБП) вследствие уменьшения количества функционирующих нефронов.

На клеточном уровне ЭД связана с повреждением и ускоренным апоптозом эндотелиоцитов. Одним из важных критериев поражения эндотелиальной выстилки сосудов является определение количества десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), количество которых в плазме крови повышается при многих состоя-

ниях, сопровождающихся поражением сосудистого эндотелия. Считается, что этот показатель — один из самых объективных критериев поражения эндотелия, так как отражает повышение процессов апоптоза и некроза в нем [11].

В зависимости от морфологических изменений десквамированного эндотелиоцита, условно выделяют 3 стадии апоптоза: начальную, стадию выраженных изменений и конечную стадию. При оценке степени десквамации эндотелиоцитов, как правило, определяют общее количество клеток на трех стадиях апоптоза.

Вместе с тем, важным может являться изучение характера структурно-функциональных нарушений эндотелия в зависимости от стадии апоптоза ЦЭК.

#### Материалы и методы

В исследовании принимали участие 53 пациента с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Среди пациентов с СД были 32 мужчины (60,4 %) и 21 женщины (39,6 %), в возрасте от 19 до 80 лет. Средний возраст пациентов с СД составил  $55,6 \pm 3,9$  лет. Длительность диабета была в диапазоне от 2 до 45 лет, и в среднем составил  $13,3 \pm 2,4$  года.

Степень компенсации СД оценивали по уровню гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), гликемии натощак и в динамике.

О функциональном состоянии почек судили по показателям мочевого синдрома, микроальбуминурии, СКФ, уровню креатинина в плазме. СКФ определяли по формуле EPI [12].

Для оценки маркеров ЭД использовались определение интенсивности десквамации эндотелия по модифицированному методу J. Hladovec с оценкой как общего количества ЦЭК в плазме крови, так и определение ЦЭК на разных стадиях апоптоза. Для изучения

метаболизма оксида азота исследовали содержание в плазме крови нитрита ( $\text{NO}_2^-$ ), нитрата ( $\text{NO}_3^-$ ), сумму стабильных метаболитов оксида азота ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) и соотношение  $\text{NO}_2^-$  с ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ). [14]

Чтобы определить процентное количество ЦЭК на разных стадиях, нами предложена формула:

$$\frac{S_1 \times 100 \%}{\Sigma_{\text{цэк}}} + \frac{S_2 \times 100 \%}{\Sigma_{\text{цэк}}} + \frac{S_3 \times 100 \%}{\Sigma_{\text{цэк}}} = 100 \%$$

где  $Y_{\text{цэк}}$  — общее количество ЦЭК в 1 мл плазмы крови,  $S_1, S_2, S_3$  — количество ЦЭК на начальной, стадии выраженных изменений и конечной стадиях соответственно.

Статистическая обработка данных проводилась методами математического анализа с использованием стандартного пакета статистического расчета данных программы Microsoft Excel. Рассчитывались средние значения показателей и квадратичные отклонения средних. Корреляционный анализ был проведен с использованием коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ).

### Результаты

Все пациенты с СД находились в стадии декомпенсации. Средний уровень  $\text{HbA}_{1c}$  был  $8,3 \pm 0,3 \%$ , глюкозурия наблюдалась у 16 пациентов (30 %) со средним уровнем  $114 \pm 46$  ммоль/л.

Мочевой синдром был выявлен у 17 больных (32 %) СД, однако нами ранее было выявлено, что показатели мочевого синдрома не коррелирует с уменьшением СКФ и уровнем эндотелиоцитемии.

У лиц без эндокринной и сердечно-сосудистой патологии уровень ЦЭК в плазме крови составляет 200-500 клеток/мл. [13].

В группе контроля первая стадия в среднем составила 18,1 %, вторая у некоторых лиц достигала 90 %, в среднем составляя 75,2 %. Процент ЦЭК на

3 стадии находился в диапазоне от 0 до 11 %, в среднем 6,7 %.

У больных СД, количество ЦЭК находилось в пределах от 1800 до 11200 клеток/мл. Среднее количество ЦЭК у больных СД составляет  $3358 \pm 366,4$  клеток/мл, что достоверно превышает количество клеток у здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).

У пациентов с СД, концентрация ЦЭК, находившихся в начальной стадии апоптоза, составляла  $25,2 \pm 3,1 \%$  при среднем уровне эндотелиоцитемии  $849 \pm 137,3$  клеток/мл.  $57,3 \pm 3 \%$  ЦЭК находилось на 2ой стадии апоптоза при средней концентрации ЦЭК —  $1926,4 \pm 243,6$  клеток/мл.

