
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

ЭНДОТЕЛИЙ, СТАРЕНИЕ И СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Н. В. Гончаров^{1,2,*}, П. И. Попова³, А. Д. Надеев⁴, Д. А. Белинская², Е. А. Корф²,
П. В. Авдонин⁵

¹НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека, Ленинградская обл., Россия

²Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия

³Городская поликлиника №112, Санкт-Петербург, Россия

⁴Институт биофизики клетки РАН, Пущино, Россия

⁵Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва, Россия

*E-mail: ngoncharov@gmail.com

Поступила в редакцию 25.09.2024 г.

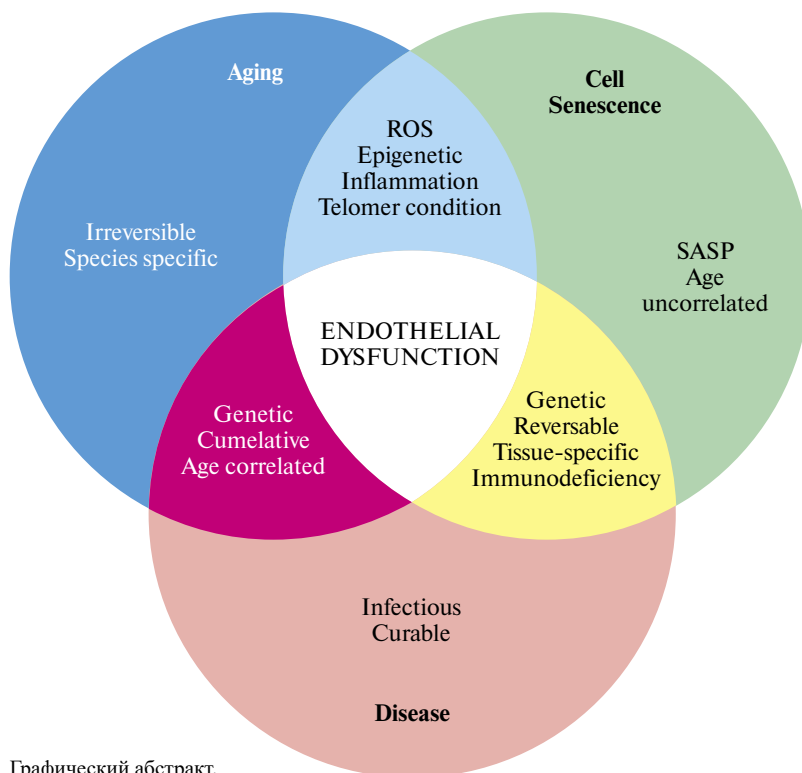
После доработки 28.10.2024 г.

Принята к публикации 29.10.2024 г.

Старение организма неразрывно связано с эндотелиальной дисфункцией и развитием сосудистых заболеваний. Однако возраст как таковой является лишь одним из факторов старения сосудов. Активные формы кислорода (АФК) играют важную роль в механизмах старения и гибели эндотелиальных клеток (ЭК). Старение ЭК может быть сопряжено с эндотелиальным перепрограммированием, когда клетки приобретают иммунологический фенотип или трансформируются в миофибробласты (эндотелиально-иммунный или эндотелиально-мезенхимальный переход соответственно). Атеросклероз – одно из наиболее известных заболеваний сосудов, которое инициирует другие, более тяжелые заболевания. Механизмы развития атеросклероза связаны не только с повышенным уровнем “плохого” холестерина, но также с дислипидемией, дислипидемией и дислипидемией. Множество факторов, связанных с наследственностью, образом жизни, частотой и интенсивностью инфекционных заболеваний, обуславливают повреждение ЭК и раннее старение сосудов, что приводит к ускоренному старению организма, нарушению когнитивных функций, развитию нейродегенеративных заболеваний. В обзоре освещены некоторые из этих процессов, их хронологическая и функциональная взаимосвязь.

Ключевые слова: кровеносные сосуды, эндотелий, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, старение, иммуностарение, атеросклероз, нейродегенеративные заболевания

DOI: 10.31857/S0869813924110037, **EDN:** VGKLQN



Графический абстракт.

ВВЕДЕНИЕ

“Человек молод, пока молоды его сосуды” – имя автора этого выражения затерялось в прошлом, а сам тезис стал аксиомой, хотя среди основных теорий старения нет такой, которая бы во главу угла ставила состояние сосудов или их эндотелиальной выстилки. Однако специалистам давно известно, что повреждение эндотелия сосудов может служить причиной, а также быть следствием многих заболеваний, особенно у лиц пожилого возраста. Эндотелий генерирует широкий спектр вазоактивных соединений и сигналов, большинство из которых действуют локально, динамически регулируя кровоток в соответствии с тканевым метаболизмом. Нарушение этих сигнальных процессов, например, при повышенной генерации активных форм кислорода (АФК) и/или снижении биодоступности оксида азота (NO), обычно называют эндотелиальной дисфункцией (ЭД). ЭД возникает на ранних стадиях развития и прогрессирования сосудистых заболеваний (СЗ, vascular diseases, VD), к которым относятся атеросклероз, сосудистая кальцификация (эктопическая минерализация кровеносных сосудов), аневризма брюшной аорты, легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), сахарный диабет (СД, DM) II типа и ряд других [1–4]. Среди населения развитых стран все чаще встречается раннее старение сосудов (early vascular aging, EVA) [5]. Оксид азота является важным фактором, препятствующим старению эндотелиальных клеток (ЭК) [6]. Эндотелин-1 (ЕТ-1), продуцируемый эндотелием сосудов, играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса [7]. Важно отметить, что эндотелий-независимая функция гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов – как на периферии, так и в мозговом кровообращении, – не имеет возрастных и гендерных различий [8].

Эндотелий служит структурным и функциональным посредником при взаимодействии с гуморальными и клеточными компонентами крови, также он становится источником внеклеточных везикул или микрочастиц (Extracellular Microparticles, EMP) для транспорта сигнальных молекул к близлежащим или отдаленным участкам тела [2]. EMP и компоненты комплемента (C5b-9 и C1q) являются ранними биомаркерами эндотелиальной дисфункции при системных васкулитах (гетерогенная группа аутоиммунных заболеваний с высокой вероятностью смертельного исхода) [1]. Патогенез многих заболеваний центральной и периферической нервной системы так или иначе связан с нарушением гематотканевого барьера, прежде всего гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В процессе старения, а также после травматического воздействия или геморрагического шока (Т/ГШ) развивается оксидативный стресс, который повреждает ЭК и эндотелиальный гликокаликс (ЭГ) [5]. В модельных исследованиях “возрастной” эндотелий более подвержен повреждению и шеддингу ЭГ по сравнению с “молодыми” слоями ЭК [5]. Помимо генетически детерминированных и относительно непредсказуемых факторов внешней среды, с течением времени у людей наблюдаются возрастные изменения сосудов, которые могут стать самостоятельной причиной нейродегенеративных заболеваний, главным из которых по своим масштабам является старческая деменция альцгеймеровского типа, или спорадическая болезнь Альцгеймера (Sporadic Alzheimer Disease, SAD), которая составляет 85–90% от общего числа больных [9, 10]. Определение роли сосудистых факторов в исследованиях деменции является относительно новым направлением. Среди потенциальных причин сосудистых когнитивных нарушений – инсульт, артериальная гипертензия, атеросклероз, дисфункция ГЭБ и церебральная амилоидная ангиопатия (Cerebral Amyloid Angiopathy, CAA) [11]. Спорадическая CAA — широко распространенное заболевание мелких сосудов с потенциальными тяжелыми осложнениями, включая внутримозговое кровоизлияние (Intracerebral Hemorrhage, ICH), когнитивные нарушения и деменцию [12].

В обзоре дано представление о некоторых важных механизмах повреждения ЭК и более детальное описание ряда возрастных заболеваний, этиопатогенез которых в существенной степени связан с нарушением морфофункционального состояния эндотелия.

РОЛЬ АФК В СИГНАЛИНГЕ, СТАРЕНИИ И ГИБЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Источники и мишени АФК

Термин АФК (reactive oxygen species, ROS) относится к супероксид-аниону (O_2^-), пероксиду водорода (H_2O_2), гидроксильному радикалу ($\bullet OH$), пероксильному радикалу ($ROO\bullet$), алкоксильному радикалу ($RO\bullet$), озону (O_3) и синглетному кислороду (1O_2). Иногда в перечень АФК включают активные формы азота и хлора, к которым относятся NO, пероксинитрит ($ONOO^-$) и хлорноватистая кислота ($HClO$) [13]. Образование АФК в клетках и тканях организма происходит посредством регулируемых ферментативных и нерегулируемых неферментативных механизмов. Продуктами ферментативных процессов являются супероксид анион или H_2O_2 , тогда как неферментативные процессы генерируют O_2^- в результате аутоокисления восстановленных соединений [14]. Основные пути ферментативного образования АФК: NADPH-оксидазы (которых в настоящее время насчитывается семь, NOX1-5 и DUOX1-2), ксантиноксидаза (XOX), циклооксигеназа/липоксигеназа (COX/LOX), разобщенная NO-синтаза (NOS), аминоксидазы. К неферментативным источникам АФК относятся: дыхательная цепь митохондрий (ETC), цитохромы семейства P450, свободное двухвалентное железо (Fe^{2+} , при взаимодействии с H_2O_2 образуется $\bullet OH$), хиноны и другие аутоокисляемые соединения (семихинон – производное дофамина, адреналин, аскорбиновая кислота, менадион – провитамин К), некоторые тиолы, экзогенные соединения (лекарства и ксенобиотики, которые, как, например, гербицид паракват, после восстановления NADPH-цитохром P-450-редуктазой

аутоокисляется с образованием O_2^- [15–19]. H_2O_2 образуется из супероксид-аниона в результате реакции дисмутации – спонтанной или катализируемой супероксиддисмутазами (СОД). Кроме того, в эндотелиальных и некоторых других клетках образование H_2O_2 катализирует NADPH-оксидаза 4-го типа [19]. Экзогенный H_2O_2 может проникать в ЭК посредством диффузии или через аквапориновые каналы AQP3 и AQP8 [20, 21].

Сигнальные и токсические эффекты АФК

По данным ряда исследований, локальная концентрация как эндогенных (внутриклеточных), так и экзогенных (внеклеточных) АФК может достигать 500 мкМ [22, 23]. Низкие концентрации АФК постоянно образуются практически во всех клетках организма и выполняют сигнальные функции в качестве вторичных посредников в редокс-чувствительных сигнальных путях [14, 16]. Перечень рецепторных агонистов, действие которых в ЭК сопряжено с активацией и/или модуляцией производства АФК, достаточно широк (табл. 1) и включает ангиотензин II (АИП) [24], тромбин [25], брадикинин [25], ацетилхолин [26], гистамин [26–29], PDGF [30], TGF- β [31], интерлейкин-1 [32], интерлейкин-6 [33], липополисахарид (LPS) [34], эндотелин [35]. Многие сигнальные молекулы клеток чувствительны к редокс-модуляции, среди них протеинкиназа С (PKC), фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), c-Jun N-терминальная киназа (JNK), митоген-активируемая

Таблица 1. Рецепторные агонисты, действие которых сопряжено с производством АФК в клетках

Лиганд/агонист	Тип клеток	Ссылки
Ангиотензин II (АИП)	Эндотелий, ГМК, кардиомиоциты, мезангиальные клетки	24, 64–66
Тромбин	Эндотелий, ГМК, тромбоциты	25, 67, 68
Серотонин	Эндотелий, ГМК, CCL-39 (фибробласты китайского хомячка), нейроны	69–73
Брадикинин	Эндотелий, кардиомиоциты, меланоциты	25, 74–76
Эндотелин	Кардиомиоциты, эндотелий	35, 77
Глутамат	Нейроны	78–80
Ацетилхолин	Кардиомиоциты, эндотелий, нейтрофилы, нейроны, астроциты	26, 80–84
Гистамин	Эндотелий	26, 27
Инсулин	Эпидидимальные жировые клетки, фибробласты	85, 86
Адреналин	Астроциты	84
PDGF	Эндотелий, фибробласты	30, 87
EGF	Кератиноциты, фибробласты	88, 89
FGF	Хондроциты, фибробласты	89, 90
TNF- α	L929 (фибросаркома мышей), фибробласты, ГМК, гепатоциты	91–94
TGF- β	Эндотелий, фибробласты, ГМК	31, 89, 95
Интерлейкин-1	Эндотелий, фибробласты	32, 92
Интерлейкин-6	Эндотелий	33
Интерферон- γ	Астроциты, микроглия, ТНР-1 (миеломоноцитарная лейкопения человека)	96, 97
Липополисахарид	Астроциты, микроглия, эндотелий, ТНР-1	97, 98
Дофамин	Нейроны	80, 84

протеинкиназа (МАРК), апоптозная сигнал-регулирующая киназа-1 (Ask-1), фосфатазы тирозиновые и двойной специфичности, инозитолфосфатаза-2 с участком гомологии Src (SHP-2), транскрипционные факторы (например, ядерный фактор κB , NF κB и активаторный белок 1, AP-1) [36, 37]. Образование АФК в высоких концентрациях является функцией фагоцитов – клеток врожденного иммунитета. В других клетках высокие концентрации АФК вызывают оксидативный стресс и гибель клеток. Оксидативный стресс в клетках крови и сосудов повышает проницаемость гематотканевых барьеров, от уровня его интенсивности и продолжительности в существенной степени зависит развитие гипертензии и атеросклероза [15, 17, 38]. АФК вносят решающий вклад в развитие патологии легких и мозга при гипероксии и гипоксии [39, 40].

