

# Эндокан – ключевой игрок при кардиоваскулярной патологии

А.М. Алиева<sup>✉1</sup>, Е.В. Резник<sup>1</sup>, И.Е. Байкова<sup>1</sup>, Н.В. Теплова<sup>1</sup>, Л.М. Макеева<sup>1</sup>, К.В. Воронкова<sup>1</sup>, Н.Х. Хаджиева<sup>2</sup>, А.В. Модестова<sup>1</sup>, Г.Г. Тотолян<sup>1</sup>, Р.К. Валиев<sup>3</sup>, А.М. Ли<sup>4</sup>, И.А. Котикова<sup>1</sup>, И.Г. Никитин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ЧУЗ «Центральная клиническая больница “РЖД-Медицина”», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>4</sup>АО «Группа компаний “МЕДСИ”», Москва, Россия

## Аннотация

В последние годы внимание ученых активно сосредоточено на изучении роли эндокана в качестве биологического маркера эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях. Вплоть до последних лет эндокан изучался при остром почечном повреждении, хронической болезни почек и заместительной почечной терапии. Эндокан, ранее известный как специфическая молекула эндотелиальных клеток-1, представляет собой растворимый протеогликан дерматансульфата, экспрессируется и секретируется в кровотоке из эндотелиальных клеток. Имеющиеся в настоящее время исследования демонстрируют диагностическую и прогностическую значимость оценки эндокана при сердечно-сосудистой патологии. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможности использования эндокана в качестве дополнительного лабораторного инструмента диагностики и оценки прогноза у пациентов кардиологического профиля. Регуляция концентрации и экспрессии эндокана с помощью медикаментозных препаратов, возможно, окажется многообещающей мишенью для лечения патологии сердца и сосудов.

**Ключевые слова:** биологические маркеры, эндокан, атеросклероз, артериальная гипертензия, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность

**Для цитирования:** Алиева А.М., Резник Е.В., Байкова И.Е., Теплова Н.В., Макеева Л.М., Воронкова К.В., Хаджиева Н.Х., Модестова А.В., Тотолян Г.Г., Валиев Р.К., Ли А.М., Котикова И.А., Никитин И.Г. Эндокан – ключевой игрок при кардиоваскулярной патологии. *Consilium Medicum*. 2023;25(1):20–28. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202079

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Алиева Амина Магомедовна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: amisha\_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; SPIN-код: 2749-6427

**Резник Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X; SPIN-код: 3494-9080

**Байкова Ирина Евгеньевна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: 1498553@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0886-6290; SPIN-код: 3054-8884

**Теплова Наталья Вадимовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. фармакологии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-7181-4680

**Макеева Людмила Михайловна** – ассистент каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: mila-mm@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0755-4869

**Воронкова Кира Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kiravoronkova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1111-6378; SPIN-код: 1636-7627

**Хаджиева Нуржанна Хусейновна** – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог ЧУЗ «ЦКБ “РЖД-Медицина”». E-mail: nurzhanna@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5520-281X; SPIN-код: 2520-8520

**Модестова Анна Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: a.modestowa@yandex.ru

**Тотолян Гаяне Гургеновна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tgg03@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9922-5845

<sup>✉</sup>**Amina M. Alieva** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: amisha\_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; SPIN code: 2749-6427

**Elena V. Reznik** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X; SPIN code: 3494-9080

**Irina E. Baykova** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: 1498553@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0886-6290; SPIN code: 3054-8884

**Natalia V. Teplova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-7181-4680

**Liudmila M. Makeeva** – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: mila-mm@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0755-4869

**Kira V. Voronkova** – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kiravoronkova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1111-6378; SPIN code: 1636-7627

**Nurzhanna Kh. Khadzhieva** – Cand. Sci. (Med.), Central Clinical Hospital “RZD-Medicine”. E-mail: nurzhanna@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5520-281X; SPIN code: 2520-8520

**Anna V. Modestova** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: a.modestowa@yandex.ru

**Gaiane G. Totolyan** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tgg03@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9922-5845

# Endocan is a key player in cardiovascular disease: A review

Amina M. Alieva<sup>✉1</sup>, Elena V. Reznik<sup>1</sup>, Irina E. Baykova<sup>1</sup>, Natalia V. Teplova<sup>1</sup>, Liudmila M. Makeeva<sup>1</sup>, Kira V. Voronkova<sup>1</sup>, Nyurzhan Kh. Khadzhieva<sup>2</sup>, Anna V. Modestova<sup>1</sup>, Gaiane G. Totolyan<sup>1</sup>, Ramiz K. Valiev<sup>3</sup>, Alexander M. Li<sup>4</sup>, Irina A. Kotikova<sup>1</sup>, Igor G. Nikitin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Central Clinical Hospital "RZD-Medicine", Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>MEDSI Group of Companies, Moscow, Russia

## Abstract

In recent years, the attention of scientists has been actively focused on studying the role of endocan as a biological marker of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. Until recent years, endocan has been studied in acute kidney injury, chronic kidney disease, and renal replacement therapy. Endocan, formerly known as endothelial cell-specific molecule-1, is a soluble dermatan sulfate proteoglycan expressed and secreted into the circulation from endothelial cells. Currently available studies demonstrate the diagnostic and prognostic value of endocan evaluation in cardiovascular pathology. It is expected that further scientific and clinical studies will demonstrate the possibilities of using endocan as an additional laboratory tool for diagnosing and assessing the prognosis in patients with a cardiac profile. Drug regulation of endocan concentration and expression may be a promising target for the treatment of cardiac and vascular pathology.

**Keywords:** biological markers, endocan, atherosclerosis, arterial hypertension, acute coronary syndrome, myocardial infarction, heart failure

**For citation:** Alieva AM, Reznik EV, Baykova IE, Teplova NV, Makeeva LM, Voronkova KV, Khadzhieva NK, Modestova AV, Totolyan GG, Valiev RK, Li AM, Kotikova IA, Nikitin IG. Endocan is a key player in cardiovascular disease: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(1):20–28. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202079

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире (более чем 17 млн случаев в 2019 г.) [1]. Несмотря на колоссальные достижения в области профилактики и лечения заболеваний, смертность от ССЗ увеличилась во всем мире с 27,9% в 2000 г. до 32,2% в 2019 г. [1].

В последние десятилетия активно изучаются перспективные возможности применения биомаркерной стратегии ранней персонализированной диагностики сердечно-сосудистой патологии [2, 3]. Современные данные по биологическим маркерам отражены в клинических рекомендациях, в частности, для определения вероятности хронической сердечной недостаточности (ХСН) применяется оценка в крови уровня мозгового натрийуретического пептида и его предшественника (BNP/NT-проBNP) [4]. Однако для лучшего понимания взаимодействия нейрогуморальных и биомеханических процессов при ССЗ необходимо определение дополнительных биомаркеров. Применение новых маркеров представляется многообещающим, и в этом смысле активно продолжается поиск так называемого «идеального» биомаркера, который сможет охарактеризовать все патогенетические аспекты кардиоваскулярной патологии [5–7]. В последние годы внимание ученых активно сосредоточено на изучении роли эндокана в качестве биологического маркера эндотелиальной дисфункции при ССЗ [8, 9].

