

УДК 616-018-008-092-07(045)

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Степанова Т.В.¹, Иванов А.Н.¹, Попыхова Э.Б.¹, Лагутина Д.Д.¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Саратов, e-mail: cnil-sgmu@mail.ru

Сосудистый эндотелий представляет собой барьер между кровью и тканями. При этом эндотелиоциты участвуют в регуляции сосудистого тонуса, пролиферации гладкомышечных клеток, а также поддерживают тромборезистентность сосудистой стенки, вырабатывая и выделяя различные биологически активные вещества (БАВ). Уникальное местоположение эндотелия делает его чувствительным к изменениям, происходящим как в системном кровотоке, так и в тканях. Сбалансированное выделение БАВ способствует поддержанию сосудистого гомеостаза. Эндотелиальную дисфункцию (ЭД) рассматривают как патологию эндотелия, в основе которой лежит дисбаланс продукции и выделения БАВ. В настоящее время ЭД считают предиктором возникновения и прогрессии атеросклеротического поражения сосудистой стенки и неспецифическим звеном в развитии целого ряда заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии. В связи с этим на сегодняшний день являются актуальными поиск новых, более специфичных предикторов ЭД и определение концентрации в крови уже изученных маркеров ЭД и факторов, вызывающих повреждение эндотелия, что позволит назначать соответствующую патогенетическую терапию пациентам с высоким риском развития атеросклероза еще до клинических проявлений заболевания и таким способом улучшить прогноз у данной группы лиц.

Ключевые слова: эндотелий, эндотелиальная дисфункция, маркеры эндотелиальной дисфункции

MOLECULAR MARKERS OF THE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

Stepanova T.V.¹, Ivanov A.N.¹, Popyhova E.B.¹, Lagutina D.D.¹

¹FGBOU VO «Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky Ministry of Health of Russia», Central Scientific Research Laboratory, Saratov, e-mail: cnil-sgmu@mail.ru

Vascular endothelium is a barrier between the blood and tissues. At the same time, endotheliocytes are involved in the regulation of vascular tone, proliferation of smooth muscle cells, as well as support the thromboresistance of the vascular wall, producing and secreting various biologically active substances (BAS). The unique location of the endothelium makes it sensitive to changes occurring both in the systemic circulation and in the tissues. Balanced release of BAS contributes to the maintenance of vascular homeostasis. Endothelial dysfunction (ED) is considered as a pathology of the endothelium, which is based on an imbalance of production and release of biologically active substances. Currently, ED is considered a predictor of the onset and progression of atherosclerotic lesions of the vascular wall and a nonspecific link in the development of a number of diseases, including cardiovascular and cerebrovascular disease. In this regard, today, the search for new, more specific predictors of ED and the determination of the concentration of already studied markers of ED and factors causing endothelial damage in the blood is relevant. and, thus, improve the prognosis of this group of individuals.

Keywords: endothelium, endothelial dysfunction, markers of endothelial dysfunction

В настоящее время эндотелий считают сложным и многофункциональным органом, выполняющим иммунную, вазоконстрикторную, вазодилататорную функции. Он участвует в модуляции функций сосудов за счет синтеза биологически активных веществ (БАВ), которые поддерживают местный сосудистый гомеостаз [1, 2]. Из-за своего уникального местоположения эндотелиоциты первыми встречаются с продуктами обмена веществ и ксенобиотиками, которые вызывают их повреждение [2]. В патологических условиях формируется эндотелиальная дисфункция (ЭД), характеризующаяся дисбалансом продукции

вазодилататоров и вазоконстрикторов [1–3]. При этом многие исследователи считают ЭД неспецифическим звеном в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем [4–6].

На возникновение и развитие ЭД оказывают влияние оксидативный стресс, синтез вазоконстрикторов и цитокинов, подавляющих продукцию оксида азота (NO) – основного вазодилататора [3, 7]. Устойчивость сосудистой стенки к действию повреждающих факторов зависит от стабильности клеточной мембраны эндотелиоцитов и целостности межклеточных контактов [2, 3]. Так, клеточная активация и апоптоз приводят к морфологическим изменениям эндотелиоцитов, изменению реологических свойств крови, вызывают сращивание эндотелиоцитов, стимулируют адгезию и агрегацию тромбоцитов. Вследствие нарушения межклеточных контактов увеличивается проницаемость эндотелия для липопротеидов и моноцитов и, таким образом, начинается развитие атеросклеротического повреждения сосудистого эндотелия [2, 3, 5].