АФК – ключевые факторы патофизиологии кровеносных сосудов. При остром воспалительном процессе, например при сепсисе, АФК в большом количестве образуются в активированных эндотоксином клетках эндотелия и нейтрофилах [41, 42]. Цитотоксическое действие H_2O_2 на ЭК связывают с истощением внутриклеточного глутатиона, активацией редокс-чувствительных киназ p38 MAP, JNK, Akt, сигнального пути с участием NF κB , повышением экспрессии альдозоредуктазы, повышением экспрессии и активности β -галактозидазы; отмечены и изменения экспрессии eNOS (снижение) и p21 (повышение), активация белков семейства ретинобластомы, уменьшение внутриклеточной концентрации сиртуина Sirt6 [15, 43–45]. АФК нарушают баланс ионов Ca^{2+} в клетках посредством образующегося глутатион-дисульфида (GSSG), который глутатионирует IP3-рецепторы, Ca^{2+} -АТФазу плазматической мембраны, а также неспецифические катионные каналы [46]. АФК-индуцированная гибель клеток (как правило, по пути апоптоза) опосредована входом ионов кальция через TRPM2-каналы в различных клетках, в т.ч. эндотелиальных [47]. Эндогенным лигандом каналов TRPM2 является АДФ-рибоза (ADPr); пероксид водорода потенцирует активацию этих каналов АДФ-рибозой наряду с ионами Ca^{2+} и аденидинуклеотидфосфатом никотиновой кислоты (NAADP) [48, 49].

Однако основным источником повышения $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{цит}}$ являются внутриклеточные депо. В первую очередь это ЭР, через IP₃-каналы которого происходит выброс ионов Ca^{2+} при действии H_2O_2 . При применении специфического ингибитора двупоровых каналов (two-pore channels, TPC) было обнаружено подавление кальциевых ответов ЭК как на гистамин, так и на H_2O_2 ; в свою очередь H_2O_2 также подавлял кальциевый ответ ЭК, вызываемый гистамином [29]. Ионы Ca^{2+} , высвобождаемые из эндолизосомных везикул через TPC, выполняют триггерную функцию, потенцируя активность более мощных кальциевых каналов ретикулума, активируемых IP₃ и циклоАДФ-рибозой [50, 51].

Механизмы нарушения барьерной функции эндотелия могут отличаться в зависимости от активирующего агента, преобладающего или первичного вида АФК. Например, действие TNF- α на ЭК опосредовано пероксинитритом (ONOO⁻), который вызывает нарушение целостности эндотелия в результате нитрирования цитоскелетных белков актина или бета-катенина [52]. Кроме того, действие TNF- α обуславливает активацию протеинкиназ, фосфорилирование и повышение экспрессии молекул адгезии [53]. Одна из них, ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1, CD54), является регулятором уровня глутатиона в ЭК, активируя сигнальный каскад NOX4/ROS/PI3K с последующим повышением активности глутамат-цистеин лигазы (GCL) [54]. АФК в нецитотоксических концентрациях вызывают через 3 ч повышение экспрессии ICAM-1 в клетках эндотелия, наряду с повышением экспрессии CD31 (PECAM-1) и уменьшением экспрессии CD309 (VEGFR-2/KDR), тогда как через 24 ч дозозависимо повышается уровень ICAM-1 наряду с умеренным усилением экспрессии других исследованных CD-маркеров [55]. Физиологический смысл этих изменений состоит в том, что у клеток, вступивших в апоптоз, в первые часы действия H_2O_2 в цитотоксической концентрации снижается рецепция фактора роста эндотелия, но вероятность их взаимодействия с тромбоцитами через CD31 (PECAM-1) повышается, и это может приводить к выбросу серотонина и запуску альтернативного механизма ангиогенеза (филогенетически более древнего) через активацию

эндотелиальных рецепторов $5HT_4$, $5HT_{1B}$ и $5HT_{2B}$ [16, 56, 57]. Через 24 ч после воздействия H_2O_2 у выживших клеток повышается вероятность взаимодействия с фактором роста и интегринами лейкоцитов CD11/CD18 и LFA-1 [58]. В организме такое взаимодействие может привести к усилению генерации H_2O_2 нейтрофилами, т.е. является одним из условий формирования положительной обратной связи [22]. Кроме того, активация эндотелия и моноцитов приводит к выбросу этими клетками зотаксина-1, одного из новых диагностических маркеров хронического воспаления [59].

H_2O_2 и, возможно, другие АФК являются посредниками в действии окисленных липопротеидов низкой плотности (oxLDL), активируя сигнальный путь через NFkB [60–62]. Классический (канонический) путь NFkB приводит к индукции генов и экспрессии белков, необходимых для воспалительного ответа, таких как Е-селектин, VCAM-1 и ICAM-1, COX-2, тканевый фактор, ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1), активатор плазминогена урокиназного типа (uPA). Частичное противодействие развитию воспалительного процесса может оказывать NO, а в более общем физиологическом плане – ламинарный ток крови. Неканонический NFkB-путь может усиливать или модулировать классический путь. Так, взаимодействие лиганда TNF α с TNF-рецептором-1 не только активирует NFkB-сигналинг, но также через рибофлавин-киназу (RFK) активирует NOX [63]. RFK связана с “доменом смерти” TNFR1 и субъединицей $p22^{phox}$, это взаимодействие весьма специфично и необходимо для производства АФК при действии TNF α ; например, лиганды толл-подобных рецепторов (TLR) не оказывают такого действия. При дефиците RFK стимуляцию NOX посредством TNF α восстанавливают экзогенные FMN или FAD [63]. Таким образом, экзогенный H_2O_2 может вызвать генерацию эндогенного H_2O_2 посредством NFkB, RFK и NOX.

Иммунологический фенотип ЭК и эндотелиальное перепрограммирование

После воздействия H_2O_2 клетки постепенно теряют свою характерную полигональную форму и формируют вытянутые псевдоподии; межклеточные контакты нарушаются, ядра набухают. Тем не менее эти морфологические характеристики и даже применение различных тестов на жизнеспособность клеток не позволяют установить тип их гибели [99–101]. Кроме того, возрастающее разнообразие вариантов гибели клеток привело к тому, что морфологические и даже отдельные биохимические критерии клеточной гибели стали ненадежны, утратили объективность, так что международный номенклатурный комитет по клеточной гибели (NCCD) настоятельно рекомендовал избегать таких понятий, как “процент апоптоза, некроза, некроптоза, аутофагии” и т.д., предлагая оперировать более узкими понятиями, конкретными показателями, которые были использованы в том или ином конкретном эксперименте для оценки жизнеспособности клеток [102, 103]. В связи с этим возрастает актуальность методологических исследований с целью разработки и обоснования новых способов и алгоритмов оценки апоптоза и других механизмов клеточной гибели.

Иммунологический фенотип ЭК подвержен градуальным дозо- и время-зависимым изменениям экспрессии индуцибельных CD-маркеров [3, 104, 105]. Это дало возможность лучше понять процесс гибели клеток, однако для репрезентативной количественной оценки токсического действия вещества в определенном интервале доз и временных интервалов существует необходимость в разработке особой концепции и алгоритма. Ранее мы предложили ввести понятие цитотоксической мощности в качестве обобщающей альтернативы существующим понятиям, характеризующим развитие апоптоза, некроза и других типов гибели клеток [106, 107]. Суть предлагаемой концепции состоит в следующем: гибели клеток предшествует градуальное изменение количества (экспрессии, активности) внутриклеточных функциональных структур, характер и скорость которого могут быть охарактеризованы динамикой экспрессии фенотипических маркеров, являющихся частью этих структур, на основании расчета соотношения *абсолютных количеств* действующего вещества и клеток. Концепция

важна для разработки новой методологии цитофизиологического скрининга препаратов, обладающих токсическим действием для одних клеток и не обладающих таким действием для других клеток, причем в одном и том же диапазоне доз, обоснованных либо диапазоном их физиологических концентраций (в случае того же пероксида водорода), либо дозами потенциально терапевтических/токсических препаратов.

Данный подход позволяет не только по-новому оценивать гибель клеток, но и варианты их старения, сопряженные с патологическими трансформациями – “эндотелиальным перепрограммированием”. Это явление включает в себя переход от противовоспалительного к провоспалительному состоянию, изменения идентичности ЭК, такие как эндотелиально-мезенхимальный переход (endothelial to mesenchymal transition, EndMT) и эндотелиально-иммунный переход (endothelial-to-immune cell-like transition, EndIT). Когда клетка погибает по механизму апоптоза или даже некроза, она замещается на новую, здоровую, пусть через кратковременный воспалительный процесс. Если она стареет за счет сокращения теломер – это плохо, но тоже физиологически предусмотрено. Но если при наличии факторов риска (гиперлипидемия, воспаление, нарушение кровотока – disturbed blood flow, d-flow) ЭК пребывают в некоем промежуточном состоянии, они становятся перманентным источником воспаления и тромбогенеза, причиной фиброза ткани или органа, превращаясь в ГМК, фибробласты и миофибробласты [108–110]. При этом экспрессия эндотелиальных маркеров (VE-кадгерин, CD31, Tie1/2, VWF) подавляется, тогда как экспрессия маркеров мезенхимальных клеток (FSP-1, N-кадгерин, α -SMA, SM22 α) усиливается. Также повышается экспрессия ICAM-1, VCAM-1 и MCP-1, увеличивается инфильтрация воспалительных клеток, повышается экспрессия MMP, что ускоряет разрыв бляшек при атеросклерозе [110]. Трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β), основной индуцируемый фактор EndMT, усиливает экспрессию ICAM-1. В процессе EndMT эндотелиальные клетки лишаются, в частности, плотных контактов и проявляют свойства мезенхимальных клеток, такие как повышенная подвижность и секреция белков внеклеточного матрикса [111]. АФК и такие рецепторные лиганды, как эндотелин-1, AT-II, инсулиноподобный фактор роста II (IGF-II), TGF- β являются основными факторами EndMT, активируя транскрипционные факторы (ТФ) Slug, Snail, Twist и Zeb1/2. Важно подчеркнуть, что TGF- β непосредственно активирует ферментный комплекс NOX4, который сопряжен с ТФ Snail [112], а EndMT развивается даже после прекращения действия стимула [113]. Также следует отметить, что при EndMT снижается экспрессия адгезионных молекул и фактора Виллебранда [112], тогда как в погибающих ЭК их экспрессия увеличивается [3]. Стимуляторы аутофагии (рапамицин, трегалоза) препятствуют развитию EndMT [114, 115], аналогичным действием обладают ингибиторы NOX4 и тирозинкиназы, лизофосфатидная кислота [116]. В 2014 г. была показана принципиальная возможность обратного перепрограммирования миофибробластов сердца в ЭК [117].