Эндокан, ранее известный как специфическая молекула эндотелиальных клеток-1, представляет собой раствори-

мый протеогликан (PG) дерматансульфата (DS), экспрессируется и секретируется в кровотоке из эндотелиальных клеток [10]. В 1996 г. эндокан впервые обнаружен в эндотелиальных клетках пупочных вен человека [11]. Экспрессия эндокана повышается либо проангиогенными факторами, такими как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов 2, либо провоспалительными цитокинами, такими как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$ , фактор, индуцируемый гипоксией 1 $\alpha$ , липополисахарид, и понижается интерфероном  $\gamma$  [9, 12]. Эндокан принимает участие в клеточной адгезии, миграции, пролиферации и ангиогенезе, а также играет важную роль в воспалении [9]. Однако проведенные исследования дают противоречивые результаты относительно роли эндокана в патологических процессах. Эндокан регулирует молекулы клеточной адгезии – внутриклеточную молекулу клеточной адгезии-1 (ICAM-1) и E-селектин. Эндокан активирует сигнальный путь нуклеарного фактора каппа-би, который является важным медиатором воспаления [13]. Эндокан может проявлять и противовоспалительные свойства, блокируя рекрутирование, адгезию и активацию лейкоцитов посредством прямого связывания с лимфоцитарным ассоциированным антигеном-1 (LFA-1) и влияния на путь LFA-1/ICAM-1 [14]. Несмотря на эти различные результаты, чрезвычайно низкие концентрации эндокана в физиологических условиях, стабильность и легкое обнаружение его в жидкостях организма предполагают, что данный PG, возможно, имеет клиническую значимость [9, 15].

**Валиев Рамиз Камрадинович** – канд. мед. наук, зав. онкохирургическим отд-нием №2 ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: radiosurgery@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1613-3716

**Ли Александр Михайлович** – врач ультразвуковой диагностики АО «Группа компаний "МЕДСИ"». E-mail: steve-sk8@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6809-5227

**Котикова Ирина Александровна** – студентка лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kotikova.ia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5352-8499

**Никитин Игорь Геннадиевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881

**Ramiz K. Valiev** – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: radiosurgery@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1613-3716

**Alexander M. Li** – Ultrasound Doctor, MEDSI Group of Companies. E-mail: steve-sk8@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6809-5227

**Irina A. Kotikova** – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kotikova.ia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5352-8499

**Igor G. Nikitin** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881

Продемонстрирована связь эндокана с возникновением и течением различных патологических состояний, таких как воспалительные заболевания, рак, сепсис, сердечно-сосудистая патология и заболевания почек [8–10, 16–19].

Как известно, эндотелиальные клетки участвуют во множестве функций сосудистой системы: вазоконстрикция и вазодилатация, регулирование компонентов свертывания крови и участие в ангиогенезе [8, 9]. Кроме того, эндотелий выполняет и важнейшую барьерную иммунную функцию [8, 9]. Нарушение целостности и функций эндотелиальных клеток играет важную роль при атеросклерозе и ишемии сердца [8, 9]. Повреждение эндотелия приводит к увеличению выработки активных форм кислорода (ROS), которые могут снижать выработку оксида азота (NO) за счет увеличения концентрации ионов кальция в цитоплазме [8, 9, 20]. Нарушения в системе ROS и NO могут индуцировать и поддерживать воспаление сосудистой стенки [8, 9, 20]. Этот процесс способствует рекрутированию белых кровяных клеток и притоку липидов крови в субэндотелиальное пространство, что приводит к образованию атеросклеротических бляшек [8]. Эти свойства иллюстрируют потенциальную роль эндокана в качестве биомаркера эндотелиальной дисфункции и воспаления [8, 9, 20]. Эндокан является новым маркером активации эндотелиальных клеток и играет важную роль в адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам [8, 9, 20]. Ряд клинических исследований показал, что у пациентов с ССЗ уровни эндокана значительно повышены и независимо связаны с уровнями ICAM-1 и VCAM-1 [9, 21–27].

Вплоть до последних лет эндокан изучался при остром почечном повреждении, хронической болезни почек и заместительной почечной терапии [16, 19]. В данном обзоре проведен анализ имеющихся исследований, посвященных изучению роли эндокана в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии.

### Методология поиска источников

Анализ источников литературы проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. Поиск проводился соответственно следующим ключевым словам: сердечно-сосудистые заболевания, биологические маркеры, эндокан, cardiovascular diseases, biological markers, endocan. В последние годы отмечен серьезный научный интерес к роли эндокана при кардиоваскулярной патологии.

### Структура и функция эндокана

Ген эндокана состоит из трех экзонов, двух интронов и 3'-концевой нетранслированной области [28]. Экзон 1 и части экзона 2 кодируют 110 N-концевых аминокислот; экзон 2 также кодирует следующую богатую фенилаланином область и последние C-концевые аминокислоты. Генетические полиморфизмы встречаются очень редко [29]. Полная молекула эндокана состоит из 165 аминокислот и цепи DS, включающей 32 дисахаридных остатка и связанной с 137-позиционным остатком серина; 113–118 позиции включают богатую фенилаланином область [28, 29]. Также идентифицированы 18 цистеинов, которые все расположены в 110 N-концевых аминокислотах. Экспрессия эндокана усиливается фактором, индуцируемым гипоксией 1 $\alpha$ , возможно, за счет увеличения экспрессии VEGF (эндокан является как мишенью, так и модулятором VEGF) [28], провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , трансформирующего фактора роста  $\beta$ 1 и фактора роста фибробластов 2 [30], а также комбинации циркулирующего фактора роста гепатоцитов и VEGF [31]. Секретция ингибируется янус-киназой 2/сигнальным преобразователем и активатором передачи сигналов транскрипции, фосфоинзитид-3-киназой – серин/треонин – специфичными протеинкиназами и липополисахаридами [29]. Ангиопоэтин-2 уменьшает локальное высвобождение эндокана [10].

Таблица 1. Характерные параметры биологического маркера эндокана

Параметры	
Доступность для количественного определения	Высокая
Относительно низкая стоимость методов количественного определения	Да
Стандартизированная методология по оценке количества маркеров	Да
Специфичность маркера	Высокая
Определение стадии патологического процесса	Да
Отражение функции эндотелия	Да
Определение риска ССЗ	Да

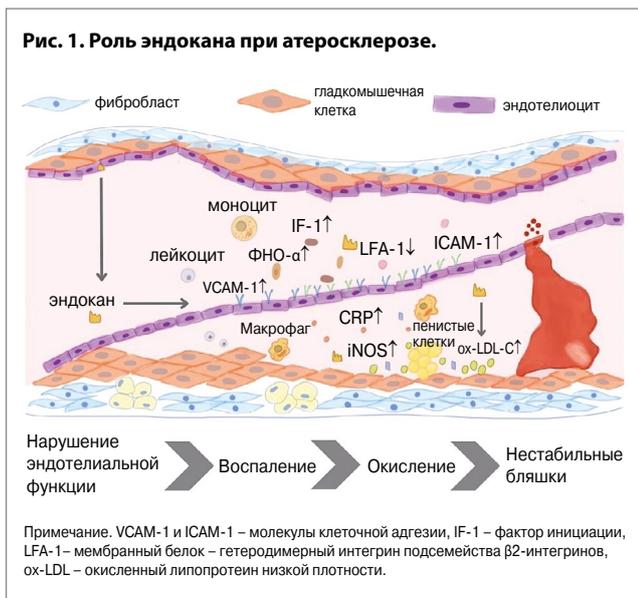
Эндокан продуцируется эндотелием сосудов, особенно легочным и почечным эндотелием [29]. Эндокан непрерывно синтезируется и секретируется. Эндокан не относится к эндотелиальному гликокаликсу и свободно циркулирует в своей гликозилированной форме в концентрации около 1 нг/мл у здоровых лиц [29]. Эндокан, по-видимому, имеет период полувыведения 1 ч, и он разлагается различными протеиназами, включая катепсин G, нейтрофильную эластазу и протеиназу 3 [10]. Катепсин G, по-видимому, является наиболее важным ферментом для деградации; он имеет уникальный профиль деградации эндокана, который включает 1–111, 1–115 и 1–116 фрагментов [32]. Эти фрагменты называются эндоканами p14 (14 кДа) и демонстрируют жесткую структуру из-за большого количества дисульфидных связей [29, 32]. Эндокан p14 может связываться с  $\beta$ 2 интегрином LFA-1 и тем самым ингибировать взаимодействие между LFA-1 и эндоканом и восстанавливать взаимодействие ICAM-1/LFA-1; таким образом, фрагмент p14, по-видимому, играет антагонистическую роль по сравнению с эндоканом [33].

