

////////////////////////////////////

## КЛЕТОЧНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ ПРИ ОСТРЫХ КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЯХ

Артемова И.А., Козлова С.Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский  
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,  
Россия

### Контактная информация

Артемова Ирина Александровна  
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341  
E-mail: shvedik84@mail.ru

*Статья поступила в редакцию 26.01.2017  
и принята к печати 10.02.2017.*

////////////////////////////////////

### Резюме

В данном обзоре литературы клеточные маркеры повреждения эндотелия рассматриваются как новый диагностический и прогностический маркер сердечно-сосудистого риска. Особое значение уделяется эндотелиальной дисфункции как ключевому звену в формировании системной воспалительной реакции и активации коагуляции у пациентов, перенесших острые сердечно-сосудистые события.

**Ключевые слова:** микрочастицы, прогениторные клетки, эндотелиальные циркулирующие клетки, эндотелиальная дисфункция, маркер повреждения эндотелия.

*Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (1): 41–48.*

## CELLULAR BIOMARKERS OF ENDOTHELIAL DAMAGE ASSOCIATED WITH ADVERSE PROGNOSIS IN ACUTE CORONARY EVENTS

Artemova I.A., Kozlova S.N.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Irina A. Artemova  
Federal Almazov North-West Medical Research Centre  
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia, 197341  
E-mail: shvedik84@mail.ru

Received 26 January 2017; accepted 10 February 2017.

### Abstract

This literature review considers the cellular markers of endothelial damage as a new diagnostic and prognostic marker of cardiovascular risk the emphasis is on endothelial dysfunction as a key element in the development of systemic inflammatory response and activation of coagulation in patients after acute cardiovascular events.

**Key words:** microparticles, progenitor cells, circulating endothelial cells, endothelial dysfunction, marker of endothelial damage.

*For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2017; 4 (1): 41–48.*

### Список сокращений:

ОКС — острый коронарный синдром  
СЛР — сердечно-легочная реанимация  
ЦЭК — циркулирующие эндотелиальные клетки  
ЭАМ — эндотелиальные апоптотические микрочастицы  
ЭПК — эндотелиальные прогениторные клетки

### Введение

Сердечно-сосудистые заболевания удерживают лидирующие позиции в структуре смертности и инвалидизации населения. Внезапная остановка кровообращения у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) всегда ассоциируется с неблагоприятным клиническим прогнозом и остается серьезной проблемой общественного здравоохранения. Изменение подходов к проведению реанимационных мероприятий, показаний к немедленной коронарографии, а также постреанимационного ухода, в том числе терапевтическая гипотермия реанимированных пациентов, значительно улучшили выживаемость [1]. Однако остается открытым вопрос долгосрочного прогноза у этих больных. У большинства из них развивается постреанимаци-

онная болезнь, в рамках которой можно говорить об эндотелиальной дисфункции, как проявлении системной воспалительной реакции [2]. Это дает повод специалистам продолжать поиски новых прогностических маркеров, влияющих на исходы течения болезни у данной группы пациентов [3, 4].

К настоящему времени изучено и описано множество воспалительных маркеров, приводящих к дисфункции эндотелия, при ишемической болезни сердца [4]. Существуют исследования, подтверждающие, что повышение воспалительных биомаркеров у пациентов с ОКС ассоциировано с повышенным риском летального исхода или повторного развития острых коронарных событий [5]. В последние годы в отечественной и зарубежной литературе появляется все больше сообщений о значении повреждения эндотелия с высвобождением эндотелиальных апоптотических микрочастиц (ЭАМ), как одного из ключевых факторов формирования системной воспалительной реакции, а также активации коагуляции, что в свою очередь влияет на прогрессирование полиорганной недостаточности и неврологической и сосудистой дисфункции у пациентов, перенесших клиниче-

скую смерть [6-9]. Повреждение эндотелиального гликокаликса также рассматривается как патофизиологический компонент постреанимационного синдрома [7]. Поэтому современные исследователи все больше уделяют внимание клеточным биомаркерам эндотелиальной дисфункции [10].