Десквамированных эндотелиоцитов, находившихся на конечной стадии апоптоза, в плазме крови было  $17,6 \pm 2 \%$  при уровне эндотелиоцитемии —  $583 \pm 79,3$  клеток/мл. Следовательно, по сравнению с контролем в плазме увеличивалось количество клеток в конечной стадии.

Для оценки и анализа стадий апоптоза ЦЭК, пациенты с СД были разделены на 3 группы в зависимости от СКФ (Табл. 1). В первую группу входило 28 пациентов со СКФ  $> 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, вторую группу составили 17 больных СД, у которых СКФ была в диапазоне от 89 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В 3ую группу вошло 8 больных СД, у которых СКФ была ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

У пациентов 1ой группы, средний уровень эндотелиоцитемии составил  $3053,5 \pm 238,3$  кл/мл, у пациентов 2ой группы —  $3835,2 \pm 539,9$  кл/мл, у пациентов 3ей группы концентрация ЦЭК составила  $3412,5 \pm 349,4$  кл/мл.

Следовательно, в сравнении с контролем, увеличение количества клеток в начальной стадии свидетельствует об увеличении степени десквамации, а одновременное повышение на конеч-

ной стадии апоптоза дает возможность предполагать о том, что ЭК не только быстрее десквамируются, но и ускоренно распадаются.

Одновременно с определением ЦЭК, для оценки функционального состояния эндотелия у пациентов с СД была определена концентрация нитритов и нитратов азота, их суммы и соотношение  $\text{NO}_2^-$  к сумме оксидов азота. В табл. 2 представлены показатели стабильных метаболитов оксида азота в зависимости от СКФ. Все средние величины находились в пределах нормы.

Для оценки комплекса структурно-функциональных нарушений сопоставляли уровень эндотелиоцитемии и концентрацию стабильных метаболитов оксида азота в зависимости от СКФ. Наблюдались сильные прямые корреляционные связи между средними показателями ЦЭК и  $\text{NO}_2^-$  ( $r = 0,78$ ), ЦЭК и  $\text{NO}_3^-$  ( $r = 0,99$ ) и суммы оксидов азота ( $r = 0,99$ ).

### Обсуждение

У пациентов со СКФ  $>90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> наблюдался самый низкий уровень ЦЭК в плазме крови. А более высокий уровень ЦЭК наблюдался у паци-

ентов 2ой группы со СКФ в диапазоне от 60 до 89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по сравнению с пациентами Зей, у которых СКФ была менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Мы предполагаем, что это обусловлено тем, что у пациентов с СД с прогрессирующей ХБП, снижается регенерация эндотелиоцитов, что отображается в снижении общего количества ЦЭК в плазме крови.

По мере снижения СКФ, количество ЦЭК, находящихся в конечной ста-

Таблица 1

Концентрация ЦЭК на разных стадиях апоптоза в зависимости от СКФ у пациентов с СД.

Показатель	Начальная стадия (S1)	Выраженная стадия (S2)	Конечная стадия (S3)	Общее количество
Больные СД со СКФ $\geq 90$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> $n = 28$				
К-во ЦЭК	903,5 ± 141 кп/мл	1671,4 ± 181 кп/мл	478,5 ± 84 кп/мл	3053,5 ± 238,3 кп/мл
% ЦЭК	29,8 ± 4,2 %	54,8 ± 4,5 %	15,2 ± 2,1 %	100 %
min	200 <sup>кп/мл</sup> (7,4 %)	900 <sup>кп/мл</sup> (31,2 %)	100 <sup>кп/мл</sup> (4,5 %)	1800 <sup>кп/мл</sup>
max	1500 <sup>кп/мл</sup> (45 %)	2400 <sup>кп/мл</sup> (79,3 %)	900 <sup>кп/мл</sup> (28 %)	4300 <sup>кп/мл</sup>
Больные СД со СКФ 89-60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> $n = 17$				
К-во ЦЭК	705,8 ± 319,8 кп/мл	2411,7 ± 676 кп/мл	717,6 ± 190,8 кп/мл	3835,2 ± 539,9 кп/мл
% ЦЭК	16,8 ± 2,6 %	63,2 ± 4,4 %	19,9 ± 5 %	100 %
min	200 <sup>кп/мл</sup> (8,3 %)	1400 <sup>кп/мл</sup> (47,2 %)	100 <sup>кп/мл</sup> (4 %)	2100 <sup>кп/мл</sup>
max	2900 <sup>кп/мл</sup> (31,8 %)	6800 <sup>кп/мл</sup> (76 %)	1500 <sup>кп/мл</sup> (37,9 %)	11200 <sup>кп/мл</sup>
Больные СД со СКФ $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> $n = 8$				
К-во ЦЭК	962,5 ± 401,1 кп/мл	1787,5 ± 405,6 кп/мл	662,5 ± 132,3 кп/мл	3412,5 ± 349,4 кп/мл
% ЦЭК	26,5 ± 10 %	53,1 ± 7,2 %	20,2 ± 3,9 %	100 %
min	100 <sup>кп/мл</sup> (5,2 %)	1100 <sup>кп/мл</sup> (44 %)	500 <sup>кп/мл</sup> (12,1 %)	1900 <sup>кп/мл</sup>
max	1700 <sup>кп/мл</sup> (41,4 %)	2600 <sup>кп/мл</sup> (68,4 %)	900 <sup>кп/мл</sup> (27,5 %)	4300 <sup>кп/мл</sup>