Процесс старения сопровождается динамической реструктуризацией иммунного ответа – явлением, известным как иммуностарение (immunosenescence), которое означает изменения в профилях иммунных клеток, в передаче рецепторных сигналов Т-клеток, нарушение регуляции цитокиновой сети [118, 119]. В дополнение к собственному иммунному ответу повышенная сверхэкспрессия многих провоспалительных генов и даже генов-маркеров иммунных клеток происходит из ЭК – явление, известное как эндотелиально-иммунный переход (EndIT) [110, 120]. При атеросклеротических изменениях повышается экспрессия TLR2 и TLR4 [121]. TLR представляют собой серию рецепторов молекулярного паттерна, связанных с патогеном. При хроническом воспалении эндотелий функционирует как антигенпрезентирующие клетки (АПК) [122]. При воздействии таких агентов, как H₂O₂ и гамма-интерферон (IFN- γ), ЭК могут повышать экспрессию главного комплекса гистосовместимости I (МНС I) и провоцировать экспрессию главного комплекса гистосовместимости II (МНС II) [122, 123], а также целого ряда CD-маркеров, главным образом адгезионных белков [55, 106].

Кроме того, показана возможность перепрограммирования ЭК кровеносных сосудов в ЭК лимфатических сосудов и обратно, что свидетельствует о высокой пластичности ЭК [124, 125]. В условиях d-потока (*disturbed blood flow*), в отличие от s-потока (*steady laminar blood flow*), наблюдается активация генов в кластере E8 эндотелиальных клеток, связанных с EndIT (*C1qa, C1qb, C5ar1, Tnf*) [126, 127]. Таким образом, ЭК не только привлекают воспалительные клетки, но и усиливают воспалительную реакцию, непосредственно трансформируясь в иммунные клетки. Т.е. ЭК представляют собой клетки условно врожденного иммунитета [128]. Эта парадигма дает новое представление о функциях ЭК при воспалительных/иммунных патологиях [110]. ЭК одни из первых вступают в контакт с микроорганизмами, циркулирующими в кровотоке, и сами могут выступать в качестве фагоцитирующих клеток, экспрессируя рецепторы CXCL16, посредством которых осуществляется взаимодействие с фосфатидилсеринем апоптотных клеток (среди которых могут быть тромбоциты и даже гепатоциты) с последующим их поглощением [129, 130]. Кроме того, ЭК могут поглощать бактерии [131], взаимодействовать с LPS и гемом гемоглобина посредством TLR4 [132]. Возможность такого взаимодействия имеется далеко не у всех клеток в равной степени, а среди последствий – изменение активности сигнальных путей и генерация АФК эндотелиальными клетками, изменение их жизнеспособности.

Когда эндотелий активируется, его поверхность также быстро трансформируется в прокоагулянтное и провоспалительное состояние. Активированные ЭК могут генерировать и секретировать провоспалительные цитокины и хемокины, включая IL-1 β , IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11 и IL-15 [133]. Состояние хронического стерильного вялотекущего воспаления, называемое *inflammaging* – “восстарение”, характерно для лиц пожилого возраста и связано с развитием сосудистых заболеваний [134]. Важным медиатором воспаления/восстарения является микроРНК34-а (*miR-34a*). Уровень *miR-34a* увеличивается с возрастом в сосудах и индуцирует старение и приобретение ассоциированного со старением секреторного фенотипа (*senescence-associated secretory phenotype, SASP*) в ГМК и ЭК сосудов. Другие факторы риска СЗ, в том числе дислипидемия, гипергликемия и гипертония, изменяют экспрессию *miR-34a*, способствуя таким образом воспалению и старению сосудов, влияя на биодоступность NO, экспрессию молекул адгезии и рекрутирование воспалительных клеток. Ангиотензин II (*AngII*), один из важнейших регуляторов сосудистого тонуса, индуцирует *miR-34a* через повышение экспрессии метилтрансферазоподобного белка 3 (*Methyltransferase-like 3, METTL3*), который усиливает созревание *miR-34a* в гладкомышечных клетках сосудов и в конечном итоге способствует развитию аневризмы брюшной аорты [134]. Старение, индуцированное *miR-34a*, облегчает остеобластическое переключение ГМК сосудов и развитие СЗ в условиях гиперфосфатемии. От уровня *miR-34a* во многом зависит развитие атеросклероза, диабета и наличие факторов воспаления в период старения [134].

ЭНДОТЕЛИЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Атеросклероз

Атеросклероз является основной причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во всем мире, главной причиной смерти среди всех заболеваний в развитых странах [135]. Он возникает в результате субэндотелиального накопления холестерина, что в конечном итоге приводит к хроническому воспалению и образованию клинически значимых атеросклеротических бляшек. Несмотря на то, что основным источником липидов (преимущественно холестерина и его эфиров) и главным фактором риска ССЗ считаются липопротеиды низкой плотности (*Low Density Lipoproteins, LDL*) [136, 137], около половины первичных ССЗ возникают у людей с нормальным

уровнем LDL [138]. Более того, выделенные из крови здоровых лиц LDL не вызывают внутриклеточного отложения липидов [139–142]. В то же время липопроотеиды, выделенные из крови больных атеросклерозом, были атерогенными, т.к. стимулировали увеличение содержания липидов в интимае, клеточную пролиферацию и синтез внеклеточного матрикса [143–146]. В связи с этим достаточно давно возникло предположение об изменении свойств LDL в результате проатерогенной модификации.

В 1989 г. были получены аутоантитела против oxLDL, распознающие MDA-лизин или 4-гидроксинафтал-лизин (HNE-Lys) в атеросклеротических сосудах кроликов с дефицитом рецепторов LDL [147]. Однако никакие технические усовершенствования не позволили выделить oxLDL из крови пациентов. Кроме того, применение антиоксидантов не предотвращало развитие атеросклеротического ремоделирования сосудов. В том же году были опубликованы данные о наличии в крови пациентов с атеросклерозом десиалилированных LDL [148], а затем было установлено, что сродство аутоанти-LDL к десиалилированным LDL было значительно выше по сравнению с MDA-LDL [149]. На основании экспериментов, проведенных в конце 1980-х годов были сформированы представления о последовательности событий, обуславливающих атерогенность липопроотеидов [150, 151]. Согласно этим представлениям, первым и критически важным этапом на пути атерогенеза сосудов является десиалирование LDL (удаление терминальной сиаловой кислоты (Sia) из гликанов ApoB-100), затем происходит потеря липидов и уменьшение размера частиц, увеличение их электроотрицательного заряда, модификация белковой части, тогда как признаки перекисного окисления липидов (ПОЛ) появляются в последнюю очередь. Следует подчеркнуть, что в этом каскаде реакций окисление LDL является не единственной и не самой важной формой их атерогенной модификации. Повышенная восприимчивость к окислению LDL происходит на более поздних этапах каскада множественных модификаций, но уже не увеличивает атерогенный потенциал LDL. К этому времени множественно модифицированные LDL (mmLDL) уже циркулируют в крови, часть из них накапливается в интимае сосудов, другие постепенно выводятся из циркуляции печенью, что не позволяет выделить oxLDL из крови человека [151].

Sia – производные нейраминовой кислоты, в составе различных гликоконъюгатов они выполняют следующие функции [152]: 1) придание гликоконъюгатам и клеточным мембранам отрицательного заряда и, как следствие, влияние на межклеточное взаимодействие; 2) формирование конформации гликопротеидов; 3) участие в передаче информации в результате присутствия в составе рецепторов; 4) защита гликоконъюгатов и клеток от узнавания и деградации. Кроме того, было установлено, что Sia могут выступать в роли скавенджера АФК, стехиометрически взаимодействуя с пероксидом водорода и гидроксил-радикалом [153, 154].

Основным источником сиалилированных белков считается печень [155], поскольку многие плазменные белки синтезируются и гликозилируются в гепатоцитах. Уровень сиаловых кислот LDL регулирует скорость их захвата клетками [156]. Существуют экзо- и эндосиалидазы (КФ 3.2.1.129), первые включают в себя три группы ферментов, осуществляющих отщепление или перенос сиаловой кислоты: гидролитические сиалидазы (КФ 3.2.1.18), транссиалидазы и ангидросиалидазы (внутримолекулярные транссиалидазы, КФ 4.2.2.15) [157–163]. Сиалидазы млекопитающих являются экзосиалидазами и принадлежат к семейству GH33. Не обнаружено сиалидаз млекопитающих с транссиалидазной или ангидросиалидазной активностью. Сиалидазы млекопитающих классифицируются на основе их субклеточной и тканевой локализации: сиалидазы Neu1 (локализованы преимущественно в лизосомах), Neu2 (цитозоль), Neu3 (плазматические мембраны) и Neu4 (лизосомы, митохондрии и эндоплазматический ретикулум). Важно отметить, что Neu1 может перемещаться в плазматическую мембрану при различных вариантах стимуляции клеток [163]. Neu2 и Neu4 также обнаружены на поверхности клеток. Сиалидазы клеточной поверхности действуют как

структурные и функциональные модуляторы различных внеклеточных растворимых и связанных с мембраной молекул в различных типах клеток. В 2000-х годах было установлено, что АФК усиливают десиамирование гликокаликса [164]. ЭГ – это богатый гликопротеинами и протеогликанами слой, покрывающий люминальную поверхность эндотелия. Он играет важную роль в поддержании сосудистого гомеостаза и защите различных функций органов. Потеря ЭГ происходит в процессе старения, а восстановление ЭГ может облегчить симптомы возрастных заболеваний [165].

Практически любые экстремальные воздействия на организм и воспалительные процессы сопровождаются повышением уровня как общей, так и свободной Sia в крови и тканях. Десиамирование LDL вносит лишь дополнительный вклад в общий пул сиаловых кислот плазмы крови [166]. Повышенная концентрация Sia в плазме и сыворотке положительно коррелирует с наличием ССЗ, диабета и развитием злокачественных опухолей [167]. Однако регуляция сиалидазной активности остается практически неизученной, как и связанная с этим проблема инициализирующего влияния сиалидазной активности на процессы атерогенеза. В частности, ферменты, ответственные за десиамирование LDL, до сих пор не выявлены [168]. Сиалидазы, которые являются экзогликозидазами, расщепляют α -гликозидные связи Sia/Neu5Ac. Транссиалидазы простейших могут переносить Sia с одного сиалогалактозида на другой посредством обратного сиалилирования CMP (Cytidine Monophosphate) [169]. Кроме того, к процессу десиалирования LDL могут быть причастны вирусные и бактериальные сиалидазы. Наконец, это могут быть белки с неспецифической сиалидазной активностью, такие как Klotho [170].

Удаление сиаловой кислоты из эндотелиального гликокаликса посредством нейраминидазы обуславливает утолщение интимы и накопление oxLDL [171], инициирует воспалительный процесс [172], повышает проницаемость эндотелия [173], ослабляет фосфорилирование eNOS, снижая генерацию NO, и Nrf2-опосредованную антиоксидантную защиту [174]. Снижение уровня Sia на поверхности ЭК, подверженных колебательному потоку (oscillatory flow), связано с повышенной экспрессией NEU1. Лизосомальная NEU1 регулирует уровень цитозольной сиаловой кислоты путем рециркуляции сиалокофьюгатов [175], тогда как в плазматической мембране NEU1 инициирует воспалительные процессы посредством десиалирования поверхностных молекул [176, 177]. Экспрессия NEU1 чувствительна к напряжению сдвига (shear stress) и определяет участки потенциального атерогенеза, развитие которого (или наоборот, предотвращение развития) опосредовано Nrf2-зависимой регуляцией редокс-состояния эндотелия [174].