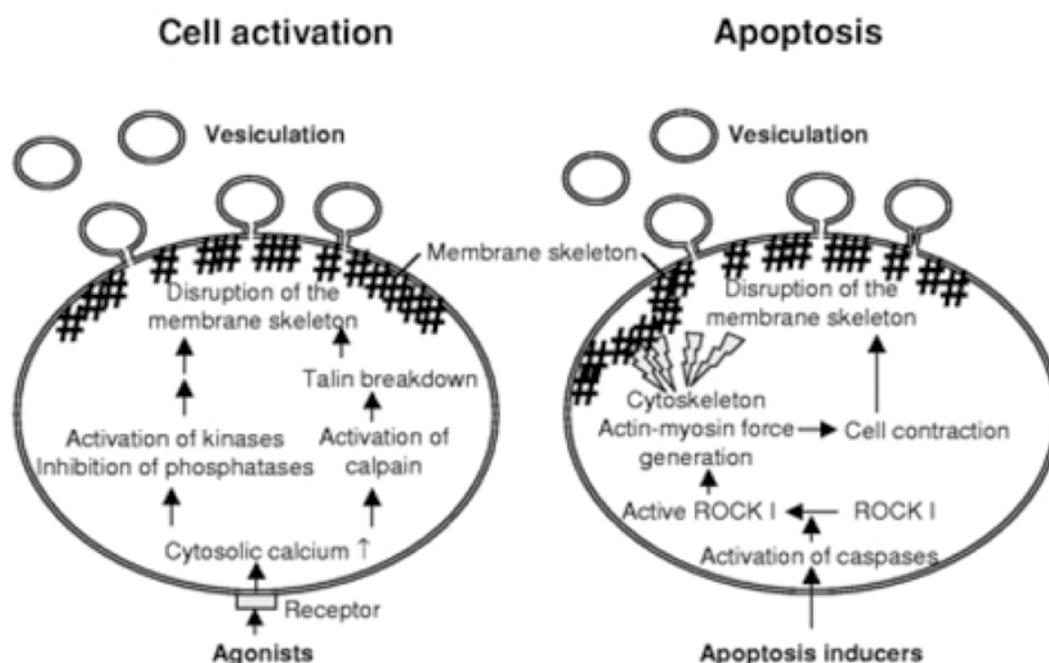
#### Дефиниция клеточных биомаркеров эндотелиальной дисфункции:

Эндотелиальная дисфункция является системным явлением, при котором эндотелий не может поддерживать сосудистый гомеостаз. На сегодняшний день существует много исследований, говорящих о том, что мощными биомаркерами повреждения эндотелия могут быть не только биохимические, но и клеточные маркеры. К ним относят: эндотелиальные апоптотические микрочастицы (ЭАМ), эндотелиальные прогениторные клетки и циркулирующие эндотелиальные клетки [10].

ЭАМ являются ануCLEARными фрагментами плазменных мембран, размером 50 нм-1000 нм, состоящими из окисленных фосфолипидов и специфических белков, которые представляют клетки, из которых они происходят [11, 24]. Это гетеро-

генная популяция микрочастиц, они индуцируются при активации или апоптозе эндотелиоцитов (Рис.1). Многие исследователи считают, что основной функцией ЭАМ является обеспечение межклеточных коммуникаций, перенос биологически активных молекул, цитокинов, хемокинов, факторов роста, микро-РНК, которые участвуют в информационном обеспечении тканей [8,11,12,24]. Стимуляторами продукции ЭАМ могут быть провоспалительные цитокины [16, 17], ангиотензин-2 [14], окислительный стресс[13,14], стресс напряжения-сдвига [14]. Образование микрочастиц, как полагают, происходит путем везикуляции или «блеббинга» клеточной мембраны. Сложные механизмы, регулирующие процессы ремоделирования в мембране, связаны с изменением цитоскелета и перехода от нормальной организации фосфолипидов плазматической мембраны к ее асимметрии [12]. Процесс формирования микрочастиц сопровождается значительным притоком внутриклеточного  $Ca^{2+}$  из внеклеточной среды и эндоплазматического ретикулума, что вызывает окислительный стресс. Это приводит к накоплению  $Ca^{2+}$  в митохондриях и ядрах клеток, что вызывает дисфунк-