Концентрацию эндокана в плазме крови определяют с помощью набора для иммуноферментного анализа в соответствии со стандартными протоколами производителя. В ходе проведенного исследования З.М. Абдурахмановым и соавт. определены характерные параметры эндокана [34] (табл. 1).

### Эндокан и сердечно-сосудистая система

Возникновение ССЗ, таких как артериальная гипертензия (АГ), атеросклеротические заболевания и сердечная недостаточность (СН), тесно связано с эндотелиальным повреждением [8, 9]. При ССЗ наблюдается различная выраженность дисфункции эндотелия. Кроме того, ССЗ сопровождаются повышением активности воспалительных факторов и молекул адгезии [8, 9]. Экспрессия эндокана способствует транспорту воспалительных факторов и адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам [8, 9]. Поэтому эндокан в настоящее время считается значимым биологическим маркером ССЗ.

T. Zhao и соавт. провели метаанализ для оценки связи между ССЗ и уровнями эндокана в сыворотке крови. Проведен поиск литературы в крупных базах данных, включая PubMed, Embase, Cochrane Library, SinoMed и Web of Science, до 1 июня 2018 г. (15 оригинальных исследований с участием 1839 пациентов и 1258 человек из контрольной группы). Метаанализ показал, что уровни эндокана в сыворотке крови у пациентов с АГ (1-я группа), ишемической болезнью сердца – ИБС (2-я группа) и медленным коронарным кровотоком (slow coronary flow – SCF; 3-я группа) оказались выше, чем в контрольной группе. Объединенные стандартизированные средние различия и 95% доверительные интервалы (ДИ) концентраций эндокана в этих 3 группах составили 0,53 (0,19–0,86;  $p < 0,01$ ); 0,99 (0,51–1,39;  $p < 0,01$ ) и 0,62 (0,45–0,78;  $p < 0,01$ ) соответственно. Дальнейший анализ показал, что уровень эндокана в сыворотке крови у больных АГ и с ИБС оказался выше, чем у больных

**Рис. 1. Роль эндокана при атеросклерозе.**

АГ: 0,61 (0,30–0,92;  $p < 0,01$ ). Таким образом, в данном мета-анализе исследователи подтвердили, что уровень эндокана в сыворотке крови оказался значительно повышен у пациентов с ССЗ; высокий уровень эндокана в сыворотке крови может быть одним из факторов риска ССЗ [21].

Исследование L. Turgunova и соавт. направлено на изучение прогностического значения хемокина CXCL16, эндокана и сердечного белка, связывающего жирные кислоты (H-FABP), у людей без сердечно-сосудистого анамнеза (363 человека в возрасте от 30 до 65 лет, период наблюдения составил 48 мес). Результаты исследования показали, что уровни маркеров CXCL16 ( $p < 0,001$ ), эндокана ( $p < 0,001$ ) и H-FABP ( $p = 0,002$ ) значительно выше в группах у лиц с будущими неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (ССС). Одномерный регрессионный анализ доказал прогностическую значимость всех биомаркеров в развитии ССС. Многомерный регрессионный анализ после корректировки подтвердил, что увеличение CXCL16 связано с развитием «композитной конечной точки» – СЕ ( $p < 0,001$ ), а эндокана – с развитием большого сердечно-сосудистого нежелательного события – MACE ( $p = 0,008$ ); не обнаружено связи рисков развития неблагоприятных ССС с повышением уровня H-FABP ( $p = 0,83$ ) [35].

## Эндокан и АГ

Эндотелиальная дисфункция является одним из ранних и характерных патофизиологических изменений при АГ [36, 37]. Она играет важную роль в патогенезе ССЗ, цереброваскулярных заболеваний и повреждений органов-мишеней, вызванных эссенциальной гипертензией. NO является основным фактором эндотелиально-зависимой диастолической функции [36, 37]. Нарушение функции эндотелия обуславливает дисбаланс NO и увеличение генерации ROS, что приводит к сужению сосудов и гипертонии [36, 37]. Клинические данные показали, что эндокан положительно коррелировал с частой гипертонии. На каждое увеличение на 1 пг/мл эндокана частота гипертонии увеличивалась на 32,2% [38]. Согласно данным S. Balta и соавт., S. Oktar и соавт., на ранних стадиях АГ концентрация эндокана в крови значительно повышена, уровни эндокана положительно коррелируют с толщиной комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий (СА) и высокочувствительным С-реактивным белком (вСРБ) [39, 40]. Кроме того, пациенты с более высоким уровнем эндокана показали более высокую скорость пульсовой волны, что является признаком артериальной жесткости [41]. Поэтому циркулирующие уровни эндокана могут быть новым маркером эссенциальной АГ.

Целью исследования D. Musialowska и соавт. стало сравнение концентрации эндокана у пациентов с первичной леченной АГ (104 больных АГ, группа контроля – 21 здоровый доброволец). Средняя концентрация эндокана в исследуемой группе оказалась значительно выше (2,03 нг/мл), чем в контрольной группе (1,09 нг/мл;  $p = 0,0001$ ). Концентрация эндокана положительно коррелировала с уровнями реналазы ( $r = 0,2$ ;  $p = 0,047$ ) и норэпинефрина ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,02$ ). Таким образом, в данном исследовании сообщается о более высокой концентрации эндокана в крови у пациентов с леченой хорошо контролируемой первичной АГ по сравнению со здоровыми добровольцами. Более высокая концентрация эндокана в исследуемой группе может отражать эндотелиальную дисфункцию в этой популяции [22].

Гипертензивные расстройства во время беременности являются распространенной акушерской патологией и второй по значимости причиной материнской смертности [42, 43]. Хроническая АГ регистрируется либо до беременности, либо до 20-й недели беременности [42, 43]. Гестационная АГ – АГ, установленная после 20-й недели беременности, без значительной протеинурии [42, 43]. Преэклампсия – мультисистемное патологическое состояние, возникающее во 2-й половине беременности, характеризующееся АГ в сочетании с протеинурией, нередко отеками и проявлениями полиорганной недостаточности [42, 43]. Эклампсия диагностируется в случае возникновения судорожного приступа или серии судорожных приступов у беременной женщины с клиникой преэклампсии, которые не могут объясняться другими причинами [42, 43]. Согласно данным M. Sakmak и соавт., женщины с преэклампсией имеют значительно более высокие сывороточные уровни эндокана и концентрации ФНО-α; уровни эндокана положительно коррелируют с систолическим артериальным давлением, диастолическим артериальным давлением и ФНО-α; уровень эндокана в крови у пациенток с эклампсией достоверно выше, чем у пациенток с преэклампсией [44].