Таблица 2

Содержание стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови у пациентов с СД в зависимости от СКФ

	$\text{NO}_2^-$ , мкмоль/л	$\text{NO}_3^-$ , мкмоль/л	Сумма оксидов азота, мкмоль/л	Соотношение $\text{NO}_2^-$ к сумме оксидов азота
СКФ $\geq 90$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	3 ± 0,63	28,54 ± 6,84	31,54 ± 7,18	10,69 ± 2,08
СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	3,66 ± 1,08	33,9 ± 8,58	37,56 ± 9,41	10,23 ± 2,34
СКФ $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	2,83 ± 0,87	31,13 ± 11,86	33,97 ± 11,3	9,35 ± 3,34

дии апоптоза, в плазме крови повышалось. Можно предположить, что изменение соотношения между ЦЭК на разных стадиях апоптоза является следствием ускорения процессов десквамации эндотелиоцитов по мере прогрессирования СД и ДБП. Вместе с тем, мы считаем, что повышение процента ЦЭК, находящихся в конечной стадии апоптоза, связано со снижением скорости утилизации десквамированного эндотелия у больных с СД.

Более высокий уровень  $\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_3^-$  наблюдался у пациентов со СКФ от 60 до 89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. При сопоставлении с процессами десквамации эндотелиоцитов у этих пациентов, можно сделать вывод, что повышение концентрации метаболитов оксида азота в плазме крови является компенсаторной реакцией в ответ на повреждение эндотелия. А постепенное снижение стабильных метаболитов оксида азота у пациентов со СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, возможно, свидетельствует об истощении компенсаторных возможностей эндотелия и прогрессированию ЭД.

Использование данных методов оценки структурно-функционального состояния эндотелия является прямой объективизацией наличия повреждения ЭК совместно с ЭД или без нее.

#### Выводы

1. Значимым и точным способом диагностики повреждения эндотелия следует считать как общее количество ЦЭК, так и распределения по стадиям распада.
2. У больных СД развитие диабетической болезни почек, судя по мочевоому синдрому, может быть следствием ЭД.
3. Нормальный уровень стабильных метаболитов оксида азота у пациентов с СД свидетельствовал о первоначальной достаточной компен-

сации эндотелиального повреждения, но имеет тенденцию к снижению по мере прогрессирования ХБП и формированию ЭД.

#### Литература

1. «Global report on diabetes», 2016, WHO.
2. Кузнецова Е.С., Кузнецова А.С., Шухтин В.В., Гоженко А.И. 2015, «Особенности осморегулирующей функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа» Украинский журнал нефрологии и диализа. Vol.4, № 49, pp. 21-6.
3. Касаткина С.Г., Касаткин С.Н. 2011, «Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа», *Fundamental research*. № 7, pp. 248-52
4. *Gozhenko A.I., Kuznetsova H.S., Kuznetsova K.S., Byts T.N., Susla A.B.* 2017, «Endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetes complications. The message I. Endothelial dysfunction: etiology, pathogenesis and diagnostic methods». *Endocrinology*. Vol. 22, № 2, pp. 171-81 (in Russian).
5. Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M. 2009, «Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases», *Circ. J.*, Vol. 73, № 3, pp. 411-8.
6. Vanhoutte P. M. «Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis», *Circ. J.*, Vol. 73, № 4, pp. 595-601.
7. Lavi S., Bae J.H., Rihal C.S. 2009, «Segmental coronary endothelial dysfunction in patients with minimal atherosclerosis is associated with necrotic core plaques», *Heart*, Vol. 95, pp. 1525-30.
8. Brownlee M. 2005, «The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism. *Diabetes*», Vol. 54, № 6, pp. 1615-25.
9. Chrissobolis S., Miller AA, Drummond G. R. 2011, «Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease», *Front. Biosci.* Vol. 16, № 1, pp. 1733-45.
10. Гоженко А.И., Котюжинська С.Г., Ковалевська Л.А. 2014 «Предиктори атеросклерозу: нові досягнення», *Лікарська справа*, №11, pp. 18–25...
11. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. 2001, «Диагностическая ценность