**Рисунок 1. Схематичное изображение формирования микрочастиц при активации клетки (рисунок слева) и апоптозе (рисунок справа) (из [57])**



Cell activation — клеточная активация, apoptosis — апоптоз, vesiculation — везикуляция, disruption of the membrane skeleton — разрушение мембранного скелета, talin breakdown — поломка талина, activation of calpain — активация калпаина, activation of kinases inhibition of phosphatases — активация киназного пути ингибирования фосфатаз, cytosolic calcium — цитозольный кальций, receptor — рецептор, agonists — агонисты, cytoskeleton Actin-myosin force generation — активация актин-миозинового клеточного скелета, cell contraction — сокращение клетки, active ROCK 1 — активные ROCK 1, activation of caspases — активация каспаз, apoptosis in ducers — индукторы апоптоза

цию митохондрий, снижение их трансмембранного потенциала, следовательно, нарушает механизмы генерации АТФ, которая необходима в том числе для взаимодействия белков цитоскелета. В ядрах  $\text{Ca}^{2+}$  модулирует транскрипцию генов и нуклеазы, которые контролируют клеточный апоптоз [13]. Стресс напряжения-сдвига также стимулирует высвобождение эндотелиальных микрочастиц через активацию эндотелиальных Rho-киназных и ингибитор протеинкиназ-1 и 2 –зависимых путей [13, 14]. Так же стоит отметить, что «блеbbing» плазматической мембраны происходит независимо от других апоптотических изменений и не участвует в распознавании и захвате апоптотических клеток макрофагами [15].

В проанализированной литературе особое внимание обращается на тот факт, что эндотелиальные микрочастицы могут не только обеспечивать межклеточное взаимодействие, но и отражать выраженность повреждения эндотелиальных клеток, являться факторами повышенной коагуляции и воспаления, а также сами способствуют усугублению эндотелиальной дисфункции [18, 19, 20, 21, 22]. При динамическом исследовании клиренса циркулирующих микрочастиц во время сердечного стресс-теста было показано, что их повышение в ответ на стресс может быть нормальной физиологической реакцией [23]. Таким образом, остается не до конца ясна граница между физиологическим образованием и взаимодействием микрочастиц и началом их патологического влияния.

Повреждение эндотелия играет ключевую роль при ишемической болезни сердца (ИБС), в частности при острых сердечно-сосудистых событиях. Известно, что у пациентов данной группы отмечается значительно более высокий уровень циркулирующих микрочастиц, чем у здоровых лиц, что позволяет рассматривать микрочастицы как потенциальный независимый предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [19, 27, 28, 29]. По данным исследований, повышение циркулирующих микрочастиц при ИБС ухудшает атеропроTECTивные функции эндотелия за счет снижения синтеза оксида азота и поддерживает локальное воспаление путем экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов, а также стимулирует апоптоз клеток, что приводит к образованию новых микрочастиц [27].

Существуют исследования, показывающие прогностическую ценность ЭАМ у пациентов с ОКС, а также у пациентов после внезапной сердечной смерти на фоне коронарной окклюзии [25, 26, 28]. По данным Etrana J.P. с соавт. (2015), были отмечены высокие концентрации ЭАМ у паци-

ентов после остановки кровообращения на фоне острой окклюзии коронарной артерии при сравнении с группой пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST без нарушений ритма, что может говорить о различных моделях коронарной окклюзии данных групп больных [26].