V. Chew и соавт. обнаружили, что эндокан высоко экспрессируется в эндотелиальных клетках плода, материнских эндотелиальных клетках и децидуальных клетках при АГ во время беременности, а экспрессия эндокана связана с низкой массой тела при рождении и преждевременными родами [45]. Это может быть связано с плацентарным фактором роста, который оказывает уникальное регулирующее действие на функцию трофобластов, эндотелиальных клеток и может способствовать ангиогенезу. M. Hentschke и соавт. обнаружили, что существует отрицательная связь между эндоканом и плацентарным фактором роста как в нормотензивной группе, так и в группе преэклампсии. Аналогичным образом более высокие уровни эндокана обнаружены в материнской плазме при преэклампсии, а уровни плацентарного эндокана оказались ниже [46]. Обнаружена положительная связь концентрации эндокана в плазме матери и плода, кроме того, уровень эндокана в плазме матери/плода отрицательно коррелировал с массой тела при рождении, плацентарной массой и гестационным возрастом [47].

Однако M. Yuksel и соавт., сравнивая здоровых беременных женщин с беременными женщинами с преэклампсией, не выявили различий в уровнях эндокана между ними [48]. За исключением того, что эндокан отрицательно коррелировал с индексом массы тела новорожденного, он не имел связи с другими показателями. A. Szpera-Gozdziwicz и соавт. также обнаружили, что нет значимой разницы в уровнях эндокана у пациенток с гипертоническим расстройством, осложняющим беременность, что указывает на то, что эндокан не участвует в патогенезе гипертонического расстройства, осложняющего беременность [49]. Различия в результатах исследований могут быть объяснены двумя причинами: одна из них – различия в расе и возрасте пациенток; другая – в том, что повышение уровня эндокана

может быть прямо пропорционально возрасту плода [9]. До сих пор опубликовано мало работ в этой области, и эти результаты противоречивы. Поэтому для изучения данной темы необходимы дальнейшие исследования.

### Эндокан при атеросклерозе

Как известно, хроническое воспаление характерно для всех стадий атеросклероза. Эндокан способствует возникновению и развитию атеросклероза посредством различных механизмов (воспаление, увеличение пролиферации и миграции лейкоцитов, окислительный стресс и образование пенных клеток). Экспрессия эндокана увеличивается при стимуляции ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и других провоспалительных факторов, что еще больше повышает уровни VCAM-1 и ICAM-1, тем самым усиливая адгезию между лейкоцитами и эндотелиальными клетками и способствуя набору и миграции воспалительных клеток (рис. 1). Кроме того, лечение эндоканами может стимулировать выработку NO и ROS и увеличивать экспрессию индуцибельного NO (iNOS) и CPB в макрофагах. Таким образом, эндокан может ускорить дисфункцию эндотелиальных клеток, способствуя воспалению, клеточной адгезии и окислительному стрессу.

Атеросклероз является основной причиной ИБС, инсульта, заболеваний периферических сосудов. Его особенность заключается в том, что патологический процесс начинается с интимы. SCF – состояние, при котором во время коронарной ангиографии (КАГ) нет очевидного заболевания коронарных артерий (КА), но перфузия крови задерживается на дистальном конце. SCF связывают с усилением воспаления при атеросклерозе. Ряд исследований показал, что уровни эндокана достоверно положительно коррелируют с уровнями вЧСРБ, кроме того, концентрация эндокана независимо связана с SCF [50–52].

М. Ye и соавт. оценивали уровень эндокана в сыворотке крови у пациентов с CSF (93 пациентов с CSF и 206 пациентов контрольной группы). Выявлено, что концентрация эндокана в сыворотке крови значительно выше у пациентов с CSF по сравнению с лицами контрольной группы: 1,03 (диапазон 0,63–1,33) против 0,80 (диапазон 0,52–1,09) нг/мл;  $p=0,002$ . Концентрация эндокана независимо связана с наличием CSF (отношение шансов – ОШ 1,774, 95% ДИ 1,064–2,958;  $p=0,028$ ). Концентрация эндокана положительно коррелировала со средним значением корригированного покадрового подсчета (TFC) у пациентов с CSF ( $r=0,289$ ;  $p=0,005$ ). Эти результаты показали, что эндокан – значимый лабораторный инструмент прогнозирования наличия и тяжести CSF [51].

Целью исследования S. Sığirci и соавт. стало изучение связи SCF с сывороточными уровнями эндокана и оментина-I (42 пациента с SCF, группа контроля – 43 человека с нормальным коронарным кровотоком). Уровень оментина-I оказался значительно ниже, а уровень эндокана – значительно выше у пациентов с SCF, чем в контрольной группе. ROC-анализ показал, что чувствительность и специфичность эндокана для SCF составляли 66 и 70% соответственно (площадь под кривой – AUC: 0,760, 95% ДИ 0,65–0,86;  $p<0,001$ ), а сопоставимые значения для оментина составили 66 и 61% (AUC 0,630, 95% ДИ 0,51–0,75;  $p=0,049$ ). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что высокий уровень эндокана (ОШ 6,8, 95% ДИ 1,849–2,439, пороговое значение: 2,45 нг/мл;  $p=0,003$ ) и низкий уровень оментина-I (ОШ 3,6, 95% ДИ 1,057–12,893, пороговый уровень: 4,63 нг/мл;  $p=0,041$ ) независимо связаны с наличием SCF. У пациентов с SCF уровень эндокана положительно коррелировал со средним значением TFC, а уровень оментина-I – отрицательно ( $r=0,44$ ;  $p<0,001$  и  $r=-0,22$ ;  $p=0,049$  соответственно). Авторы сделали вывод, что эндокан и оментин-I могут быть полезными биомаркерами для прогнозирования наличия и тяжести SCF [52].

Работа Н. Kundi и соавт. посвящена изучению взаимосвязи между уровнями эндокана и SCF. В это поперечное исследование включены 88 пациентов (53 пациента с SCF и 35 пациентов с нормальным коронарным кровотоком). Уровни эндокана продемонстрировали значительную положительную корреляцию с концентрацией вЧСРБ и скорректированным TFC. В многомерном логистическом регрессионном анализе обнаружено, что уровни эндокана независимо связаны с наличием SCF. Пороговый уровень концентрации эндокана 2,3 нг/мл предсказывал наличие SCF с чувствительностью 77,2% и специфичностью 75,2%. Данное исследование показало, что более высокие уровни эндокана значительно и независимо связаны с наличием SCF [50].

Эктазия КА (ЭКА) – редкая патология, при которой выявляется сегментарная дилатация КА с превышением диаметра нормальных смежных сегментов или диаметра наибольшего коронарного сосуда пациента в 1,5 раза. Причины ЭКА разнообразны: врожденные (20–30% случаев) и приобретенные. Среди последних около 50% случаев ассоциировано с атеросклерозом КА [53].

Целью исследования М. Gök и соавт. стало изучение взаимосвязи между уровнями эндокана в сыворотке крови с наличием и тяжестью изолированной ЭКА. Всего в исследование включены 52 пациента с ЭКА без обструкции КА и 33 человека с нормальными КА. В многомерном регрессионном анализе обнаружено, что уровни вЧСРБ и эндокана в значительной степени связаны с наличием ЭКА. Однако связи между уровнями эндокана в сыворотке крови и тяжестью ЭКА согласно классификации Markis не выявлено. Таким образом, уровни эндокана в крови могут отражать наличие изолированной ЭКА, предполагая, что эндокан может быть вовлечен в патогенез данной патологии [54].