Определить уровень выраженности ЭД можно, исследовав в крови концентрацию вазоактивных веществ и факторов, вызывающих повреждение эндотелия [1]. Так, скорость образования различных БАВ эндотелием зависит от химической структуры этих соединений и направления их секреции (внутри- и/или внеклеточная). В связи с этим факторы, выделяемые эндотелием, делят на следующие группы: постоянно вырабатываемые клетками эндотелия и выделяемые в базолатеральном направлении или в кровь (например, оксид азота); аккумулирующиеся в эндотелии и выделяемые им при стимуляции или повреждении (фактор Виллебранда, P-селектин); вещества, не вырабатываемые в физиологических условиях, но синтез которых резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин); факторы, синтезируемые и аккумулирующиеся в эндотелии (t-PA) либо являющиеся мембранными рецепторами эндотелиоцитов (тромбомодулин, рецептор протеина C) [3]. Таким образом, целью настоящей работы было проанализировать диагностическую значимость молекулярных маркеров ЭД, поскольку в настоящее время биомаркеры ЭД используются для: 1) определения лиц с высоким риском сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии; 2) быстрой и точной диагностики заболеваний; 3) эффективного прогноза и лечения [7].

Исходя из функций эндотелия выделяют следующие формы ЭД: вазомоторную, гемостатическую, адгезионную, ангиогенную [1–3].

Вазомоторная форма ЭД связана с нарушением соотношения между эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодилататорами.

Основным вазодилататором является оксид азота (NO), который в физиологических

условиях постоянно синтезируется эндотелием. NO принимает участие в регуляции многих его функций, в том числе участвует в обеспечении неадгезивности эндотелия по отношению к форменным элементам крови. Под воздействием таких факторов риска, как свободные радикалы, липопротеины низкой и очень низкой плотности, провоспалительные цитокины, нарушается способность эндотелия синтезировать NO, а также снижается его биодоступность [2, 6], что приводит к возникновению ЭД. При этом показана корреляция между маркерами оксидативного стресса и ЭД [2]. Поскольку молекула NO нестабильна и быстро метаболизируется до нитрита и нитрата, то в этой связи определяют ее более стабильные суммарные метаболиты [8, 9].

Повышенное образование мощного вазоконстриктора ЭТ-1 во многом определяет ЭД и опережает клинические проявления различных заболеваний. Так, ЭТ-1 способствует развитию атеросклеротического повреждения сосудов, ишемическому повреждению головного мозга, возникновению легочной и системной гипертензии и рассматривается как маркер и предиктор тяжести и исхода данных заболеваний [4, 9, 10]. Определение уровня содержания ЭТ-1 в сыворотке крови характеризует эндотелийзависимую вазоконстрикцию [10].

Также прямым вазоконстриктором является ангиотензин II (АТ II). Он взаимодействует с NADPH-оксидазой и индуцирует образование супероксида, который реагирует с NO, вызывая его инактивацию [2].

В настоящее время наблюдается повышенный интерес исследователей к изучению асимметричного диметиларгинина (АДМА) как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [11, 12]. Так как АДМА является структурным аналогом L-аргинина, то он может ингибировать активность всех изоформ NOS и вызывать нарушение синтеза NO в эндотелии [11]. Поэтому целесообразно его использование как перспективного биохимического маркера ЭД. АДМА является предиктором возникновения инсульта и транзиторных ишемических атак. Его уровень является показательным маркером ЭД при сахарном диабете [12].

Тромбофилическая форма ЭД связана с нарушением соотношения тромбогенных и атромбогенных эндотелиальных факторов.