### **Эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК)**

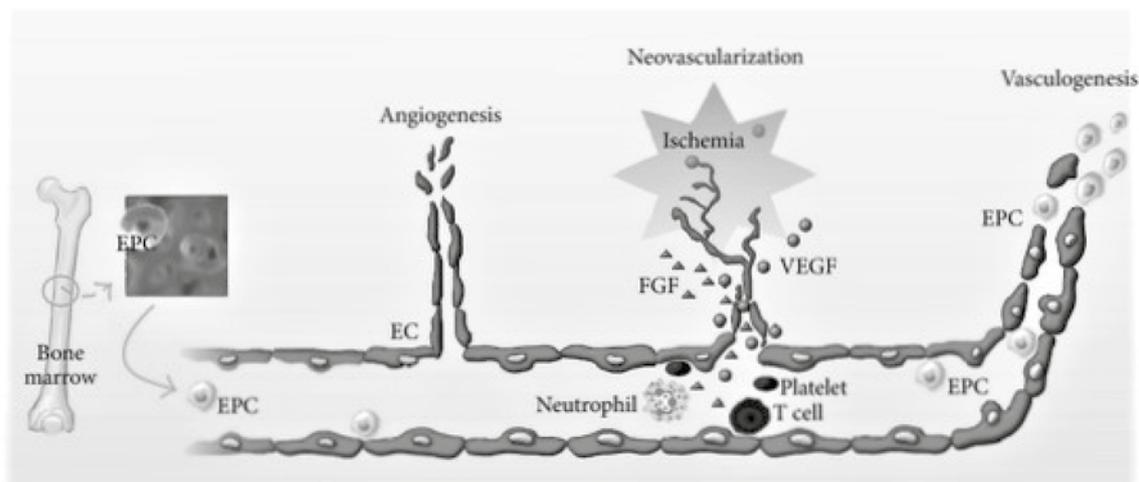
Эндотелиальными прогениторными клетками называют клетки-предшественники, обнаруживаемые в плазме и костном мозге, которые могут дифференцироваться в зрелые эндотелиальные клетки. ЭПК меньше 15 мкм по размерам, их можно идентифицировать по основным маркерам: CD34, CD31, CD133, CD144, VEGFR-2 (vascular endothelial growth factor receptor-2), хотя точные критерии для определения ЭПК методом проточной цитометрии остаются спорным вопросом. [10, 30, 31, 36]. В отличие от микрочастиц, которые в основном отражают повреждение эндотелия, в литературе ЭПК рассматриваются в основном как маркер сосудистой неоваскуляризации и неэндотелизации [10, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36] (Рис. 2). Существуют исследования, в которых нарушение мобилизации и истощение ЭПК рассматривается как маркер эндотелиальной дисфункции и фактор риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [37, 39, 40, 41, 57] и прогрессирования субклинического атеросклероза [38, 41], их также можно рассматривать как предиктор повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с уже перенесенным атеротромботическим инсультом или инфарктом миокарда [42]. В проапоптотической среде также может отмечаться увеличение микрочастиц, происходящих из ЭПК, что снижает уровень циркулирующих ЭПК и таким образом способствует повышению жесткости аорты и риска сердечно-сосудистых событий [43, 56].

Таким образом, как уменьшение ЭПК может способствовать эндотелиальной дисфункции, так и их увеличение может быть маркером репарации эндотелия после повреждения, репарации ишемизированных тканей.

### **Циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК)**

ЦЭК являются зрелыми эндотелиальными клетками от 15 до 50 мкм в диаметре. Считается, что они свободно циркулируют в крови после повреждения интимы сосуда и довольно редко встречаются в крови в норме. Поверхностные маркеры ЦЭК зависят от их происхождения: микрососудистые эндотелиальные клетки экспрессируют

**Рисунок 2. Иллюстрация способности циркулирующих EPC способствовать неоваскуляризации в ишемизированной ткани (из [58])**



EPC — эндотелиальные прогениторные клетки, EC — эндотелиальные клетки, FGF — факторы роста фибробластов, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов, bone marrow — костный мозг, angiogenesis — ангиогенез, neovascularisation — неоваскуляризация, ischemia — ишемия, vasculogenesis — васкулогенез, neutrophil — нейтрофил, platelet — тромбоцит, T cell — T-клетка.