Т. Turan и соавт. также оценивали взаимосвязь между ЭКА и эндоканом. В данное исследование включены 54 пациента с изолированной ЭКА без стеноза КА и 30 контрольных пациентов с нормальными показателями КАГ. У пациентов с изолированной ЭКА уровень эндокана в крови оказался значительно выше по сравнению с контрольной группой (18,9 $\pm$ 7,3 против 15,6 $\pm$ 3,6 нг/мл;  $p=0,007$ ). Выявлена значимая корреляция между уровнями эндокана и тяжестью изолированной ЭКА согласно классификации Markis ( $r=-0,593$ ;  $p<0,001$ ). Таким образом, уровни эндокана в крови могут отражать наличие и тяжесть изолированной ЭКА, предполагая, что эндокан может быть вовлечен в патогенез данной патологии [55].

Y. Lv и соавт. исследовали связь между концентрацией эндокана в сыворотке крови и субклиническим атеросклерозом у 69 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2). Все пациенты стратифицированы на основании отсутствия ( $n=42$ ) или наличия ( $n=27$ ) субклинического атеросклероза. Группа контроля – 28 здоровых добровольцев. Уровни эндокана значительно повышены как в группах с СД 2 (0,89 $\pm$ 0,28 нг/мл), так и в группах с СД 2 и субклиническим атеросклерозом (1,20 $\pm$ 0,33 нг/мл) по сравнению с контрольной группой (0,68 $\pm$ 0,24 нг/мл);  $p<0,05$  для всех. Уровни эндокана также положительно коррелировали с концентрацией гликированного гемоглобина, уровнем глюкозы в крови натощак и ТИМ СА ( $r=0,292$ ;  $p=0,004$ ;  $r=0,224$ ;  $p=0,027$  и  $r=0,496$ ;  $p<0,001$  соответственно). Кроме того, уровни эндокана оказались независимо связаны с ТИМ СА ( $\beta=0,220$ ,  $t=5,816$ ;  $p=0,000$ ) и являлись значимым фактором риска развития СД 2 с субклиническим атеросклерозом (ОШ 1,98, 95% ДИ 1,43–2,73;  $p<0,001$ ). Эти данные свидетельствуют о том, что уровень эндокана в крови может быть полезным биомаркером для ранней диагностики субклинического атеросклероза у пациентов с СД 2 [26].

Исследование S. Metschl и соавт. направлено на оценку потенциала PG и коллагенов в качестве серологических биомаркеров при аневризме брюшной аорты (the

abdominal aortic aneurysm – AAA). При гистологическом и иммуногистохимическом анализе оценивали образцы тканей пациентов с разрывом аневризмы (rAAA; n=29), взятых при плановых операциях при аневризме (eAAA; n=78), и у здоровых лиц (n=8). В образцах тканей AAA содержание коллагена I и III типов, хондроитинсульфата и DS оказалось значительно повышено по сравнению с контролем (в 3,0, 3,2, 1,3 и 53 раза;  $p<0,01$ ). Коллаген I типа и эндокан оказались повышены в сыворотке крови больных AAA (в 3,6 и 6,0 раза;  $p<0,01$ ). Гистологическая оценка показала увеличение общего количества PG и очагового накопления при rAAA по сравнению с eAAA.

### Эндокан и ИБС

ИБС относится к заболеванию, вызванному частичной или полной обструкцией КА, снабжающих кровью миокард. Метаанализ показал, что содержание эндокана в сыворотке крови у пациентов с ИБС оказалось выше, чем в контрольной группе [21].

Исследование С. Xiong и соавт. направлено на изучение связи между уровнем эндокана в сыворотке крови с наличием и тяжестью ИБС у пациентов с АГ. Всего в исследование включены 190 пациентов с АГ. У пациентов с АГ и ИБС уровень эндокана в сыворотке значительно выше, чем у пациентов без ИБС (1,63±0,51 нг/мл против 1,31±0,65 нг/мл;  $p<0,05$ ). Многофакторная логистическая регрессия показала, что уровень эндокана в сыворотке независимо связан с наличием ИБС (ОШ 2,662; 95% ДИ 1,560–4,544;  $p<0,001$ ). Данное исследование продемонстрировало, что уровень эндокана независимо коррелирует с наличием и тяжестью ИБС у пациентов с АГ [56].

М. Ziaee и соавт. оценили прогностическое значение уровня эндокана в сыворотке крови у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). В данное проспективное поперечное исследование включили 320 пациентов с документально подтвержденным инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST), ИМ без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией, которым проведена диагностическая КАГ. Эндокан измеряли вскоре после поступления в отделение неотложной помощи. Отмечалась значительная положительная корреляция между уровнем эндокана, количеством баллов по шкале TIMI и MACE. Оптимальные пороговые значения эндокана для прогнозирования клинических конечных точек составили 3,45 нг/мл у пациентов с ИМпST и 2,85 нг/мл – у пациентов с нестабильной стенокардией/ИМ без подъема сегмента ST. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что эндокан независимо связан с MACE. Кроме того, обнаружено, что сердечный тропонин I, креатинкиназа-MB и циркулирующий эндокан независимо связаны с MACE у пациентов с ОКС. Таким образом, высокий уровень эндокана при поступлении в стационар является независимым предиктором худших сердечно-сосудистых исходов и более высокого показателя риска по шкале TIMI у пациентов с ОКС [23].

М. Kose и соавт. исследовали взаимосвязь между ОКС и уровнями эндокана в сыворотке крови (53 пациента с ОКС и 30 человек в качестве контрольной группы). Наблюдалась значительная разница в уровнях эндокана в сыворотке между контрольной группой и группой ОКС (0,75±0,13 нг/мл против 0,86±0,25 нг/мл;  $p=0,014$ ). Также выявлена значительная разница в уровнях эндокана между пациентами с ОКС и СД 2 и пациентами с ОКС без СД 2 (1,02±0,33 нг/мл против 0,81±0,21 нг/мл;  $p=0,016$ ). Не отмечено значимой корреляции между уровнем эндокана в сыворотке крови, показателями шкал Gensini и SYNTAX ( $r=0,11$ ;  $p=0,53$  и  $r=0,16$ ;  $p=0,37$ ). Таким образом, эндокан исследователи позиционируют как новый биомаркер патологии эндотелия, который значительно повышен у больных с ОКС [25].

Н. Kundi и соавт. оценили прогностическую роль уровня эндокана в сыворотке крови у пациентов с ИМпST и срав-

нили результаты лиц с нормальной КАГ. Всего в исследование включены 133 пациента (88 пациентов с ИМпST и 45 пациентов с нормальными КА). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что эндокан независимо коррелировал с наличием ИМпST. Уровень эндокана достоверно коррелировал с концентрацией вчСРБ и показателями SYNTAX. Пороговый уровень эндокана 1,7 нг/мл предсказывал наличие ИМпST с чувствительностью 76,1% и специфичностью 73,6%. Таким образом, высокий уровень эндокана при поступлении в стационар является независимым предиктором худшего сердечно-сосудистого исхода и высокого показателя SYNTAX у пациентов с ИМпST [57].