определения дэсквамированных эндотелиальных клеток в крови». Клиническая лабораторная диагностика. № 1, pp. 50-52.

12. Giassock R.J., Winearls C. 2008, «Screening for CKD with eGFR: Doubtsand dangers», Clin. J. Am. Soc. Nephrol, №3, pp.1563-9.
13. Gozhenko A.I., Kuznetsova H.S., Kuznetsova K.S., Kuznetsova O.M., Byts T.M., Zukow W. 2017, «Morpho-functional basis of endothelial dysfunction in diabetes mellitus», Journal of Education, Health and Sport, Vol. 7, № 6, pp. 516-24.
14. Hladovec J., Prerovsky I., Stanek V., Fabian J. 1978 «Circulating Endothelial Cells in Acute Myocardial Infarction and Angina Pectoris», Klinische Wochenschr. Vol. 56, pp. 1033-6.

#### References

1. «Global report on diabetes», 2016, WHO.
2. Kuznetsova E.S., Kuznetsova A.S., Shukhtin V.V., Gozhenko A. I. 2015, «Particular qualities of the renal osmoregulatory function in patients with type 2 diabetes», Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis, Vol. 4, № 49, pp. 21-6 (in Russian).
3. Kasatkina S.G., Kasatkin S.N. 2011, «The value of endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus», Fundamental research, № 7, pp. 248-52 (in Russian).
4. Gozhenko A.I., Kuznetsova H.S., Kuznetsova K.S., Byts T.N., Susla A.B. 2017, «Endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetes complications. The message I. Endothelial dysfunction: etiology, pathogenesis and diagnostic methods». Endocrinology. Vol. 22, № 2, pp. 171-81 (in Russian).
5. Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M. 2009, «Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases», Circ. J., Vol. 73, № 3, pp. 411-8.
6. Vanhoutte P. M. «Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis», Circ. J., Vol. 73, № 4, pp.

595-601.

7. Lavi S., Bae J.H., Rihal C.S. 2009, «Segmental coronary endothelial dysfunction in patients with minimal atherosclerosis is associated with necrotic core plaques», Heart, Vol. 95, pp. 1525-30.
8. Brownlee M. 2005, «The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism. Diabetes», Vol. 54, № 6, pp. 1615-25.
9. Chrissobolis S., Miller AA, Drummond G. R. 2011, «Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease», Front. Biosci. Vol. 16, № 1, pp. 1733-45.
10. Gozhenko A.I., Kotyuzhinskaya S.G., Kovalevskaya L.A 2014, «Predecessors of Atherosclerosis: New Advances», Likars'ka sprava, № 11, pp. 18-25 (in Ukrainian).
11. Petrishchev N.N., Berkovich O.A, Vlasov T.D. 2001, «Diagnostic value of the definition of desquamated endothelial cells in the blood». Klinicheskaya laboratornaya diagnostika, №1, pp. 50-2. (in Russian).
12. Giassock R.J., Winearls C. 2008, «Screening for CKD with eGFR: Doubtsand dangers», Clin. J. Am. Soc. Nephrol, №3, pp.1563-9.
13. Gozhenko A.I., Kuznetsova H.S., Kuznetsova K.S., Kuznetsova O.M., Byts T.M., Zukow W. 2017, «Morpho-functional basis of endothelial dysfunction in diabetes mellitus», Journal of Education, Health and Sport, Vol. 7, № 6, pp. 516-24.
14. Hladovec J., Prerovsky I., Stanek V., Fabian J. 1978 «Circulating Endothelial Cells in Acute Myocardial Infarction and Angina Pectoris», Klinische Wochenschr. Vol. 56, pp. 1033-6.

*Впервые поступила в редакцию 11.06.2018 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*