Маркером активации дисфункции эндотелия можно считать фактор фон Виллебранда (vWF) [13, 14]. vWF синтезируется в эндотелии и мегакариоцитах и принимает участие в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе, обеспечивая адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке. В физиологических условиях циркулирующий vWF не связывает тромбоциты. Повреждение сосудистой стенки приводит к тому, что vWF взаимодействует с ее первичным

матриксным компонентом и вызывает агрегацию тромбоцитов с образованием тромбоцитарной пробки. Таким образом, vWF участвует во взаимодействии тромбоцитов с поврежденным субэндотелиальным слоем [14].

При ЭД происходит нарушение способности клетки к нормальному участию в процессах свертывания и фибринолиза, возрастает предрасположенность к тромбозу. Так, фибриноген способствует повышению адгезионной и агрегационной способности тромбоцитов, участвует в формировании фибринового тромба и изменяет реологические свойства плазмы. Помимо этого, он является белком острой фазы. В связи с вышеперечисленным фибриноген играет важную роль в возникновении и развитии ССЗ [13, 14].

Таким образом, высокий уровень содержания vWF и фибриногена в системном кровотоке можно считать маркером гиперкоагуляции и основным патогенетическим звеном, участвующим в возникновении и развитии таких заболеваний, как острая и хроническая сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь, мерцательная аритмия [4, 13, 14].

Адгезивная форма ЭД связана с нарушением взаимодействия лейкоцитов и эндотелия – процесса, происходящего при участии адгезивных молекул, продуцируемых эндотелиоцитами.

Под влиянием медиаторов воспаления и провоспалительных цитокинов на мембране эндотелиоцитов синтезируются Р- и Е-селектины, молекулы ICAM и VCAM [1, 3, 5]. В процессе возникновения и развития воспаления активное участие принимают лейкоциты, при этом они взаимодействуют с клетками эндотелия [1]. Молекулы адгезии ICAM-1 и VCAM-1 принимают непосредственное участие в процессе атеросклеротического повреждения сосудов, поскольку способствуют адгезии макрофагов и их миграции в сосудистый эндотелий [2, 5]. В ряде исследований показано, что повышенный уровень ICAM-1 в сыворотке является предиктором возникновения и развития ССЗ [2, 5, 7].

На начальном этапе сосудистого воспаления провоспалительные цитокины стимулируют синтез селектинов [1, 2]. Авторы [5, 6] считают, что они вызывают повышенную адгезию моноцитов к сосудистой стенке, а также стимулируют их миграцию в эндотелий. Так, была показана корреляция высокого уровня Р-селектина и риска возникновения ССЗ [2].

Ангиогенная форма ЭД обусловлена нарушением процесса ангиогенеза. Нарушение регуляции ангиогенеза или его стимуляция вне связи с функциональными потребностями могут привести к тяжелым последствиям [2, 7].

Основным регулятором ангиогенеза является васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF). Он синтезируется ишемизированными тканями и эндотелиоцитами, что вызывает образование коллатералей сосудов [4, 5, 7]. Не вызывает сомнения тот факт, что от способности организма к ангиогенезу зависит степень приспособления к патологическому состоянию, репарации и выживаемости [15].

Так, в работе [4] авторами показано, что на начальном этапе ишемического повреждения головного мозга высокий уровень VEGF способствует активации процесса ангиогенеза; таким способом происходит противодействие атеросклеротическому повреждению сосудистой стенки. Уровень содержания VEGF в крови отражает его диагностическую значимость при цереброваскулярной патологии и при сахарном диабете [16, 17], кроме того, его диагностическая значимость доказана в кардиологии [18, 19], а также при некоторых онкологических заболеваниях [20].

На эндотелиоциты также влияют тромбоцитарный фактор роста, основной фактор роста фибробластов (bFGF) и трансформирующий фактор роста [1–3]. В исследованиях было показано, что высокий уровень bFGF в крови является прогностическим маркером при онкологических и кардиологических заболеваниях [1, 7].

Новым прогностическим биомаркером ЭД являются эндотелиальные микрочастицы, которые образуются из активированных эндотелиоцитов [21]. Так, повышение уровня эндотелиальных микрочастиц наблюдается при кардиоваскулярных, метаболических и ревматических заболеваниях. Также они участвуют в процессах васкулярного ремоделирования, неоангиогенеза, неоваскуляризации и репарации тканей [5]. Считают, что уровень циркулирующих эндотелиальных микрочастиц отражает баланс между клеточной активацией и апоптозом. Основными биорегуляторами продукции микрочастиц являются провоспалительные цитокины [21].