В исследовании С. Qiu и соавт. оценивались уровни эндокана в крови у 216 пациентов с острым ИМ – ОИМ (группа контроля – 60 добровольцев). Уровни эндокана оказались значительно выше в группе ОИМ ( $p<0,05$ ). У пациентов с ОИМ уровни эндокана достоверно не коррелировали с концентрациями вчСРБ. Не отмечено значимой корреляции между уровнем эндокана и оценкой Gensini. Таким образом, данные результаты продемонстрировали, что эндокан может быть новым биомаркером эндотелиальной дисфункции у пациентов с ОИМ [58].

Цель исследования S. Efe и соавт. состояла в том, чтобы изучить уровни эндокана в сыворотке крови у пациентов с коронарным синдромом X – CSX (50 пациентов с CSX и 28 лиц контрольной группы). Критерием исключения стали патологии, которые потенциально могли влиять на эндотелиальную функцию. Средний уровень эндокана в группе CSX оказался значительно выше, чем в контрольной группе (3051,3±1900,5 нг/л против 2088,1±522,2 нг/л;  $p=0,002$ ). Согласно ROC-анализу уровни эндокана выше 2072 нг/л имели чувствительность 72% и специфичность 54% ( $p=0,002$ ) для точного прогнозирования диагноза CSX [59].

А. Tunçez и соавт. изучали влияние высоких доз аторвастатина и розувастатина на уровни эндокана в сыворотке крови у пациентов с ОИМ. Шестдесят три пациента с ОИМ рандомизированы для получения аторвастатина (80 мг/сут) или розувастатина (40 мг/сут) после чрескожной реваскуляризации. Уровни эндокана оценивали исходно и после 4-недельной терапии. Уровни эндокана не снижались статистически значимо при приеме 80 мг аторвастатина, но розувастатин в дозе 40 мг заметно снижал уровни эндокана в соответствии с исходным уровнем: с 110,27 (86,03–143,69) пг/мл до 99,22 (78,30–122,87) пг/мл при приеме аторвастатина 80 мг и с 110,73 (77,28–165,22) пг/мл до 93,40 (70,48–115,13) пг/мл при приеме розувастатина 40 мг ( $p=0,242$  для аторвастатина 80 мг и  $p=0,014$  для розувастатина 40 мг) [60].

Возникновение коллатерального коронарного кровотока (ККК) является адаптивным ответом на хроническую ишемию миокарда. М. Gok и соавт. исследовали взаимосвязь между эндоканом и развитием ККК по данным КАГ у пациентов со стабильной стенокардией. Всего в это исследование включены 90 пациентов (32 пациента со слабым ККК и 58 с хорошим ККК). В многомерном логистическом регрессионном анализе низкие уровни эндокана независимо связаны с хорошим ККК ( $p<0,001$ ). Исследователи определили значение порогового уровня эндокана (1,7 нг/мл) для предсказания наличия хорошего ККК с чувствительностью 72,4% и специфичностью 65,6% ( $p<0,001$ ). Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что измерение уровня эндокана может помочь клиницистам прогнозировать развитие ККК у пациентов со стабильной ИБС [61].

Исследование А. Kür и соавт. посвящено изучению взаимосвязи между концентрациями эндокана в сыворотке крови и рестенозом коронарного стента (in-stent restenosis – ISR; 50 пациентов с ISR и 50 лиц группы контроля). Все включенные пациенты разделены на 4 кварта-

ля в зависимости от концентрации эндокана: 1-й квартиль (0,62–1,31 нг/мл), 2-й квартиль (1,33–1,74 нг/мл), 3-й квартиль (1,75–2,77 нг/мл) и 4-й квартиль (2,78–4,24 нг/мл). Показатели ISR составили 16, 24, 68 и 92% случаев соответственно. Пациенты из 4-го квартиля имели значительно более высокие показатели ISR, чем в других группах ( $p < 0,001$ ). Логистический регрессионный анализ показал, что концентрация эндокана (ОШ 8,65, 95% ДИ 3,56–20,94;  $p < 0,001$ ) являлась независимым предиктором ISR. При ROC-анализе пороговое значение эндокана 1,625 нг/мл предсказало ISR с чувствительностью 86% и специфичностью 78%. Таким образом, эндокан может быть новым лабораторным маркером эндотелиальной дисфункции у пациентов с ISR [24].

### Эндокан и СН

Доказано, что одним из ведущих патогенетических факторов ХСН является нарушение функции эндотелия. В настоящее время лишь единичные работы посвящены изучению роли эндокана при СН. Установлено, что средний уровень эндокана в крови у пациентов с ХСН составлял 3,38 нг/мл (нормальный уровень составляет 1 нг/мл) [62].

M. Reina-Couto и соавт. оценивали профили эндокана в сыворотке крови (с-эндокан) и в моче (м-эндокан) у пациентов с острой СН (ОСН) и кардиогенным шоком (КШ) и сопоставляли их с параметрами воспаления, активацией эндотелия, сердечно-сосудистой дисфункцией и прогнозом. Кровь и мочу брали у пациентов с ОСН ( $n=23$ ) или КШ ( $n=25$ ) в 1–2-й (госпитальный), 3–4 и 5–8-й день, а также у лиц контрольной группы (доноры крови,  $n=22$ ) в один и тот же временной промежуток. Уровень с-эндокана оказался выше в обеих группах пациентов, при этом при КШ отмечены более высокие значения, чем при ОСН (ОСН и КШ по сравнению с контролем;  $p < 0,001$ ; КШ по сравнению с ОСН;  $p < 0,01$ ). Уровень м-эндокана оказался выше только у пациентов с КШ ( $p < 0,01$  по сравнению с контролем). С-эндокан положительно коррелировал с сывороточными концентрациями VCAM-1, ИЛ-6, СРБ, показателями шкал APACHE II, SAPS II и оказался положительно связан с BNP согласно данным многофакторного анализа. Отмечена отрицательная связь с-эндокана с фракцией выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ ( $p=0,008$ ) [27].

S. Ahmed и соавт. определяли уровни эндокана в крови у 26 пациентов с СН и легочной гипертензией до и через 1 год после трансплантации сердца (группа контроля – 20 пациентов). Уровни эндокана в крови повышены у пациентов с терминальной стадией СН по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ) и снижались после трансплантации сердца ( $p < 0,01$ ). Снижение уровня эндокана после операции коррелировало с улучшением показателей среднего давления в легочной артерии ( $rs=0,80$ ;  $p < 0,0001$ ), давления заклинивания легочной артерии ( $rs=0,63$ ;  $p=0,0012$ ) и легочного сосудистого сопротивления ( $rs=0,70$ ;  $p < 0,001$ ). Авторы пришли к выводу, что эндокан при СН – неинвазивный инструмент оценки застоя в легочных сосудах и легочной гипертензии [63].

G. Kosić и соавт. у амбулаторных пациентов с ХСН определяли исходные значения эндокана и в последующем наблюдали больных в течение как минимум 18 мес. Всего включены 120 пациентов (средний возраст 71 год, 64% мужчин, средняя ФВ ЛЖ 36%). В течение среднего периода наблюдения ( $656 \pm 109$  дней) у 50 пациентов (41,6%) возникло неблагоприятное ССС. При многомерном анализе Кокса значения эндокана стали независимым предиктором прогноза СН (ОШ 1,471, 95% ДИ 1,183–1,829;  $p=0,001$  для каждого повышения на 1 нг/мл) даже после поправки на возраст, пол, этиологию СН, ФВ ЛЖ, класс NYHA (классификация выраженности СН, ФВ Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), NT-proBNP и толерантность к физической нагрузке. Авторы сделали вывод, что эндокан

является независимым предиктором неблагоприятных ССС у пациентов с ХСН и представляет собой многообещающий лабораторный инструмент для оценки риска у данной категории больных [24].