Роль других факторов (биохимических и физико-химических) в экспрессии NEU1 и развитии атеросклероза, равно как и спектр других биомаркеров, чувствительных к напряжению сдвига и иным стимулам, характер взаимодействия различных стимулов с точки зрения атерогенеза является актуальной проблемой сегодняшнего дня. Однако при всех сложностях и проблемах меньше всего вопросов вызывает тот факт, что атеросклероз тесно связан с дисфункцией ЭК интимы, где формируются неоинтимальные бляшки. Но и здесь не все однозначно, т.к. микрососуды адвентиции крупных кровеносных сосудов (*vasa vasorum*, VV) также участвуют в патогенезе атеросклероза. VV служат сосудистой нишей для резидентных стволовых клеток (vascular-resident stem cells, VSC), в числе которых мультипотентные перициты и эндотелиальные прогениторы. VV действуют не только как кровеносная сеть, но и как резервуар стволовых клеток для доставки VSC в интиму, где они могут дифференцироваться в ЭК, но могут и в ГМК сосудов, и в фибробласты, способствуя атеросклеротическому ремоделированию [178]. Молекулы и частицы, вызывающие воспаление, проникают в стенку артерии из ее просвета и VV. Накопление лейкоцитов в интиме и пролиферация ГМК приводят к утолщению сосудистой стенки и гипоксии, что дополнительно стимулирует неоангиогенез VV. Воспалительная среда повреждает хрупкую микрососудистую систему бляшек, что приводит к внутривенечным кровоизлияниям, нестабильности бляшек и в конечном итоге к сердечно-сосудистым осложнениям [179]. Различают структурные и функциональные ас-

пекты атеросклероза. Для структурного ремоделирования необходимы гемопоэтические стволовые клетки, известные как CD34-позитивные клетки. В то же время недостаточное восстановление эндотелия, связанное с нехваткой CD34-позитивных клеток, способствует функциональному, но не структурному атеросклерозу. Следовательно, отсутствие структурного атеросклероза не всегда отражает благоприятное состояние эндотелия [180]. Структурное поражение сосудов характеризуется сложным взаимодействием между различными типами клеток, включая макрофаги, ЭК и ГМК (рис. 1). Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в возникновении и прогрессировании атеросклероза и может включать в себя совокупность различных неадаптивных динамических изменений биологии этих клеток, называемых “эндотелиальным перепрограммированием”.

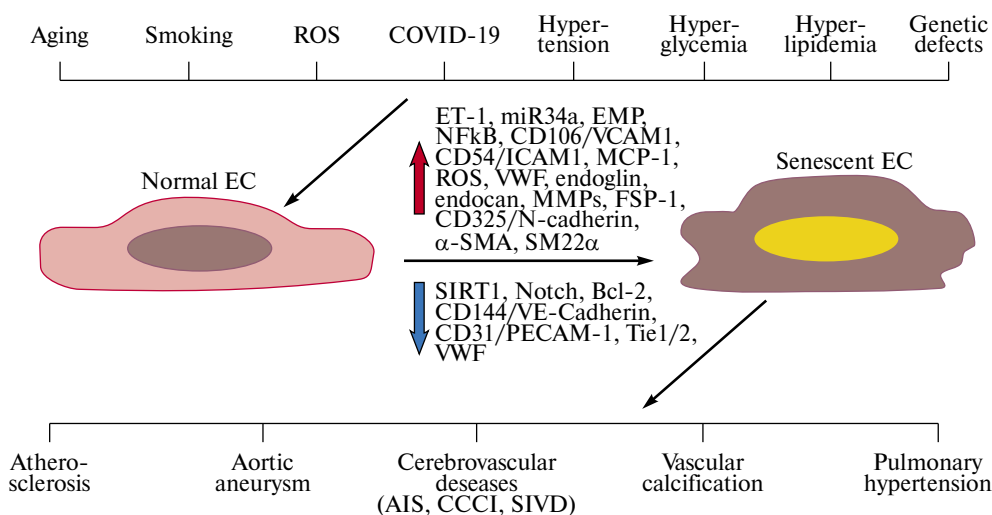


Рис. 1. Холестерин и избыток генерации АФК – ключевые факторы атерогенеза. Усилителем процесса является десилирование ЛПНП и ЭК нейраминидазой 1 (NEU1). Прикрепление моноцитов к эндотелию облегчается экспрессией VCAM-1 и селектинами. Окисление и другие модификации ЛПНП вызывают секрецию MCP-1 (макрофагально-хемотаксический белок-1). В артериальной интиме моноциты созревают в макрофаги. Макрофаги экспрессируют рецепторы-сквенджеры, такие как SRA и CD36, которые облегчают поглощение модифицированных ЛПНП и превращение в пенные макрофаги, которые богаты эфирами холестерина и свободными жирными кислотами. Моноциты/макрофаги размножаются в присутствии MCP-1 и макрофагального колониестимулирующего фактора (MCSF). После антигенспецифической активации Т-клетки проникают в интиму, секретируя интерферон-γ, который посылает сигналы, помогающие усилить воспалительную реакцию и поддерживать ее. Макрофаги выделяют MMPs (матриксные металлопротеиназы), которые способствуют расщеплению коллагена, позволяя клеткам мигрировать в пределах бляшки. Накопление и агрегация oxLDL и инфильтрация макрофагов вызывают преобразование липидного пула в некротическое ядро.

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Цереброваскулярные заболевания (CVD) являются второй по распространенности причиной когнитивных нарушений и деменции у пожилых людей. CVD проявляются множеством клинических проявлений в зависимости от морфофункциональной локализации патологии. Клиницистами основной акцент был сделан на двигательные, речевые и зрительные нарушения, поэтому сосудистый фактор снижения когнитивных функций является в значительной степени недооцененным с точки зрения возможных последст-

вий. Заболевания крупных сосудов головного мозга (Large Vessel Disease, LVD) связаны с атеросклерозом, межартериальной эмболией, внутрисердечной эмболией и инсультом крупных сосудов, приводящим к существенной функциональной инвалидизации. Заболевания мелких сосудов головного мозга (Small Vessel Disease, SVD) играют решающую роль в развитии инсульта, кровоизлияний в мозг, снижения когнитивных функций у пожилых пациентов [181]. Дисфункция ГЭБ является характерной особенностью как ишемического, так и геморрагического инсульта. Мелкие сосуды играют ключевую роль в процессе ауторегуляции мозга. На капиллярном уровне растворенные вещества диффундируют через внеклеточные пространства и попадают в кровь через транспортные системы ЭК и перицитов [182, 183]. Среди острых неврологических расстройств, связанных с повреждением эндотелия сосудов головного мозга, помимо инсульта наиболее известны эпилепсия, травматические поражения головного и спинного мозга [184, 185].

Различают два типа недостаточности мозгового кровообращения: быстроразвивающуюся (краткосрочную, острую), например, острый ишемический инсульт (Acute Ischemic Stroke, AIS) или транзиторную ишемическую атаку (Transient Ischemic Attack, TIA), и хроническую например, хроническую недостаточность мозгового кровообращения (Chronic Cerebral Circulatory Insufficiency, CCCI). Первый тип хорошо известен, а второй пока не привлек достаточного внимания. CCCI – это не самостоятельное заболевание, а состояние длительной недостаточности мозгового кровотока с разнообразной этиологией, которое считается связанным либо с возникновением, либо с рецидивом ишемического инсульта, сосудистыми когнитивными нарушениями и развитием сосудистой деменции [186]. CCCI относится к состоянию сниженного мозгового кровотока (Cerebral Blood Flow, CBF) ниже физиологически необходимого объема, что приводит к дисфункциям головного мозга, и это состояние должно продолжаться не менее двух месяцев. CCCI может быть вторичным по отношению к различным этиологиям, с преобладанием атеросклероза [187]. Клинические исследования показали, что симптомы CCCI, такие как головокружение и головная боль, на самом деле обратимы после улучшения мозгового кровообращения. Напротив, стойкое снижение CBF, если его не корректировать, может вызвать AIS, TIA, когнитивные нарушения или даже деменцию [186]. Поврежденные ЭК могут вызвать стойкое нарушение регуляции кровотока, в результате чего развивается подкорковая ишемическая сосудистая деменция (Subcortical Ischemic Vascular Disease, SIVD) [188]. Это состояние охватывает подтип сосудистых когнитивных нарушений, характеризующийся наличием обширных очагов гиперинтенсивности белого вещества (White Matter Hyperintensities, WMH) при визуализации головного мозга [189, 190]. Патогенез SIVD обусловлен стенозом и окклюзией мелких сосудов головного мозга с последующей ишемией белого вещества и лакунными инфарктами в подкорковых структурах. Большинство факторов риска SVD можно рассматривать как факторы риска SIVD и когнитивных нарушений. Гипертония является одним из наиболее известных факторов риска CVD и CIVD, хотя гипотония может быть еще более опасным фактором [191, 192]. Так или иначе, снижение регионарного кровотока является решающим фактором развития SIVD [193] – необратимого состояния, характеризующегося прогрессирующим снижением когнитивного статуса, ухудшением памяти, затруднением речи и снижением социальных способностей. Цереброваскулярная дисфункция, связанная с когнитивными нарушениями, является неотъемлемым признаком SIVD; также выявлены бляшки бета-амилоида (A β) и гиперфосфорилированные тау-белки [194]. Ранние повреждения ГЭБ не могут быть визуализированы инструментальными методами анализа у живого человека с ранними признаками SIVD, хотя определенные успехи достигнуты [188, 195]. Последние достижения в области нейровизуализации позволяют диагностировать САА без патологоанатомического исследования. Современные критерии, основанные на визуализации, имеют высокую диагностическую эффективность у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием, но более ограничены в других клинических контекстах, таких как пациенты с когнитивными нарушениями или бессимптомные пациенты [12].

В большинстве случаев практической медицины доказательства получают в результате генетического и биохимического анализа и, как правило, при патологоанатомических исследованиях. Одним из наиболее известных биохимических маркеров нарушения целостности ГЭБ является коэффициент альбумина (Q_{alb} – отношение уровня альбумина в спинномозговой жидкости (СМЖ; cerebrospinal fluid, CSF) к уровню альбумина в сыворотке крови [196, 197]. Однако точность этого маркера невысока, поскольку на уровень альбумина в СМЖ могут влиять разные факторы. Например, экстравазированный альбумин поглощается макрофагами, микроглией и астроцитами; альбумин протеолитически расщепляется во время заболевания; на поступление экстравазированного альбумина в желудочковую СМЖ влияет место повреждения ГЭБ [196]. Плотные контакты между церебральными ЭК играют важную роль в функции ГЭБ, в регуляции плотных контактов также принимает участие микроРНК [198]. В качестве потенциальных биомаркеров AD были предложены нейротрофический фактор головного мозга (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) и циркулирующие метаболиты аргинина [199, 200]. Исследования доказывают, что сосудистые факторы риска связаны с различными формами деменции и что большинство форм деменции можно рассматривать как развитие сосудистых заболеваний [10]. Так, в результате недавнего исследования проведено биохимическое и иммунологическое профилирование лиц пожилого возраста (60–78 лет) с AIS, CCCI, преддиабетом или впервые выявленным сахарным диабетом II типа (DM), а также SIVD [201]. Наибольшее количество значимых отклонений от условно здоровых доноров (Healthy Donors, HD) того же возраста зарегистрировано в группе SIVD – 20, из них 12 специфических и 6 неспецифических, но с максимальными количественными отличиями от группы контроля (Healthy Donors, HD). Неспецифические отклонения касались оценки когнитивного статуса по международным тестам MOCA и MMSE, снижения уровня альбумина и активности ADAMTS13, повышения уровня VWF (фактора Виллебранда). Среди специфических – снижение не только уровня физической активности и социальных отношений, но и количества потребляемого алкоголя; в биохимическом блоке показателей – снижение уровня глюкозы, холестерина, липопротеидов высокой плотности (HDL) и ионов железа в сыворотке крови; в иммунологическом блоке – повышение уровня эффекторных В-лимфоцитов и плазмбластов, что свидетельствует о развитии гуморальной составляющей аутоиммунного ответа [201].