Оценить функциональное состояние эндотелия можно косвенно. Для этого необходимо исследовать в крови содержание факторов, повреждающих эндотелий, – гомоцистеина (ГЦ), С-реактивного белка (СРБ), провоспалительных цитокинов и др. Уровень содержания данных факторов связан со степенью выраженности ЭД [1, 5, 7].

На мембране эндотелиоцитов экспрессируются интерлейкины (ИЛ), моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и др. [7]. Например, снижение уровня холестерина и липопротеинов низкой плотности приводит к восстановлению эндотелия [16]. При длительном воздействии повреждающих факторов в клетках эндотелия наблюдаются необратимые структурные и биохимические изменения [1]. Таким образом, показано, что хроническое воздействие повреждающих факторов на

эндотелиоциты вызывает возникновение и развитие воспалительного процесса, являющегося пусковым механизмом возникновения атеросклеротического повреждения сосудистого эндотелия [3, 19].

МСР-1 является биомаркером, отражающим формирование воспалительных инфильтратов в стенках кровеносных сосудов при атеросклерозе [16]. Многими исследователями показано, что МСР-1 не выявляется в сосудистой стенке в нормальных условиях [16], его синтез индуцируют провоспалительные цитокины, а также ФНО- α и γ -интерферон [7]. МСР-1 обеспечивает активацию клеточного иммунитета и миграцию фагоцитов в очаг воспаления [5]. Определение уровня МСР-1 может отражать степень выраженности ЭД [4, 16].

ФНО- α вырабатывается разными типами клеток, в том числе макрофагами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Рядом авторов показано, что высокие уровни ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-18 являются предикторами развития кардиоваскулярной и цереброваскулярной патологии [5, 7].

ИЛ-6 играет важную роль в процессе разрыва атеросклеротической бляшки. Увеличение его концентрации в крови коррелирует с содержанием СРБ. Авторами [5, 7, 8] было показано, что у здоровых лиц увеличение содержания ИЛ-6 в сыворотке крови связано с высоким риском развития миокардиальной ишемии.

СРБ снижает скорость процесса фибринолиза и способствует синтезу ингибитора активатора пламиногена [5], стимулирует высвобождение моноцитарного тканевого фактора, который снижает концентрацию NO и простациклина и таким путем увеличивает адгезию тромбоцитов [2, 7]. Высокий уровень СРБ у здоровых лиц является фактором риска развития ССЗ, поскольку СРБ играет важную роль в регуляции синтеза eNOS [5]. Таким образом, СРБ действует не только как воспалительный биомаркер, но и как медиатор сосудистых заболеваний.

ИЛ-18 экспрессируется в атеросклеротических бляшках и обнаруживается в макрофагах. Он напрямую связан с развитием ЭД, поскольку способствует повышению экспрессии молекул адгезии в сосудистой эндотелии [7].

Авторами [22] показано, что прооксидантные и антиоксидантные ферменты, а также белки острой фазы могут быть биомаркерами ССЗ и, в частности, указывать на риск осложнений ИБС. В качестве таких биомаркеров можно назвать церулоплазмин, лактоферрин и миелопероксидазу (МПО). Данные металлопротеины образуют комплекс, в котором димер МПО взаимодействует с двумя молекулами ее физиологического ингибитора – церулоплазмينا, который связан с лактоферрином. Показано, что определение

концентрации/активности церулоплазмينا у больных ИБС эффективно в оценке развития и тяжести воспаления при атеросклерозе. Так, у больных с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией обнаружено снижение концентрации церулоплазмينا, что отражает активность процессов воспаления и развитие окислительного стресса при остром коронарном синдроме [22, 23].