### Заключение

В современном мире имеются высокие технологии для идентификации новых биологических маркеров, вследствие чего целесообразно создание мультибиомаркерной модели диагностики и прогнозирования течения кардиоваскулярной патологии. Конечно же, для этого потребуются совершенствование биоинформационных технологий, необходимых для анализа большой базы данных. Представленный литературный обзор указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки эндокана. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможности их использования в качестве дополнительных лабораторных инструментов диагностики и оценки прогноза у пациентов кардиологического профиля. Регуляция концентрации и экспрессии эндокана с помощью медикаментозных препаратов, возможно, окажется многообещающей мишенью для лечения патологии сердца и сосудов.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Литература/References

1. World Health Organization. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2019. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2020.
2. Копьева К.В., Гракова Е.В., Тепляков А.Т. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-proBNP и интерлейкиновых рецепторов – членов семейства ST2. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(1):94-101 [Kopyeva KV, Grakova EV, Teplyakov AT. New markers of heart failure: implications for the diagnosis and prognosis of NT-proBNP and interleukin receptors, members of the ST2 family. *Complex Problems of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(1):94-101 (in Russian)]. DOI:10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101
3. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архив внутренней медицины*. 2018;8(5):333-45 [Aliyeva AM, Reznik EV, Gasanova ET, et al. Clinical significance of determining blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *Archive of Internal Medicine*. 2018;8(5):333-45 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
5. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Значение коцептина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая медицина*. 2020;98(3):203-9 [Aliyeva AM, Almazova II, Pinchuk TV, et al. The value of copeptin in the diagnosis and prognosis

- of the course of cardiovascular diseases. *Clinical Medicine*. 2020;98(3):203-9 (in Russian)]. DOI:10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209
6. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Фракталкин и сердечно-сосудистые заболевания. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):83-6 [Alieva AM, Almazova II, Pinchuk TV, et al. Fractalkin and cardiovascular diseases. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):83-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.5.200186
  7. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И., и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522-6 [Alieva AM, Pinchuk TV, Almazova II, et al. Clinical significance of determination of ST2 blood biomarker in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.6.200606
  8. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(2):73. DOI:10.31083/j.rcm2302073
  9. Chen J, Jiang L, Yu X, et al. Endocan: A Key Player of Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:798699. DOI:10.3389/fcvm.2021.798699
  10. Reikvam H, Hatfield K, Wendelbo O, et al. Endocan in Acute Leukemia: Current Knowledge and Future Perspectives. *Biomolecules*. 2022;12(4):492. DOI:10.3390/biom12040492
  11. Lassalle P, Molet S, Janin A, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem*. 1996;271(34):20458-64. DOI:10.1074/jbc.271.34.20458
  12. Scuruchi M, D'Ascola A, Avenoso A, et al. Endocan, a novel inflammatory marker, is upregulated in human chondrocytes stimulated with IL-1 beta. *Mol Cell Biochem*. 2021;476(3):1589-97. DOI:10.1007/s11010-020-04001-4
  13. Lee W, Ku S, Kim S, Bae J. Endocan elicits severe vascular inflammatory responses in vitro and in vivo. *J Cell Physiol*. 2014;229:620-30. DOI:10.1002/jcp.24485
  14. Béchar D, Scherpereel A, Hammad H, et al. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol*. 2001;167:3099-106. DOI:10.4049/jimmunol.167.6.3099
  15. Azimi A. Could "calprotectin" and "endocan" serve as "troponin of nephrologists"? *Med Hypotheses*. 2017;99:29-34. DOI:10.1016/j.mehy.2016.12.008
  16. Samouilidou E, Athanasiadou V, Grapsa E. Prognostic and Diagnostic Value of Endocan in Kidney Diseases. *Int J Nephrol*. 2022;2022:3861092. DOI:10.1155/2022/3861092
  17. Entezarian M, Ameli F, Masir N, Chin T. Significance of Endocan Expression in Various Types of Epithelial Ovarian Tumors. *Iran J Pathol*. 2022;17(2):202-9. DOI:10.30699/IJP.2022.540192.2740
  18. Fernández-Sarmiento J, Molina C, Salazar-Pelaez L, et al. Biomarkers of Glycocalyx Injury and Endothelial Activation are Associated with Clinical Outcomes in Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med*. 2023;38(1):95-105. DOI:10.1177/08850666221109186
  19. Nalewajska M, Gurazda K, Marchelek-Myśliwiec M, et al. The Role of Endocan in Selected Kidney Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6119. DOI:10.3390/ijms21176119
  20. Kumar S, Mani K. Endocan alters nitric oxide production in endothelial cells by targeting AKT/eNOS and NfκB/iNOS signaling. *Nitric Oxide*. 2021;117:26-33. DOI:10.1016/j.niox.2021.09.006
  21. Zhao T, Kecheng Y, Zhao X, et al. The higher serum endocan levels may be a risk factor for the onset of cardiovascular disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(49):e13407. DOI:10.1097/MD.00000000000013407
  22. Musialowska D, Zbroch E, Koc-Zorawska E, et al. Endocan Concentration in Patients with Primary Hypertension. *Angiology*. 2018;69(6):483-9. DOI:10.1177/0003319717736158
  23. Ziaee M, Mashayekhi S, Ghaffari S, et al. Predictive Value of Endocan Based on TIMI Risk Score on Major Adverse Cardiovascular Events After Acute Coronary Syndrome. *Angiology*. 2019;70(10):952-9. DOI:10.1177/0003319718815241
  24. Kup A, Toprak C, Bayam E, et al. Serum Endocan Levels Predict Drug-Eluting Stent Restenosis in Patients with Stable Angina Pectoris. *Acta Cardiol Sin*. 2020;36(2):111-7. DOI:10.6515/ACS.202003\_36(2).20190731A
  25. Kose M, Emet S, Akpınar T, et al. Serum Endocan Level and the Severity of Coronary Artery Disease: A Pilot Study. *Angiology*. 2015;66(8):727-31. DOI:10.1177/0003319714548870
  26. Lv Y, Zhang Y, Shi W, et al. The Association Between Endocan Levels and Subclinical Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med Sci*. 2017;353(5):433-8. DOI:10.1016/j.amjms.2017.02.004
  27. 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
  28. Li C, Geng H, Ji L, et al. ESM-1: A Novel Tumor Biomaker and its Research Advances. *Anticancer Agents Med Chem*. 2019;19:1687-94. DOI:10.2174/1871520619666190705151542
  29. De Freitas Caires N, Gaudet A, Portier L, et al. Endocan, sepsis, pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2018;22:280. DOI:10.1186/s13054-018-2222-7
  30. Kechagia M, Papassotiropou I, Gourgoulis KI. Endocan and the respiratory system: A review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:3179-87. DOI:10.2147/COPD.S118692
  31. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): A potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim. Biophys. Acta Rev Cancer*. 2006;1765:25-37. DOI:10.1016/j.bbcan.2005.08.004
  32. De Freitas Caires N, Legendre B, Parmentier E, et al. Identification of a 14 kDa endocan fragment generated by cathepsin G, a novel circulating biomarker in patients with sepsis. *J Pharm Biomed Anal*. 2013;78:45-51. DOI:10.1016/j.jpba.2013.01.035
  33. Gaudet A, Portier L, Mathieu D, et al. Cleaved endocan acts as a biologic competitor of endocan in the control of ICAM-1-dependent leukocyte diapedesis. *J Leukoc Biol*. 2020;107:833-41. DOI:10.1002/JLB.3AB0320-612RR
  34. Абдурахманов З.М., Умаров Б.Я., Абдурахманов М.М. Современные биомаркеры эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(4):612-8 [Abdurakhmanov ZM, Umarov BYa, Abdurakhmanov MM. Modern biomarkers of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):612-8 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-08
  35. Turgunova L, Baidildina B, Laryushina Y, et al. Association of Biomarker Level with Cardiovascular Events: Results of a 4-Year Follow-Up Study. *Cardiol Res Pract*. 2020;2020:8020674. DOI:10.1155/2020/8020674
  36. Ambrosino P, Banchetti T, D'Anna S, et al. Mechanisms and Clinical Implications of Endothelial Dysfunction in Arterial Hypertension. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(5):136. DOI:10.3390/jcdd9050136
  37. Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:798958. DOI:10.3389/fmed.2021.798958
  38. Klisic A, Kavaric N, Vujicic S, et al. Endocan and advanced oxidation protein products in adult population with hypertension. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(12):7131-7. DOI:10.26355/eurrev\_202006\_21707
  39. Balta S, Mikhailidis D, Demirkol S, et al. Endocan – a novel inflammatory indicator in newly diagnosed patients with hypertension: a pilot study. *Angiology*. 2014;65(9):773-7. DOI:10.1177/0003319713513492
  40. Oktar S, Guney I, Eren S, et al. Serum endocan levels, carotid intima-media thickness and microalbuminuria in patients with newly diagnosed hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2019;41(8):787-94. DOI:10.1080/10641963.2019.1652632
  41. Poon P, Ng J, Fung W, et al. Relationship between Plasma Endocan Level and Clinical Outcome of Chinese Peritoneal Dialysis Patients. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(5):1259-70. DOI:10.1159/000502961
  42. Magee L, Smith G, Bloch C, et al. Guideline No. 426: Hypertensive Disorders of Pregnancy: Diagnosis, Prediction, Prevention, and Management. *J Obstet Gynaecol Can*. 2022;44(5):547-71.e1. DOI:10.1016/j.jogc.2022.03.002
  43. Abdull Sukor A, Ankasha S, Ugunman A, et al. Impact of offspring endothelial function from de novo hypertensive disorders during pregnancy: An evidence-based review. *Front Surg*. 2022;9:967785. DOI:10.3389/fsurg.2022.967785
  44. Cakmak M, Yilmaz H, Baglar E, et al. Serum levels of endocan correlate with the presence and severity of pre-eclampsia. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(2):137-42. DOI:10.3109/10641963.2015.1060993
  45. Chew B, Ghazali R, Othman H, et al. Endocan expression in placenta of women with hypertension. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(2):345-51. DOI:10.1111/jog.13836
  46. Hentschke M, da Cunha Filho E, Vieira M, et al. Negative Correlation between Placental Growth Factor and Endocan-1 in Women with Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018;40(10):593-8. DOI:10.1055/s-0038-1670713
  47. Hentschke M, Lucas L, Mistry H, et al. Endocan-1 concentrations in maternal and fetal plasma and placenta in pre-eclampsia in the third trimester of pregnancy. *Cytokine*. 2015;74(1):152-6. DOI:10.1016/j.cyto.2015.04.013
  48. Yuksel M, Tuten A, Oncul M, et al. Serum endocan concentration in women with pre-eclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(1):69-73. DOI:10.1007/s00404-014-3605-x
  49. Szpera-Gozdziwicz A, Kosicka K, Gozdziwicz T, et al. Serum endocan concentration and its correlation with severity of hypertensive disorders in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(14):2313-9. DOI:10.1080/14767058.2018.1548597
  50. Kundi H, Gok M, Kiziltunc E, et al. The Relationship Between Serum Endocan Levels with the Presence of Slow Coronary Flow: A Cross-Sectional Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(5):472-7. DOI:10.1177/1076029615618024
  51. Ye M, Zhao Z, Luo Y, et al. Elevated endocan concentration is associated with coronary slow flow. *Scand J Clin Lab Invest*. 2016;76(5):345-8. DOI:10.1080/00365513.2016.1177853
  52. Siğirci S, Sankaya R, Keskin K, et al. Biyobelirteçler koroner yavaş akım patogenezi anlamamıza yardımcı olabilir mi? Koroner yavaş akım fenomeninde endocan ve omentin-1. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(4):251-7 [Can biomarkers help us to understand the pathogenesis of coronary slow flow? Endocan and omentin-1 in slow coronary flow phenomenon. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(4):251-7 (in Turkish)]. DOI:10.5543/tkda.2018.27708
  53. Ozturk S, Yetkin E, Waltenberger J. Molecular and cellular insights into the pathogenesis of coronary artery ectasia. *Cardiovasc Pathol*. 2018;35:37-47. DOI:10.1016/j.carpath.2018.04.005
  54. Gök M, Kundi H, Kiziltunc E, et al. The relationship between serum endocan levels and the presence/severity of isolated coronary artery ectasia. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2018;7(2):42-6. DOI:10.1097/XCE.0000000000000143
  55. Turan T, Akyuz A, Aykan A, et al. Plasma Endocan Levels in Patients with Isolated Coronary Artery Ectasia. *Angiology*. 2016;67(10):932-6. DOI:10.1177/0003319716637789