Учитывая значительные изменения иммунологических показателей (главным образом динамика провоспалительных Th17-подобных клеток, участвующих в аутоиммунных реакциях) и эндотелиальных CD-маркеров (CD144 и CD34), репарация сосудов нарушена в наибольшей степени в группе DM, что свидетельствует об активной фазе воспалительного повреждения сосудов. У пациентов с AIS выявлено 12 значимых отклонений от контроля, в том числе 3 специфичных для этой группы: это высокие показатели NEFA, а также маркеры CD31 и CD147. CD147 – многофункциональный гликопротеин, экспрессированный в том числе на ЭК, который индуцирует выработку матриксных металлопротеиназ (MMP) [202]. Повышенное внимание к нему было обусловлено пандемией COVID-19 и той ролью, которую он играет в распространении вируса [203].

Наименьшее количество отклонений зарегистрировано в группе CCCI, что дополнительно свидетельствует об отсутствии четких диагностических признаков, растянутой во времени подромальной фазе заболевания, либо о состоянии ремиссии. Следует отметить, что в этой группе не отмечено статистически значимого повышения уровня мочевой кислоты, в отличие от трех других групп (с максимальным повышением этого показателя в группе DM). Микрососудистое повреждение представляется максимальным в группе SIVD, учитывая динамику биохимических показателей VWF и ADAMTS13 [201]. С учетом комплекса показателей у больных SIVD предполагается интенсивное развитие процесса ремоделирования микрососудов на фоне хронического воспаления, аутоиммунной реакции гуморального типа (вариант васкулита) и снижения анаболической функции печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время вопрос стоит не столько об участии ЭК в патогенезе этих и многих других заболеваний, сколько о доле участия эндотелия в их развитии, первичном или вторичном характере нарушений функции эндотелия, морфофункциональном статусе ЭК, его зависимости от генетических и эпигенетических факторов [11]. Без преувеличения можно сказать, что эндотелий является не только посредником между подвижными жидкими тканями – кровью и лимфой – и паренхимой органов, но и своего рода посредником между здоровым и больным состоянием организма, между молодостью и старостью. Мы рассмотрели лишь некоторые аспекты этой многоплановой проблемы, что позволяет в общих чертах представить схему причинно-следственных связей, обуславливающих развитие СЗ (рис. 2). Возраст как таковой является одним из факторов старения сосудов. Множество факторов, связанных с наследственностью, образом жизни, характером питания, частотой и интенсивностью инфекционных заболеваний обуславливают повреждение ЭК и раннее старение сосудов, что приводит ко вторичным заболеваниям, ускоренному старению организма и нарушению когнитивных функций.

В связи с этим одна из основных проблем диагностики лиц пожилого возраста (и не только пожилого) – поиск маркеров эндотелиального генеза с высокими метрологическими характеристиками (чувствительность, специфичность, прогностическая значимость и др.), позволяющими осуществлять стратификацию пациентов по риску развития когнитивных нарушений. С этим тесно связана вторая проблема – замедление процессов старения и обеспечение социальной активности. Помимо разработки фармакологических препаратов, большое внимание уделяется нутрицевтикам, функциональному питанию, а также физической активности [204–206]. Физическая активность за-

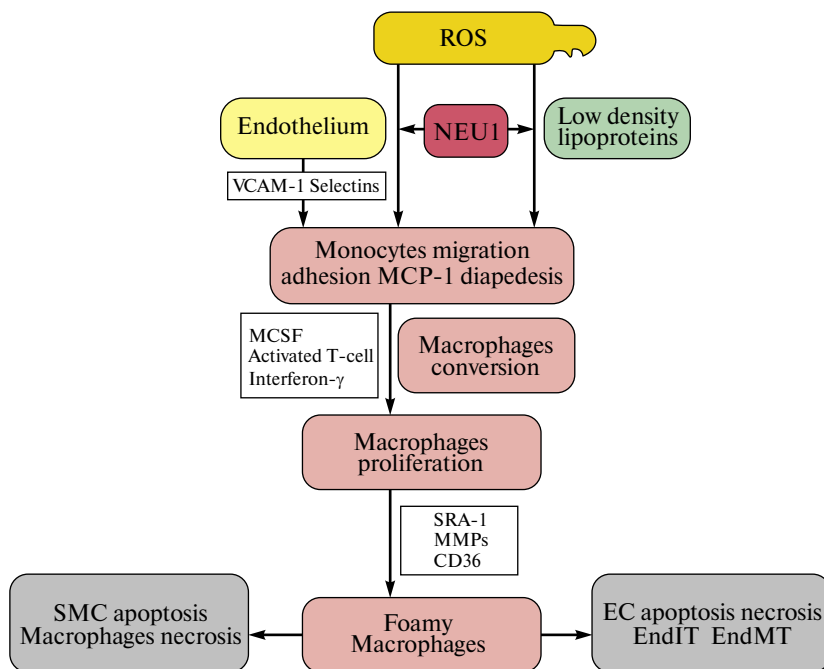


Рис. 2. Схема причинно-следственных связей, обуславливающих развитие сосудистых заболеваний, ускоренное старение организма и нарушение когнитивных функций.

медляет процесс старения сосудов за счет повышения напряжения сдвига (shear stress), стимуляции высвобождения эндотелием циркулирующих факторов роста и экзеркинов из скелетных мышц и других органов. Способность к адаптации сосудов к физическим нагрузкам остается высокой в любом возрасте, причем как у здоровых лиц, так и у пациентов с СЗ [207]. Однако эффективность физических упражнений зачастую недостаточна из-за отсутствия адекватных биомаркеров, подходящих для мониторинга сосудистых эффектов различных методов тренировок [14]. Прогресс в области аналитической биохимии и инструментов молекулярной биологии позволяет оценивать новые потенциальные ЭК-специфичные биомаркеры для прогнозирования и диагностики ЭД [10]. Значительные ассоциации между показателями ЭД (например, дилатацией, опосредованной кровотоком в плечевой артерии; Flow-Mediated Dilation, FMD), и увеличением количества EMP, повышенными уровнями гликопротеина эндоглина (CD105) и протеогликана эндокана, а также сниженными уровнями иризина (гормоноподобный пептид, вырабатываемый мышцами при физической нагрузке) наблюдались у людей с одним или несколькими традиционными факторами риска. Однако ни один из них еще не вошел в клиническую практику [208]. Среди новых циркулирующих биомаркеров, связанных с эндотелием, – хемокины, эпигенетические и метаболомные биомаркеры [209]. Существующие достижения не решают проблему стратификации пациентов и факторов риска нейродегенеративных заболеваний на ранних стадиях их развития. Даже на более поздних стадиях актуальна разработка более дешевых, доступных и малоинвазивных методов диагностики.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы (Н.В.Г.), сбор и обработка данных литературы (Н.В.Г., П.И.П. А.Д.Н., Д.А.Б., Е.А.П.), написание и редактирование манускрипта (Н.В.Г., П.В.А.).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Российского научного фонда, проект №22-15-00155. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Dolgyras P, Anyfanti P, Lazaridis A, Gavriilaki E, Koletsos N, Triantafyllou A, Barbara N, Mastrogianis K, Yiannaki E, Papakonstantinou A, Galanapoulou V, Douma S, Gkaliagkousi E* (2024) Endothelial dysfunction and complement activation are independently associated with disease duration in patients with systemic vasculitis. *Microvasc Res* 154: 104692. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2024.104692>
2. *Khaddaj Mallat R, Mathew John C, Kendrick DJ, Braun AP* (2017) The vascular endothelium: A regulator of arterial tone and interface for the immune system. *Crit Rev Clin Lab Sci* 54: 458–470. <https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1394267>

3. *Goncharov NV, Nadeev AD, Jenkins RO, Avdonin PV* (2017) Markers and Biomarkers of Endothelium: When Something Is Rotten in the State. *Oxid Med Cell Longev* 2017: 9759735. <https://doi.org/10.1155/2017/9759735>
4. *Di Pietro N, Baldassarre MPA, Cichelli A, Pandolfi A, Formoso G, Pipino C* (2020) Role of Polyphenols and Carotenoids in Endothelial Dysfunction: An Overview from Classic to Innovative Biomarkers. *Oxid Med Cell Longev* 2020: 1–19. <https://doi.org/10.1155/2020/6381380>
5. *Carge MJ, Liberati DM, Diebel LN* (2021) A biomimetic shock model on the effect of endothelial aging on vascular barrier properties. *J Trauma Acute Care Surg* 91: 849–855. <https://doi.org/10.1097/TA.00000000000003207>
6. *Zhang J, Li C, Zhang Y, Wu J, Huang Z* (2023) Therapeutic potential of nitric oxide in vascular aging due to the promotion of angiogenesis. *Chem Biol Drug Des* 102: 395–407. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12428>
8. *Kobayashi R, Sakazaki M, Nagai Y, Okamoto T, Hashimoto Y, Sato K, Seki S, Hata U, Esaki K, Tanigawa R, Mitsuoka A, Funaki A, Niki Y, Hashiguchi T, Negoro H* (2024) Habitual isomaltulose intake reduces arterial stiffness associated with postprandial hyperglycemia in middle-aged and elderly people: A randomized controlled trial. *Heart Vessels* 39: 123–134. <https://doi.org/10.1007/s00380-023-02316-y>
9. *Shields KL, Jarrett CL, Bisconti AV, Park SH, Craig JC, Broxterman RM, Richardson RS* (2023) Preserved endothelium-independent vascular function with aging in men and women: evidence from the peripheral and cerebral vasculature. *J Appl Physiol* 135: 559–571. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00571.2022>
10. *Bruno F, Abondio P, Bruno R, Ceraudo L, Paparazzo E, Citrigno L, Luiselli D, Bruni AC, Passarino G, Colao R, Maletta R, Montesanto A* (2023) Alzheimer's disease as a viral disease: Revisiting the infectious hypothesis. *Ageing Res Rev* 91: 102068. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102068>
11. *Goncharov NV, Popova PI, Golovkin AS, Zalutskaya NM, Palchikova EI, Zanin KV, Avdonin PV* (2020) Vascular endothelial dysfunction is a pathogenetic factor in the development of neurodegenerative diseases and cognitive impairment. *VM Bekhterev Rev Psychiatr Med Psychol* 11–26. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-3-11-26>
12. *Davidson CG, Woodford SJ, Mathur S, Valle DB, Foster D, Kioutchoukova I, Mahmood A, Lucke-Wold B* (2023) Investigation into the vascular contributors to dementia and the associated treatments. *Explor Neurosci* 224–237. <https://doi.org/10.37349/en.2023.00023>
13. *Raposo N, Périole C, Planton M* (2024) In-vivo diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: An updated review. *Curr Opin Neurol* 37: 19–25. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001236>
14. *Vara D, Pula G* (2014) Reactive oxygen species: physiological roles in the regulation of vascular cells. *Curr Mol Med* 14: 1103–1125. <https://doi.org/10.2174/1566524014666140603114010>
15. *Ткачук В, Тюрин-Кузьмин П, Белоусов В, Воротников А* (2012) Пероксид водорода как новый вторичный посредник. *Биол мемб* 29: 21–37. [Ткачук В, Тюрин-Кузьмин П, Белоусов В, Воротников А (2012) Hydrogen Peroxide as a New Second Messenger. *Biol Membr* 29: 21–37. (In Russ)].
16. *Chen Q, Wang Q, Zhu J, Xiao Q, Zhang L* (2018) Reactive oxygen species: Key regulators in vascular health and diseases. *Br J Pharmacol* 175: 1279–1292. <https://doi.org/10.1111/bph.13828>
17. *Надеев АД, Зинченко ВП, Авдонин ПВ, Гончаров НВ* (2014) Токсические и сигнальные эффекты активных форм кислорода. *Токсикол вестн* 22–27 [Nadeev A, Zinchenko V, Avdonin P, Goncharov N (2014) Toxic and signal properties of active forms of oxygen. *Toksikol Vest.* (In Russ)].
18. *Goncharov NV, Avdonin PV, Nadeev AD, Zharkikh IL, Jenkins RO* (2015) Reactive oxygen species in pathogenesis of atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 21: 1134–1146. <https://doi.org/10.2174/1381612820666141014142557>
19. *Martin-Ventura JL, Madrigal-Matute J, Martinez-Pinna R, Ramos-Mozo P, Blanco-Colio LM, Moreno JA, Tarín C, Burillo E, Fernandez-Garcia CE, Egido J, Meilhac O, Michel J-B* (2012) Erythrocytes, leukocytes and platelets as a source of oxidative stress in chronic vascular diseases: Detoxifying mechanisms and potential therapeutic options. *Thromb Haemost* 108: 435–442. <https://doi.org/10.1160/TH12-04-0248>
20. *Knock GA* (2019) NADPH oxidase in the vasculature: Expression, regulation and signalling pathways; role in normal cardiovascular physiology and its dysregulation in hypertension. *Free Radic Biol Med* 145: 385–427. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.029>
21. *Vieceli Dalla Sega F, Zambonin L, Fiorentini D, Rizzo B, Caliceti C, Landi L, Hrelia S, Prata C* (2014) Specific aquaporins facilitate Nox-produced hydrogen peroxide transport through plasma membrane in leukaemia cells. *Biochim Biophys Acta* 1843: 806–814. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.01.011>