CD36, в отличие от CD36-негативного макрососудистого эндотелия. Так, по результатам исследований, при инфаркте миокарда у CD36-позитивных пациентов менее 10% ЦЭК, что говорит о макрососудистом характере повреждения [49, 50]. Плазменный уровень ЦЭК отражает степень повреждения эндотелия и может определяться в крови при самых разнообразных заболеваниях, в том числе воспалительных, иммунных, инфекционных, неопластических и сердечно-сосудистых. Пункция сосуда, установка стента также могут вызвать десквамацию эндотелиоцитов [48]. Установлено, что увеличение ЦЭК часто происходит после острых сердечно-сосудистых заболеваний, например, как результат десквамации от сосудистой стенки во время разрыва атеросклеротической бляшки, но не изменяется при их стабильном течении [44, 45, 50]. Стоит отметить, что из-за тесной временной взаимосвязи с повреждением сосуда диагностическую ценность определения ЦЭК возможно рассматривать даже как более высокую, чем КФК-МВ и сердечных тропонинов, в частности, у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардии, у которых диагноз часто зависит от сочетания клинико-лабораторных синдромов [46, 47, 50, 51]. Несмотря на схожесть ЦЭК со зрелыми эндотелиоцитами, они могут изменять свою морфологию в зависимости от функционального состояния: активированные, апоптотические или некротические [47, 51, 52]. Несколько исследований было проведено

для исследования степени активации ЦЭК у пациентов после клинической смерти в качестве индикатора эндогенного повреждения эндотелия. У этих больных выявлен высокий уровень ЦЭК, который положительно коррелировал со временем сердечно-легочной реанимации [54].

У пациентов перенесших клиническую смерть и успешную сердечно-легочную реанимацию (СЛР), тотальная ишемия и реперфузия органов индуцирует активацию эндотелия и, следовательно, системного воспалительного ответа, которые рассматривают в рамках постреанимационной болезни [3, 7, 54, 55]. В исследовании Fink K. с соавт. (2010) были проанализированы клеточные маркеры повреждения эндотелия (ЭАМ, ЭПК, ЦЭК) у пациентов после успешной СЛР. Были представлены доказательства тяжелого повреждения эндотелия после СЛР: повышение ЦЭК, повышение ЭАМ после восстановления спонтанного кровообращения, причем отмечалась положительная корреляция с продолжительностью СЛР. ЭПК достигали пика на 2-й день после клинической смерти. Таким образом, было показано тяжелое повреждение эндотелия с последующим началом его регенерации [56].

### Заключение

Клеточные маркеры воспаления можно рассматривать как диагностический и прогностический маркер сердечно-сосудистого риска в рамках комплексной оценки системного воспалительного ответа на повреждение эндотелия. Необходимы