56. Xiong C, Zhao Z, Chen Z, et al. Elevated Human Endothelial Cell-Specific Molecule-1 Level and Its Association with Coronary Artery Disease in Patients with Hypertension. *J Investig Med.* 2015;63(7):867-70. DOI:10.1097/JIM.0000000000000219
57. Kundi H, Balun A, Cicekcioglu H, et al. Admission Endocan Level may be a Useful Predictor for In-Hospital Mortality and Coronary Severity Index in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology.* 2017;68(1):46-51. DOI:10.1177/0003319716646932
58. Qiu C, Fu Q, Sui J, et al. Serum Endothelial Cell-Specific Molecule 1 (Endocan) Levels in Patients with Acute Myocardial Infarction and Its Clinical Significance. *Angiology.* 2017;68(4):354-9. DOI:10.1177/0003319716651349
59. Efe S, Demirci K, Ozturk S, et al. Serum endocan levels in patients with cardiac syndrome X. *Herz.* 2018;43(4):359-63. DOI:10.1007/s00059-017-4580-3
60. Tunçez A, Altunkeser B, Ozturk B, et al. Comparative effects of atorvastatin 80 mg and rosuvastatin 40 mg on the levels of serum endocan, chemerin, and galectin-3 in patients with acute myocardial infarction. *Anatol J Cardiol.* 2019;22(5):240-9. DOI:10.14744/AnatolJCardiol.2019.64249
61. Gok M, Kundi H, Kiziltunc E, et al. Endocan Levels and Coronary Collateral Circulation in Stable Angina Pectoris: A Pilot Study. *Angiology.* 2018;69(1):43-8. DOI:10.1177/0003319717703835
62. Kosir G, Jug B, Novakovic M, et al. Endocan Is an Independent Predictor of Heart Failure-Related Mortality and Hospitalizations in Patients with Chronic Stable Heart Failure. *Dis Markers.* 2019;2019:9134096. DOI:10.1155/2019/9134096
63. 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

**Статья поступила в редакцию / The article received: 13.01.2023**

**Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023**



OMNIDOCTOR.RU