22. Miller EW, Dickinson BC, Chang CJ (2010) Aquaporin-3 mediates hydrogen peroxide uptake to regulate downstream intracellular signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 15681–15686.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1005776107>
23. Shappell SB, Toman C, Anderson DC, Taylor AA, Entman ML, Smith CW (1990) Mac-1 (CD11b/CD18) mediates adherence-dependent hydrogen peroxide production by human and canine neutrophils. *J Immunol Baltim Md* 150 144: 2702–2711.
24. Jones DP (2008) Radical-free biology of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 295: C849–C868.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00283.2008>
25. Murdoch CE, Alom-Ruiz SP, Wang M, Zhang M, Walker S, Yu B, Brewer A, Shah AM (2011) Role of endothelial Nox2 NADPH oxidase in angiotensin II-induced hypertension and vasomotor dysfunction. *Basic Res Cardiol* 106: 527–538.
<https://doi.org/10.1007/s00395-011-0179-7>
26. Holland JA, Meyer JW, Chang MM, O'Donnell RW, Johnson DK, Ziegler LM (1998) Thrombin stimulated reactive oxygen species production in cultured human endothelial cells. *Endothelium* 6: 113–121.
<https://doi.org/10.3109/10623329809072198>
27. Ray R, Murdoch CE, Wang M, Santos CX, Zhang M, Alom-Ruiz S, Anilkumar N, Ouattara A, Cave AC, Walker SJ, Grieve DJ, Charles RL, Eaton P, Brewer AC, Shah AM (2011) Endothelial Nox4 NADPH oxidase enhances vasodilatation and reduces blood pressure in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31: 1368–1376.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.219238>
28. Tobolska A, Jabłońska AE, Suwińska A, Wawrzyniak UE, Wróblewski W, Wezynfeld NE (2024) The effect of histidine, histamine, and imidazole on electrochemical properties of Cu(II) complexes of Aβ peptides containing His-2 and His-3 motifs. *Dalton Trans Camb Engl* 2003 53: 15359–15371.
<https://doi.org/10.1039/d4dt01354a>
29. Avdonin PV, Rybakova EYu, Avdonin PP, Trufanov SK, Mironova GYu, Tsitrina AA, Goncharov NV (2019) VAS2870 Inhibits Histamine-Induced Calcium Signaling and vWF Secretion in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Cells* 8: 196.
<https://doi.org/10.3390/cells8020196>
30. Zharkich IL, Nadeev AD, Tsitrin EB, Goncharov NV, Avdonin PV (2016) Suppression of Histamine-Induced Relaxation of Rat Aorta and Calcium Signaling in Endothelial Cells by Two-Pore Channel Blocker trans-NED19 and Hydrogen Peroxide. *Izv Akad Nauk Ser Biol* 430–438.
31. Lange S, Heger J, Euler G, Wartenberg M, Piper HM, Sauer H (2009) Platelet-derived growth factor BB stimulates vasculogenesis of embryonic stem cell-derived endothelial cells by calcium-mediated generation of reactive oxygen species. *Cardiovasc Res* 81: 159–168.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvn258>
32. Thannickal VJ, Hassoun PM, White AC, Fanburg BL (1993) Enhanced rate of H₂O₂ release from bovine pulmonary artery endothelial cells induced by TGF-β1. *Am J Physiol* 265: L622–L626.
<https://doi.org/10.1152/ajplung.1993.265.6.L622>
33. Matsubara T, Ziff M (1986) Increased superoxide anion release from human endothelial cells in response to cytokines. *J Immunol Baltim Md* 137: 3295–3298
34. Knopp T, Jung R, Wild J, Bochenek ML, Efentakis P, Lehmann A, Bieler T, Garlapati V, Richter C, Molitor M, Perius K, Finger S, Lagrange J, Ghasemi I, Zifkos K, Kommos KS, Masri J, Reißig S, Randriamboavonjy V, Wunderlich T, Hövelmeyer N, Weber ANR, Mufazalov IA, Bosmann M, Bechmann I, Fleming I, Oelze M, Daiber A, Münzel T, Schäfer K, Wenzel P, Waisman A, Karbach S (2024) Myeloid cell-derived interleukin-6 induces vascular dysfunction and vascular and systemic inflammation. *Eur Heart J Open* 4: oead046.
<https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeae046>
35. Reddy SS, Chauhan P, Maurya P, Saini D, Yadav PP, Barthwal MK (2016) Coagulin-L ameliorates TLR4 induced oxidative damage and immune response by regulating mitochondria and NOX-derived ROS. *Toxicol Appl Pharmacol* 309: 87–100.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.08.022>
36. Yan S, Sheak JR, Walker BR, Jernigan NL, Resta TC (2023) Contribution of Mitochondrial Reactive Oxygen Species to Chronic Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension. *Antioxid Basel Switz* 12: 2060.
<https://doi.org/10.3390/antiox12122060>
37. Giorgi C, Agnoletto C, Baldini C, Bononi A, Bonora M, Marchi S, Missiroli S, Patergnani S, Poletti F, Rimessi A, Zavan B, Pinton P (2010) Redox control of protein kinase C: cell- and disease-specific aspects. *Antioxid Redox Signal* 13: 1051–1085.
<https://doi.org/10.1089/ars.2009.2825>
38. Tabet F, Schiffrin EL, Callera GE, He Y, Yao G, Ostman A, Kappert K, Tonks NK, Touyz RM (2008) Redox-sensitive signaling by angiotensin II involves oxidative inactivation and blunted phosphorylation of protein tyrosine phosphatase SHP-2 in vascular smooth muscle cells from SHR. *Circ Res* 103: 149–158.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.178608>

39. Förstermann U, Xia N, Li H (2017) Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ Res* 120: 713–735.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309326>
40. Singer M, Young PJ, Laffey JG, Asfar P, Taccone FS, Skrifvars MB, Meyhoff CS, Radermacher P (2021) Dangers of hyperoxia. *Crit Care* 25: 440.
<https://doi.org/10.1186/s13054-021-03815-y>
41. Smith KA, Schumacker PT (2019) Sensors and signals: The role of reactive oxygen species in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Physiol* 597: 1033–1043.
<https://doi.org/10.1113/JP275852>
42. Abdulmahdi W, Patel D, Rabadi MM, Azar T, Jules E, Lipphardt M, Hashemiyouon R, Ratliff BB (2017) HMGB1 redox during sepsis. *Redox Biol* 13: 600–607.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.08.001>
43. Hou Y, Wang XF, Lang ZQ, Jin YC, Fu JR, Xu XM, Sun ST, Xin X, Zhang LS (2018) Adiponectin is protective against endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis of endothelial cells in sepsis. *Braz J Med Biol Res* 51: e7747.
<https://doi.org/10.1590/1414-431X20187747>
44. Lee Y-J, Kang I-J, Bünger R, Kang Y-H (2004) Enhanced survival effect of pyruvate correlates MAPK and NF-kappaB activation in hydrogen peroxide-treated human endothelial cells. *J Appl Physiol* (1985) 96: 793–801.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00797.2003>
45. Xie C-L, Hu L-Q, Pan Y-B, Qian Y-N (2015) Propofol attenuation of hydrogen peroxide-induced injury in human umbilical vein endothelial cells involves aldose reductase. *Pharm* 70: 103–109.
46. Liu R, Liu H, Ha Y, Tilton RG, Zhang W (2014) Oxidative stress induces endothelial cell senescence via downregulation of Sirt6. *Biomed Res Int* 2014: 902842.
<https://doi.org/10.1155/2014/902842>
47. Smedlund K, Bah M, Vazquez G (2012) On the role of endothelial TRPC3 channels in endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 10: 265–274.
<https://doi.org/10.2174/187152512802651051>
48. Sun L, Yau H-Y, Wong W-Y, Li RA, Huang Y, Yao X (2012) Role of TRPM2 in H(2)O(2)-induced cell apoptosis in endothelial cells. *PLoS One* 7: e43186.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043186>
49. Sumoza-Toledo A, Penner R (2011) TRPM2: A multifunctional ion channel for calcium signalling. *J Physiol* 589: 1515–1525.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.201855>
50. Yamamoto S, Shimizu S (2016) Targeting TRPM2 in ROS-Coupled Diseases. *Pharm Basel Switz* 9: 57. <https://doi.org/10.3390/ph9030057>
51. Avdonin PV, Nadeev AD, Tsitrin EB, Tsitrina AA, Avdonin PP, Mironova GYu, Zharkikh IL, Goncharov NV (2017) Involvement of two-pore channels in hydrogen peroxide-induced increase in the level of calcium ions in the cytoplasm of human umbilical vein endothelial cells. *Dokl Biochem Biophys* 474: 209–212.
<https://doi.org/10.1134/S1607672917030152>
52. Trufanov SK, Rybakova EYu, Avdonin PP, Tsitrina AA, Zharkikh IL, Goncharov NV, Jenkins RO, Avdonin PV (2019) The Role of Two-Pore Channels in Norepinephrine-Induced [Ca²⁺]_i Rise in Rat Aortic Smooth Muscle Cells and Aorta Contraction. *Cells* 8: 1144.
<https://doi.org/10.3390/cells8101144>
53. Neumann P, Gertzberg N, Vaughan E, Weisbrot J, Woodburn R, Lambert W, Johnson A (2006) Peroxynitrite mediates TNF-alpha-induced endothelial barrier dysfunction and nitration of actin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 290: L674–L684.
<https://doi.org/10.1152/ajplung.00391.2005>
54. Liu G, Vogel SM, Gao X, Javaid K, Hu G, Danilov SM, Malik AB, Minshall RD (2011) Src phosphorylation of endothelial cell surface intercellular adhesion molecule-1 mediates neutrophil adhesion and contributes to the mechanism of lung inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31: 1342–1350.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.222208>
55. Pattillo CB, Pardue S, Shen X, Fang K, Langston W, Jourdain D, Kavanagh TJ, Patel RP, Kevil CG (2010) ICAM-1 cytoplasmic tail regulates endothelial glutathione synthesis through a NOX4/PI3-kinase-dependent pathway. *Free Radic Biol Med* 49: 1119–1128.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.030>
56. Kudryavtsev IV, Garmyuk VV, Nadeev AD, Goncharov NV (2014) Hydrogen peroxide modulates expression of surface antigens by human umbilical vein endothelial cells in vitro. *Biochem Mosc Suppl Ser Membr Cell Biol* 8: 97–102.
<https://doi.org/10.1134/S1990747813050103>