дальнейшие исследования особенностей межклеточных взаимодействий, создание наиболее точных прогностических моделей. Также повреждение эндотелия может рассматриваться в качестве потенциальной терапевтической мишени у пациентов с признаками его дисфункции.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Kern KB, Lotun K, Patel N et al. Outcomes of Comatose Cardiac Arrest Survivors With and Without ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Importance of Coronary Angiography. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(8):1031-40.
2. Usenko LV, Tsarev AV, Yarovenko VV. Postresuscitative disease: far from the unrealized potential (The current state of the problem). *Emergency Medicine.* 2008; 4 (17). In Russian [Усенко Л.В., Царев А.В., Яровенко В.В. Постреанимационная болезнь: далеко не реализованный потенциал (Современное состояние проблемы). *Медицина неотложных состояний.* 2008; 4(17)].
3. Grundmann S, Fink K, Rabadzhieva L et al. Perturbation of the endothelial glycosialin post cardiac arrest syndrome. *Resuscitation.* 2012; 83: 715-720.
4. Lubrano V, Balzan S. Consolidated and emerging inflammatory markers in coronary artery disease. *World J Exp Med.* 2015;5(1):21-32.
5. Zamani P, Schwartz GG, Olsson AG et al. Inflammatory biomarkers, death, and recurrent nonfatal coronary events after an acute coronary syndrome in the MIRACL study. *Journal of the American Heart Association.* 2013;2(1):e003103.
6. Berezin AE, Kruzliak P. Circulating endothelial apoptotic microparticles as novel marker of the cardiovascular risk (review). *Ukrainian Medical Journal.* 2014; 5(103): 83-87. In Russian [Березин А.Е., Крузляк П. Циркулирующие эндотелиальные апоптотические микрочастицы как новый маркер кардиоваскулярного риска (обзор литературы). *Украинский медицинский журнал.* 2014; 5(103): 83-87].
7. Fursov AA, Salmina AB, Sokolovich AG et al. Pathogenesis of a Systemic Inflammatory Reaction: New Aspects. *General resuscitation.* 2008; 4(2): 84-87. In Russian [Фурсов А.А., Салмина А.Б., Соколович А.Г. и др. Новые аспекты патогенеза системной воспалительной реакции. *Общая реаниматология.* 2008; 4(2): 84-87].
8. Korenkov DA, Ovchinnikova OM, Selkov SA et al. Role of microparticles in intercellular communication. *Cell and Tissue Biology.* 2014; 56(7): 480-488. In Russian [Кореньков А.Д., Овчинникова О.М., Сельков С.А. и др. Роль микрочастиц в межклеточной коммуникации. *Цитология.* 2014; 56(7): 480-488].
9. Clifton W, Callaway MD. Endothelial damage after cardiac arrest — “Endotheliitis”. *Resuscitation.* 2012; 83(6): 667-668.
10. Burger D, Touyz RM. Cellular biomarkers of endothelial health: microparticles, endothelial progenitor cells, and circulating endothelial cells. *Journal of the American Society of Hypertension.* 2012; 6(2): 85-99.
11. Schiro A, Wilkinson FL, Weston R. Endothelial microparticles as conveyors of information in atherosclerotic disease. *Atherosclerosis.* 2014; 234: 295-302.
12. Enjeti AK, Lincz LF, Seldon M. Microparticles in health and disease. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* 2008; 34 (7): 683-691.
13. Ermak G, Davies KJ. Calcium and oxidative stress: from cell signaling to cell death. *Molecular Immunology.* 2002; 38 (10): 713-721.
14. Vion AC, Ramkhalawon B, Loyer X et al. Shear stress regulates endothelial microparticle release. *Circulation research.* 2013; 112 (10): 1323-1333.
15. Shiratsuchi A, Mori T, Nakanishi Y. Independence of plasma membrane blebbing from other biochemical and biological characteristics of apoptotic cells. *Journal of biochemistry.* 2002; 132 (3): 381-386.
16. Cui Y, Zheng L, Jiang M. et al. Microparticles in patients with coronary heart disease and its correlation with interleukin-6 and C-reactive protein. *Molecular biology reports.* 2013; 40 (11): 6437-6442.
17. Adrie C, Monchi M, Laurent I et al. Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. *Journal of the American College of Cardiology.* 2005; 46 (1): 21-28.
18. Burger D, Montezano AC, Nishigaki N et al. Endothelial microparticle formation by angiotensin II is mediated via Ang II receptor type I/NADPH oxidase/ Rho kinase pathways targeted to lipid rafts. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2011; 31(8): 1898-1907.
19. Dignat-George F, Boulanger CM. The many faces of endothelial microparticles. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2011; 31 (1): 27-33.
20. Berezin A, Zulli A, Kerrigan S. et al. Predictive role of circulating endothelial-derived microparticles in cardiovascular diseases. *Clinical Biochemistry.* 2015; 48 (9): 562-568.
21. Yuana Y, Sturk A, Nieuwland R. Extracellular vesicles in physiological and pathological conditions. *Blood Reviews.* 2013; 27: 31-39.
22. Lovren F, Verma S. Evolving role of microparticles in the pathophysiology of endothelial dysfunction. *Clinical Chemistry.* 2013; 59 (8): 1166-1174.
23. Augustine D, Ayers LV, Lima E et al. Dynamic release and clearance of circulating microparticles during cardiac stress. *Circulation Research.* 2014; 114 (1): 109-113.
24. Arraud N, Linares R, Tan S et al. Extracellular vesicles from blood plasma: determination of their morphology, size, phenotype and concentration. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2014; 12 (5): 614-627.
25. Bernal-Mizrachi L, Jy W, Jimenez JJ et al. High levels of circulating endothelial microparticles in patients with acute coronary syndromes. *American Heart Journal.* 2003; 145(6): 962-970.
26. Empana JP, Boulanger CM, Tafflet M et al. Microparticles and sudden cardiac death due to coronary occlusion. The TIDE (Thrombus and Inflammation in sudden DEath) study. — *European heart journal acute cardiovascular care.* 2015; 4 (1): 28-36.
27. Boulanger CM, Rautou P-E, Vion A-C et al. Microparticles, vascular function and atherothrombosis. *Vascular Pharmacology.* 2012; 56(5): 318.