В последние годы продемонстрирована взаимосвязь между увеличением концентрации МПО и риском развития ССЗ [23]. МПО – это фермент, высвобождаемый из активированных нейтрофилов, моноцитов и тканевых макрофагов, которые катализируют образование активных форм кислорода. Так, показана роль МПО в возникновении и прогрессии атеросклероза [7, 23]. Образующиеся МПО, высокореакционные соединения вызывают пероксидацию липидного бислоя клеточных мембран, а также посттрансляционную модификацию белков, включая галогенирование и нитрование [7]. Таким образом, показано, что МПО может оказывать влияние на возникновение и прогрессию ЭД. По мнению большинства исследователей, она может выступать прогностическим маркером развития ИБС [7, 23].

Во многих работах последних лет показано, что высокий уровень ГЦ в сыворотке крови приводит к развитию сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии [24, 25]. ГЦ представляет собой серосодержащую аминокислоту, образующуюся в организме в метаболическом пути превращения метионина. ГЦ обладает выраженным цитотоксическим действием. В связи с этим клетки млекопитающих выработали различные механизмы защиты от гипергомоцистеинемии. В нормальных условиях избыток ГЦ выводится из организма двумя путями: с участием фолиевой кислоты и витамина В₁₂, или с помощью витамина В₆. В крови ГЦ окисляется с образованием свободных радикалов, вызывающих окисление липопротеидов низкой плотности и повреждение эндотелиоцитов. ГЦ угнетает образование NO вследствие повреждения внутренней артериальной выстилки. Снижение синтеза NO вызывает увеличение агрегационной активности тромбоцитов. Гипергомоцистеинемия приводит к увеличению экспрессии ИЛ-6, который стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии [23].

Заключение. В настоящее время в лабораторной практике степень выраженности ЭД определяют по уровню содержания в крови ряда БАВ, продуцируемых эндотелием, или косвенно связанных с синтезируемыми эндотелием факторами, такими как NO, ЭТ-1, ГЦ, АТ-II и др. Большая часть определяемых факторов экспрессируется не только эндотелиоцитами, но и другими типами клеток, следовательно, их диагностическая ценность

неодинакова. В связи с этим в настоящее время является актуальным поиск новых, более специфичных предикторов ЭД, свидетельствующих о ее возникновении задолго до проявления клинических признаков заболевания. Также ранняя диагностика ЭД и назначение соответствующего патогенетического лечения, направленного на восстановление функции эндотелия, на начальном этапе позволят улучшить прогноз у пациентов с сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологиями.

Список литературы

1. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т. 16. № 1. С.4–15.
2. Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А., Фомичева М.Л., Соколова Г.Г., Казызаева А.С., Батанина И.А. Дисфункция эндотелия при сердечнососудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции // Acta Biologica Sibirica. 2016. Т. 2. № 1. С.21-40. DOI: 10.17116/jnevro201711741107-111.
3. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96. № 4. С. 659-665. DOI: 10.17750/kmj2015-659.
4. Фатеева В.В., Воробьева О.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга // Журнал неврологии и психиатрии. 2017. № 4. С. 107-111.
5. Teixeira B.C., Lopes A.L., Macedo R.C.O., Correa C.S., Ramis T.R., Ribeiro J.L., Reischak-Oliveira A. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. J. Vasc. Bras. 2014. vol. 132. P. 108-115.
6. Daiber A., Steven S., Webe A., Shuvaev V.V., Muzykantov V.R., Laher I., Li H., Lamas S., Münzel T. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. British J Pharm. 2017. no. 174. P.1591–1619.
7. Storch A.S., de Mattos J.D., Alves R., Galdino I. dos S., Rocha H.N.M. Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. Int. J. Cardiovasc Sci. 2017. vol. 30. no. 3. P. 262-273.
8. Афонасьева Т.Н. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. № 11. С. 101–104.
9. Giles L.V., Tebbutt S.J., Carlsten C., Koehle M.S. The effect of low and high-intensity cycling in diesel exhaust on flow-mediated dilation, circulating NOx, endothelin-1 and blood pressure. PLoSONE. 2018. vol. 13. no. 2:e0192419.