57. Терехина ИЛ, Надеев АД, Кожевникова ЛМ, Гончаров НВ, Авдонин ПВ (2012) 5HT1B- и 5HT2B-рецепторы вызывают увеличение концентрации ионов кальция в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов. Патогенез 10: 70–72 [Terexina IL, Nadeev AD, Kozhevnikova LM, Goncharov NV, Avdonin PV (2012) 5HT1B and 5HT2B receptors cause an increase in the concentration of calcium ions in the endothelial cells of blood vessels. Patogenez. (In Russ)].
58. Profirovic J, Strekalova E, Urao N, Krbanjevic A, Andreeva AV, Varadarajan S, Fukui T, Hen R, Ushio-Fukai M, Voyno-Yasenetskaya TA (2013) A novel regulator of angiogenesis in endothelial cells: 5-hydroxytryptamine 4 receptor. Angiogenesis 16: 15–28.
<https://doi.org/10.1007/s10456-012-9296-7>
59. Yang L, Froio RM, Sciuto E, Dvorak AM, Alon R, Luscinskas FW (2005) ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-alpha-activated vascular endothelium under flow. Blood 106: 584–592.
<https://doi.org/10.1182/blood-2004-12-4942>
60. Войтенко НГ, Гарнюк ВВ, Прокофьева ДС, Гончаров НВ (2015) О новом скрининговом биомаркере для оценки состояния здоровья персонала предприятия по уничтожению химического оружия. Мед труда пром экол 2015: 38–42.
61. Irani K (2000) Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival: A review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling. Circ Res 87: 179–183.
<https://doi.org/10.1161/01.res.87.3.179>
62. Kang H, Yu H, Fan J, Cao G (2021) Rotigotine protects against oxidized low-density lipoprotein(ox-LDL)-induced damages in human umbilical vein endothelial cells(HUVECs). Bioengineered 12: 10568–10579.
<https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2000224>
63. Zhang L, Li Q, Chen Y, Zhu Q (2021) LncRNA OIP5-AS1 accelerates ox-LDL-treated HUVECs injury by NF-κB pathway via miR-30c-5p. Clin Hemorheol Microcirc 78: 449–460.
<https://doi.org/10.3233/CH-211130>
64. Yazdanpanah B, Wiegmann K, Tchikov V, Krut O, Pongratz C, Schramm M, Kleinridders A, Wunderlich T, Kashkar H, Utermöhlen O, Brünig JC, Schütze S, Krönke M (2009) Riboflavin kinase couples TNF receptor 1 to NADPH oxidase. Nature 460: 1159–1163.
<https://doi.org/10.1038/nature08206>
65. Block K, Eid A, Griendling KK, Lee D-Y, Wittrant Y, Gorin Y (2008) Nox4 NAD(P)H oxidase mediates Src-dependent tyrosine phosphorylation of PDK-1 in response to angiotensin II: Role in mesangial cell hypertrophy and fibronectin expression. J Biol Chem 283: 24061–24076.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M803964200>
66. Ushio-Fukai M, Alexander RW, Akers M, Yin Q, Fujio Y, Walsh K, Griendling KK (1999) Reactive oxygen species mediate the activation of Akt/protein kinase B by angiotensin II in vascular smooth muscle cells. J Biol Chem 274: 22699–22704.
<https://doi.org/10.1074/jbc.274.32.22699>
67. Zhong X, Wang K, Wang Y, Wang L, Wang S, Huang W, Jia Z, Dai S-S, Huang Z (2024) Angiotensin II directly bind P2X7 receptor to induce myocardial ferroptosis and remodeling by activating human antigen R. Redox Biol 72: 103154.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103154>
68. Patterson CE, Lum H (2001) Update on pulmonary edema: The role and regulation of endothelial barrier function. Endothelium 8: 75–105.
<https://doi.org/10.3109/10623320109165319>
69. Carrim N, Arthur JF, Hamilton JR, Gardiner EE, Andrews RK, Moran N, Berndt MC, Metharom P (2015) Thrombin-induced reactive oxygen species generation in platelets: A novel role for protease-activated receptor 4 and GPIIb. Redox Biol 6: 640–647.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.10.009>
70. Fang X-L, Shu G, Yu J-J, Wang L-N, Yang J, Zeng Q-J, Cheng X, Zhang Z-Q, Wang S-B, Gao P, Zhu X-T, Xi Q-Y, Zhang Y-L, Jiang Q-Y (2013) The anorexigenic effect of serotonin is mediated by the generation of NADPH oxidase-dependent ROS. PloS One 8: e53142.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053142>
71. Lee SL, Wang WW, Fanburg BL (1998) Superoxide as an intermediate signal for serotonin-induced mitogenesis. Free Radic Biol Med 24: 855–858.
[https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(97\)00359-6](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(97)00359-6)
72. Liu Y, Fanburg BL (2006) Serotonin-induced growth of pulmonary artery smooth muscle requires activation of phosphatidylinositol 3-kinase/serine-threonine protein kinase B/mammalian target of rapamycin/p70 ribosomal S6 kinase 1. Am J Respir Cell Mol Biol 34: 182–191.
<https://doi.org/10.1165/rncmb.2005-0163OC>

73. Rybakova EYu, Avdonin PP, Trufanov SK, Goncharov NV, Avdonin PV (2023) Synergistic Interaction of 5-HT1B and 5-HT2B Receptors in Cytoplasmic Ca²⁺ Regulation in Human Umbilical Vein Endothelial Cells: Possible Involvement in Pathologies. *Int J Mol Sci* 24: 13833. <https://doi.org/10.3390/ijms241813833>
74. Avdonin PV, Nadeev AD, Mironova GYu, Zharkikh IL, Avdonin PP, Goncharov NV (2019) Enhancement by Hydrogen Peroxide of Calcium Signals in Endothelial Cells Induced by 5-HT1B and 5-HT2B Receptor Agonists. *Oxid Med Cell Longev* 2019: 1–8. <https://doi.org/10.1155/2019/1701478>
75. Alves JV, da Costa RM, Awata WMC, Bruder-Nascimento A, Singh S, Tostes RC, Bruder-Nascimento T (2024) NADPH oxidase 4-derived hydrogen peroxide counterbalances testosterone-induced endothelial dysfunction and migration. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 327: E1–E12. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00365.2023>
76. Yu Y, Su F-F, Xu C (2024) Maximakinin reversed H2O2 induced oxidative damage in rat cardiac H9c2 cells through AMPK/Akt and AMPK/ERK1/2 signaling pathways. *Biomed Pharmacother* 174: 116489. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116489>
77. Eller-Borges R, Rodrigues EG, Teodoro ACS, Moraes MS, Arruda DC, Paschoalin T, Curcio MF, da Costa PE, Do Nascimento IR, Calixto LA, Stern A, Monteiro HP, Batista WL (2023) Bradykinin promotes murine melanoma cell migration and invasion through endogenous production of superoxide and nitric oxide. *Nitric Oxide Biol Chem* 132: 15–26. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2023.01.006>
78. Deng W, Baki L, Baumgarten CM (2010) Endothelin signalling regulates volume-sensitive Cl⁻ current via NADPH oxidase and mitochondrial reactive oxygen species. *Cardiovasc Res* 88: 93–100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq125>
79. Sensi SL, Yin HZ, Weiss JH (1999) Glutamate triggers preferential Zn²⁺ flux through Ca²⁺ permeable AMPA channels and consequent ROS production. *Neuroreport* 10: 1723–1727. <https://doi.org/10.1097/00001756-199906030-00018>
80. Carriedo SG, Sensi SL, Yin HZ, Weiss JH (2000) AMPA exposures induce mitochondrial Ca²⁺ overload and ROS generation in spinal motor neurons in vitro. *J Neurosci* 20: 240–250. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-01-00240.2000>
81. Gasiorowska A, Wydrych M, Drapich P, Zadrozny M, Steczkowska M, Niewiadomski W, Niewiadomska G (2021) The Biology and Pathobiology of Glutamatergic, Cholinergic, and Dopaminergic Signaling in the Aging Brain. *Front Aging Neurosci* 13: 654931. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.654931>
82. Yao Z, Tong J, Tan X, Li C, Shao Z, Kim WC, vanden Hoek TL, Becker LB, Head CA, Schumacker PT (1999) Role of reactive oxygen species in acetylcholine-induced preconditioning in cardiomyocytes. *Am J Physiol* 277: H2504–H2509. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1999.277.6.H2504>
83. Wu X, Tian Y, Wang H, Chen H, Hou H, Hu Q (2024) Dual Regulation of Nicotine on NLRP3 Inflammasome in Macrophages with the Involvement of Lysosomal Destabilization, ROS and $\alpha 7$ nAChR. *Inflammation*. <https://doi.org/10.1007/s10753-024-02036-z>
84. Safronova VG, Vulfus CA, Shelukhina IV, Mal'tseva VN, Berezhnov AV, Fedotova EI, Miftahova RG, Kryukova EV, Grinevich AA, Tsetlin VI (2016) Nicotinic receptor involvement in regulation of functions of mouse neutrophils from inflammatory site. *Immunobiology* 221: 761–772. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2016.01.016>
85. Novikova IN, Manole A, Zherebtsov EA, Stavtsev DD, Vukolova MN, Dunaev AV, Angelova PR, Abramov AY (2020) Adrenaline induces calcium signal in astrocytes and vasoconstriction via activation of monoamine oxidase. *Free Radic Biol Med* 159: 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.011>
86. May JM, de Haën C (1979) Insulin-stimulated intracellular hydrogen peroxide production in rat epididymal fat cells. *J Biol Chem* 254: 2214–2220.
87. Ceolotto G, Bevilacqua M, Papparella I, Baritono E, Franco L, Corvaja C, Mazzoni M, Semplicini A, Avogaro A (2004) Insulin generates free radicals by an NAD(P)H, phosphatidylinositol 3'-kinase-dependent mechanism in human skin fibroblasts ex vivo. *Diabetes* 53: 1344–1351. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.5.1344>
88. Kang SW (2007) Two axes in platelet-derived growth factor signaling: tyrosine phosphorylation and reactive oxygen species. *Cell Mol Life Sci CMLS* 64: 533–541. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-6437-z>
89. Goldman R, Zor U, Meller R, Moshonov S, Fürstenberger G, Seger R (1997) Activation of MAP kinases, cPLA2 and reactive oxygen species formation by EGF and calcium mobilizing agonists in a human keratinocyte cell line. *Adv Exp Med Biol* 407: 289–293. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1813-0_43