28. Bernal-Mizrachi L, Jy W, Fierro C et al. Endothelial microparticles correlate with high-risk angiographic lesions in acute coronary syndromes. *International journal of cardiology*. 2004; 97 (3): 439-46.
29. Sinning JM, Losch J, Walenta K et al. Circulating CD31+/Annexin V+ microparticles correlate with cardiovascular outcomes. *European heart journal*. 2011; 32(16): 2034-2041.
30. Timmermans F, Plum J, Yöder MC et al. Endothelial progenitor cells: identity defined? *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2009; 13 (1): 87-102.
31. Hunting CB, Noort WA, Zwaginga JJ. Circulating endothelial (progenitor) cells reflect the state of the endothelium: vascular injury, repair and neovascularization. *Vox Sanguinis*. 2005; 88 (1): 1-9.
32. Alexandru N, Andrei E, Dragan E et al. Interaction of platelets with endothelial progenitor cells in the experimental atherosclerosis: Role of transplanted endothelial progenitor cells and platelet microparticles. *Biology of the cell*. 2015; 107 (6): 189-204.
33. Sarah A, Hubert N, Marie F et al. Tissue engineering strategies for promoting vascularized bone regeneration. *Bone*. 2016, 83: 197-209.
34. Asahara T, Takahashi T, Masuda H et al. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Embo Journal*. 1999; 18 (14): 3964-3972.
35. Salmin AB, Morgun AV Kuvacheva NV et al. Endothelial progenitor cells in the development and recovery of cerebral endothelium. *Modern medical technology*. 2014; 6 (4): 213-222. In Russian [Салмина А.Б., Моргун А.В., Кувачева Н.В. и др. Эндотелиальные прогениторные клетки в развитии и восстановлении церебрального эндотелия. *Современные технологии в медицине*. 2014; 6(4): 213-222].
36. Poveshchenko OV, Poveshchenko AF, Kononkov VI. Endothelial progenitor cells and neovaskulogenez. *Biology Bulletin Reviews*. 2012; 1: 69-76. In Russian [Повещенко О.В., Повещенко А.Ф., Коненков В.И. Эндотелиальные прогениторные клетки и неоваскулогенез. *Успехи современной биологии*. 2012; 1: 69-76].
37. Hill JM, Zalos G, Halcox JP et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348 (7): 593-600.
38. Castejon R, Jimenez-Ortiz C, Valero-Gonzalez S et al. Decreased circulating endothelial progenitor cells as an early risk factor of subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2014; 53 (4): 631-638.
39. Werner N, Kosiol S, Schiegl T et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2005; 353 (10): 999-1007.
40. Geft D, Schwartzberg S, George J. Circulating endothelial progenitor cells in cardiovascular disorders. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2008; 6(8): 1115-1121.
41. Liu HB, Gong YF, Yu CJ et al. Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases: from biomarker to therapeutic agent. *Regenerative Medicine Research*. 2013; 1 (1): 9.
42. Cuadrado-Godia E, Regueiro A, Nunez J et al. Endothelial Progenitor Cells Predict Cardiovascular Events after Atherothrombotic Stroke and Acute Myocardial Infarction. *A PROCELL Substudy*. *PLoS ONE*. 2015; 10 (9): e0132415.
43. Pirro M, Schillaci G, Bagaglia F et al. Microparticles derived from endothelial progenitor cells in patients at different cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):757-767.
44. Boos CJ, Lip GY, Blann AD. Circulating endothelial cells in cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 48 (8): 1538-1547.