10. Степанова Ю.И., Гончар И.А. Эндотелин-зависимые эффекты при цереброваскулярной патологии ишемического генеза // Медицинские новости. 2013. № 10. С. 12–18.
11. Tousoulis D., Georgakis M.K., Oikonomou E., Papageorgiou N., Zaromitidou M., Latsios G. Asymmetric Dimethylarginine: Clinical Significance and Novel Therapeutic Approaches. *Curr. Med. Chem.* 2015. vol. 22. P. 2871–901.
12. Zhang S., Zhang S., Wang H., Wu W., Ye Y. Arginine methylation dysfunction increased risk of acute coronary syndrome in coronary artery disease population. *Medicine.* 2017. vol 96. no. 7. e6074.
13. Соколов Е.И., Гришина Т.И., Штин С.Р. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца // Кардиология. 2013. № 3. С. 25–30.
14. Поливода С.Н., Черепок А.А. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечнососудистой системы // Украинский ревматологический журнал. 2000. № 1. С. 13-18.
15. Захарова Н.Б., Никитина В.В., Каменских Т.Г., Козарезова О.В., Степанова Т.В. Значение молекулярных маркеров в диагностики сосудистой патологии // Клиническая лабораторная диагностика. 2011. № 9. С. 9-10.
16. Захарова Н.Б., Никитина В.В., Степанова Т.В. Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 и фактор роста эндотелия сосудов как показатель активности внутрисосудистого воспаления эндотелиальной дисфункции у больных хронической ишемией головного мозга // Клиническая лабораторная диагностика. 2010. № 9. С. 50-50а.
17. Козорезова О.В., Каменских Т.Г., Захарова Н.Б., Козлецов А.П., Степанова Т.В. Сравнительный анализ биохимического, иммунологического статуса у пациентов с различными стадиями диабетической ретинопатии // Саратовский научно-медицинский журнал. 2017. Т. 13. № 2. С. 412-416.

18. Ребров А.П., Захарова Н.Б., Оксеньчук А.Н., Попыхова Э.Б. Уровни ФРЭС и цитокинов в сыворотке крови и моче и факторы сердечнососудистого риска у больных системной красной волчанкой // Медицинская профилактика, реабилитация и курортная медицина на рубеже III-го тысячелетия: сборник статей международной научно-практической конференции (Ставрополь, 12-14 октября, 2016г.). Ставрополь: Издательство: Ставропольский государственный медицинский университет, 2016. С. 189-190.
19. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., Nishigaki I. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int J Biol Sci.* 2013. vol. 910. P.1057-1069. DOI: 10.7150/ijbs.7502.
20. Никольский Ю.Е., Чехонацкая М.Л., Захарова Н.Б., Попыхова Э.Б., Понукалин А.Н. Магнитно-резонансная томография и биомаркеры сыворотки крови и мочи в диагностике рака почки // Саратовский научно-медицинский журнал. 2016. Т. 12. № 1. С.52-56.
21. Березин А.Е., Крузляк П. Циркулирующие эндотелиальные апоптотические микрочастицы как новый маркер кардиоваскулярного риска (обзор литературы) // Укр. мед. часопис. 2014. № 5. С. 103 –108.
22. Samygina V.R., Sokolov A.V., Bourenkov G., Petoukhov M.V., Pulina M.O., Zakharova E.T., Vasilyev V.B., Bartunik H., Svergun D.I. Ceruloplasmin: Macromolecular Assemblies with Iron-Containing Acute Phase Proteins. *PLoS ONE.* 2013. Vol. 8 (7). e67145. DOI:10.1371/journal.pone.0067145.
23. Григорьева Д.В., Горудко И.В., Костевич В.А., Соколов А.В., Буко И.В., Васильев В.Б., Полонецкий Л.З., Панасенко О.М., Черенкевич С.Н. Активность миелопероксидазы в плазме крови как критерий эффективности лечения пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями // Биомедицинская химия. 2016. Т. 62, вып. 3. С. 318-324.
24. Давыдчик Э.В., Снежицкий В.А., Никонова Л.В. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом // Журнал Гродненского государственного медицинского университета // 2015. № 1. С. 9 -13.
25. Pushpakumar S., Kundu S., Sen U. Endothelial Dysfunction: The Link Between Homocysteine and Hydrogen Sulfide. *Curr Med Chem.* 2014. vol. 21. no. 32. P. 3662–3672.