45. Erdbruegger U, Haubitz M, Woywodt A. Circulating endothelial cells: a novel marker of endothelial damage. *Clinica Chimica Acta*. 2006; 373(1): 17-26.
46. Woywodt A, Scheer J, Hambach L. Circulating endothelial cells as a marker of endothelial damage in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2004; 103 (9): 3603-3605.
47. Blann AD, Woywodt A, Bertolini F. Circulating endothelial cells. *Biomarker of vascular disease*. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005; 93 (2): 228-235.
48. Boos CJ, Balakrishnan B, Jessani S. Effects of percutaneous coronary intervention on peripheral venous blood circulating endothelial cells and plasma indices of endothelial damage/dysfunction. *Chest*. 2007; 132 (6): 1920-1926.
49. Swerlick RA, Lee KH, Wick TM et al. Human dermal microvascular endothelial but not human umbilical vein endothelial cells express CD36 in vivo and in vitro. *Journal of Immunology*. 1992; 148: 78-83.
50. Mutin M, Canavy I, Blann A et al. Direct evidence of endothelial injury in acute myocardial infarction and unstable angina by demonstration of circulating endothelial cells. *Blood*. 1999; 93 (9): 2951-2958.
51. Damani S, Bacconi A, Libiger O et al. Characterization of circulating endothelial cells in acute myocardial infarction. *Science Translational Medicine*. 2012; 4 (126): 126ra33.
52. Bethel K, Lutgen MS, Damani S et al. Fluid phase biopsy for detection and characterization of circulating endothelial cells in myocardial infarction. *Physics in Medicine and Biology*. 2014; 11: 016002.
53. David E, Schmidt BSc, Marco Manca et al. Circulating endothelial cells in coronary artery disease and acute coronary syndrome. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2015; 25(7): 578-587.
54. Fink K, Schwarz M, Horst C et al. Activated circulating endothelial cells in patients after successful prehospital cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2008; 77: S35-S35.
55. Fink K, Schwarz M, Feldbrügge L et al. Severe endothelial injury and subsequent repair in patients after successful cardiopulmonary resuscitation. *Critical Care Medicine*. 2010; 14 (3): R104.
56. Brittan M, Hunter A, Skinner EM et al. Vessel wall endothelial cells, but not circulating endothelial progenitor cells, have impaired function in premature coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2015; 241(1): e73-e73.
57. Marja J, VanBavel E, Sturk A et al. Microparticles in cardiovascular diseases. *Cardiovascular Research*. 2003; 59 (2): 277-287.
58. Lin CP, Lin FY, Huang PH et al. Endothelial progenitor cell dysfunction in cardiovascular diseases: role of reactive oxygen species and inflammation. *Biomed Res Int*. 2013; 2013:845037.

**Информация об авторах:**

Козлова Светлана Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая учебной частью кафедры внутренних болезней ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, научный руководитель терапевтического отделения ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Артемова Ирина Александровна, аспирант ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

**Author information:**

Svetlana N. Kozlova, MD, Professor, Head of Therapeutic Department, Federal Almazov North-West Medical Research Centre; Head of Studies of the Department of Internal Medicine Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Irina A. Artemova, Postgraduate of Internal Medicine Department Federal Almazov North-West Medical Research Centre.