90. *Thannickal VJ, Day RM, Klinz SG, Bastien MC, Larios JM, Fanburg BL* (2000) Ras-dependent and -independent regulation of reactive oxygen species by mitogenic growth factors and TGF-beta1. *FASEB J* 14: 1741–1748.
<https://doi.org/10.1096/fj.99-0878com>
91. *Lo YY, Cruz TF* (1995) Involvement of reactive oxygen species in cytokine and growth factor induction of c-fos expression in chondrocytes. *J Biol Chem* 270: 11727–11730.
<https://doi.org/10.1074/jbc.270.20.11727>
92. *Hennet T, Richter C, Peterhans E* (1993) Tumour necrosis factor-alpha induces superoxide anion generation in mitochondria of L929 cells. *Biochem J* 289 (Pt 2): 587–592.
<https://doi.org/10.1042/bj2890587>
93. *Meier B, Radeke HH, Selle S, Younes M, Sies H, Resch K, Habermehl GG* (1989) Human fibroblasts release reactive oxygen species in response to interleukin-1 or tumour necrosis factor-alpha. *Biochem J* 263: 539–545.
<https://doi.org/10.1042/bj2630539>
94. *De Keulenaer GW, Alexander RW, Ushio-Fukai M, Ishizaka N, Griendling KK* (1998) Tumour necrosis factor alpha activates a p22phox-based NADH oxidase in vascular smooth muscle. *Biochem J* 329(Pt 3): 653–657.
<https://doi.org/10.1042/bj3290653>
95. *Schwabe RF, Brenner DA* (2006) Mechanisms of Liver Injury. I. TNF-alpha-induced liver injury: Role of IKK, JNK, and ROS pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 290: G583–G589.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00422.2005>
96. *Ismail S, Sturrock A, Wu P, Cahill B, Norman K, Huecksteadt T, Sanders K, Kennedy T, Hoidal J* (2009) NOX4 mediates hypoxia-induced proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells: The role of autocrine production of transforming growth factor-beta1 and insulin-like growth factor binding protein-3. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 296: L489–L499.
<https://doi.org/10.1152/ajplung.90488.2008>
97. *Pawate S, Shen Q, Fan F, Bhat NR* (2004) Redox regulation of glial inflammatory response to lipopolysaccharide and interferongamma. *J Neurosci Res* 77: 540–551.
<https://doi.org/10.1002/jnr.20180>
98. *Franceschelli S, Pesce M, Vinciguerra I, Ferrone A, Riccioni G, Patruno A, Grilli A, Felaco M, Speranza L* (2011) Licocalchone-C extracted from *Glycyrrhiza glabra* inhibits lipopolysaccharide-interferon-gamma inflammation by improving antioxidant conditions and regulating inducible nitric oxide synthase expression. *Mol Basel Switz* 16: 5720–5734.
<https://doi.org/10.3390/molecules16075720>
99. *Spulber S, Edoff K, Hong L, Morisawa S, Shirahata S, Ceccatelli S* (2012) Molecular hydrogen reduces LPS-induced neuroinflammation and promotes recovery from sickness behaviour in mice. *PloS One* 7: e42078.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042078>
100. *Muzykantov VR, Sakharov DV, Domogatsky SP, Goncharov NV, Danilov SM* (1987) Directed targeting of immunoerythrocytes provides local protection of endothelial cells from damage by hydrogen peroxide. *Am J Pathol* 128: 276–285. i (2014) The effects of biogenic and abiogenic disulphides on endothelial cells in culture: Comparison of three methods of viability assessment. *Cell Tissue Biol* 8: 389–399.
<https://doi.org/10.1134/s1990519x1405006x>
101. *Song W, Pu J, He B* (2014) Tanshinol protects human umbilical vein endothelial cells against hydrogen peroxide-induced apoptosis. *Mol Med Rep* 10: 2764–2770.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2541>
102. *Kroemer G, Galluzzi L, Vandenabeele P, Abrams J, Alnemri ES, Baehrecke EH, Blagosklonny MV, El-Deiry WS, Golstein P, Green DR, Hengartner M, Knight RA, Kumar S, Lipton SA, Malorni W, Nuñez G, Peter ME, Tschoop J, Yuan J, Piacentini M, Zhivotovsky B, Melino G, Nomenclature Committee on Cell Death 2009* (2009) Classification of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ* 16: 3–11.
<https://doi.org/10.1038/cdd.2008.150>
103. *Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, Alnemri ES, Baehrecke EH, Blagosklonny MV, Dawson TM, Dawson VL, El-Deiry WS, Fulda S, Gottlieb E, Green DR, Hengartner MO, Kepp O, Knight RA, Kumar S, Lipton SA, Lu X, Madeo F, Malorni W, Mehlen P, Nuñez G, Peter ME, Piacentini M, Rubinsztein DC, Shi Y, Simon H-U, Vandenabeele P, White E, Yuan J, Zhivotovsky B, Melino G, Kroemer G* (2012) Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death Differ* 19: 107–120.
<https://doi.org/10.1038/cdd.2011.96>
104. *Mutin M, Dignat-George F, Sampol J* (1997) Immunologic phenotype of cultured endothelial cells: Quantitative analysis of cell surface molecules. *Tissue Antigens* 50: 449–458.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1997.tb02899.x>

105. *Goncharov NV, Popova PI, Avdonin PP, Kudryavtsev IV, Serebryakova MK, Korf EA, Avdonin PV* (2020) Markers of Endothelial Cells in Normal and Pathological Conditions. *Biochem Mosc Suppl Ser Membr Cell Biol* 14: 167–183.
<https://doi.org/10.1134/S1990747819030140>
106. *Goncharov NV, Terpilowski MA, Nadeev AD, Kudryavtsev IV, Serebriakova MK, Zinchenko VP, Avdonin PV* (2018) Cytotoxic Power of Hydrogen Peroxide Effect on Endothelial Cells in vitro. *Biochem Mosc Suppl Ser Membr Cell Biol* 12: 180–188.
<https://doi.org/10.1134/S199074781802006X>
107. *Гончаров НВ, Терпиловский МА, Соболев ВЕ, Корф ЕА, Белинская ДА* (2019) Проблема безопасности применения нутрицевтиков. *Успехи совр биол* 139: 487–499.
<https://doi.org/10.1134/S0042132419050041>
108. *Erusalimsky JD* (2009) Vascular endothelial senescence: From mechanisms to pathophysiology. *J Appl Physiol* (1985) 106: 326–332.
<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.91353.2008>
109. *Kida Y, Goligorsky MS* (2016) Sirtuins, Cell Senescence, and Vascular Aging. *Can J Cardiol* 32: 634–641.
<https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.11.022>
110. *Zhang L, Wu X, Hong L* (2024) Endothelial Reprogramming in Atherosclerosis. *Bioengineering* 11: 325.
<https://doi.org/10.3390/bioengineering11040325>
111. *Chen P-Y, Qin L, Baeyens N, Li G, Afolabi T, Budatha M, Tellides G, Schwartz MA, Simons M* (2015) Endothelial-to-mesenchymal transition drives atherosclerosis progression. *J Clin Invest* 125: 4514–4528.
<https://doi.org/10.1172/JCI82719>
112. *Piera-Velazquez S, Mendoza FA, Jimenez SA* (2016) Endothelial to Mesenchymal Transition (EndoMT) in the Pathogenesis of Human Fibrotic Diseases. *J Clin Med* 5: 45.
<https://doi.org/10.3390/jcm5040045>
113. *Rieder F, Kessler SP, West GA, Bhilocha S, de la Motte C, Sadler TM, Gopalan B, Stylianou E, Fiocchi C* (2011) Inflammation-induced endothelial-to-mesenchymal transition: a novel mechanism of intestinal fibrosis. *Am J Pathol* 179: 2660–2673.
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.07.042>
114. *Patschan D, Schwarze K, Henze E, Patschan S, Müller GA* (2016) Endothelial autophagy and Endothelial-to-Mesenchymal Transition (EndoMT) in eEPC treatment of ischemic AKI. *J Nephrol* 29: 637–644.
<https://doi.org/10.1007/s40620-015-0222-0>
115. *Wang J, Feng Y, Wang Y, Xiang D, Zhang X, Yuan F* (2017) Autophagy regulates Endothelial-Mesenchymal transition by decreasing the phosphorylation level of Smad3. *Biochem Biophys Res Commun* 487: 740–747.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.04.130>
116. *Mendoza FA, Mansoor M, Jimenez SA* (2016) Treatment of Rapidly Progressive Systemic Sclerosis: Current and Futures Perspectives. *Expert Opin Orphan Drugs* 4: 31–47.
<https://doi.org/10.1517/21678707.2016.1114454>
117. *Ubil E, Duan J, Pillai ICL, Rosa-Garrido M, Wu Y, Bargiacchi F, Lu Y, Stanboully S, Huang J, Rojas M, Vondriska TM, Stefani E, Deb A* (2014) Mesenchymal-endothelial transition contributes to cardiac neovascularization. *Nature* 514: 585–590.
<https://doi.org/10.1038/nature13839>
118. *Muller L, Di Benedetto S* (2023) From aging to long COVID: exploring the convergence of immunosenescence, inflammaging, and autoimmunity. *Front Immunol* 14: 1298004.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1298004>
119. *Sorrenti V, Benedetti F, Buriani A, Fortinguerra S, Caudullo G, Davinelli S, Zella D, Scapagnini G* (2022) Immunomodulatory and Antiaging Mechanisms of Resveratrol, Rapamycin, and Metformin: Focus on mTOR and AMPK Signaling Networks. *Pharmaceuticals* 15: 912.
<https://doi.org/10.3390/ph15080912>
120. *Immanuel J, Yun S* (2023) Vascular Inflammatory Diseases and Endothelial Phenotypes. *Cells* 12: 1640.
<https://doi.org/10.3390/cells12121640>
121. *Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson GK, Yan Z* (2002) Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. *Circulation* 105: 1158–1161.
122. *Leeuwenberg JF, Van Damme J, Meager T, Jeunhomme TM, Buurman WA* (1988) Effects of tumor necrosis factor on the interferon-gamma-induced major histocompatibility complex class II antigen expression by human endothelial cells. *Eur J Immunol* 18: 1469–1472.
<https://doi.org/10.1002/eji.1830180925>

123. Bradley JR, Johnson DR, Pober JS (1993) Endothelial activation by hydrogen peroxide. Selective increases of intercellular adhesion molecule-1 and major histocompatibility complex class I. *Am J Pathol* 142: 1598–1609.
124. Mishima K, Watabe T, Saito A, Yoshimatsu Y, Imaizumi N, Masui S, Hirashima M, Morisada T, Oike Y, Araie M, Niwa H, Kubo H, Suda T, Miyazono K (2007) Prox1 induces lymphatic endothelial differentiation via integrin alpha9 and other signaling cascades. *Mol Biol Cell* 18: 1421–1429. <https://doi.org/10.1091/mbc.e06-09-0780>
125. Johnson NC, Dillard ME, Baluk P, McDonald DM, Harvey NL, Frase SL, Oliver G (2008) Lymphatic endothelial cell identity is reversible and its maintenance requires Prox1 activity. *Genes Dev* 22: 3282–3291. <https://doi.org/10.1101/gad.1727208>
126. Andueza A, Kumar S, Kim J, Kang D-W, Mumme HL, Perez JI, Villa-Roel N, Jo H (2020) Endothelial Reprogramming by Disturbed Flow Revealed by Single-Cell RNA and Chromatin Accessibility Study. *Cell Rep* 33: 108491. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108491>
127. Tamargo IA, Baek KI, Kim Y, Park C, Jo H (2023) Flow-induced reprogramming of endothelial cells in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 20: 738–753. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00883-1>
128. Mai J, Virtue A, Shen J, Wang H, Yang X-F (2013) An evolving new paradigm: endothelial cells – conditional innate immune cells. *J Hematol Oncol* 6: 61. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-6-61>
129. Ghibelli L, Nosseri C, Coppola S, Maresca V, Dini L (1995) The increase in H2O2-induced apoptosis by ADP-ribosylation inhibitors is related to cell blebbing. *Exp Cell Res* 221: 470–477. <https://doi.org/10.1006/excr.1995.1398>
130. Yamauchi S, Kawamura K, Okamoto S, Morinaga T, Jiang Y, Shingyoji M, Sekine I, Kubo S, Tada Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K, Tagawa M (2015) Replication-competent adenoviruses with the type 35-derived fiber-knob region achieve reactive oxygen species-dependent cytotoxicity and produce greater toxicity than those with the type 5-derived region in pancreatic carcinoma. *Apoptosis Int J Program Cell Death* 20: 1587–1598. <https://doi.org/10.1007/s10495-015-1171-8>
131. Rengarajan M, Hayer A, Theriot JA (2016) Endothelial Cells Use a Formin-Dependent Phagocytosis-Like Process to Internalize the Bacterium *Listeria monocytogenes*. *PLoS Pathog* 12: e1005603. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005603>
132. Belcher JD, Chen C, Nguyen J, Milbauer L, Abdulla F, Alayash AI, Smith A, Nath KA, Hebbel RP, Vercellotti GM (2014) Heme triggers TLR4 signaling leading to endothelial cell activation and vaso-occlusion in murine sickle cell disease. *Blood* 123: 377–390. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-495887>
133. Kofler S, Nickel T, Weis M (2005) Role of cytokines in cardiovascular diseases: A focus on endothelial responses to inflammation. *Clin Sci Lond Engl* 1979 108: 205–213. <https://doi.org/10.1042/CS20040174>
134. Raucci A, Macri F, Castiglione S, Badi I, Vinci MC, Zuccolo E (2021) MicroRNA-34a: the bad guy in age-related vascular diseases. *Cell Mol Life Sci* 78: 7355–7378. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03979-4>
135. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes De Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray G, Hu F, Inker L, Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton A, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis JR, Catapano AL, Chugh S, Cooper LT, Coresh J, Criqui MH, DeCleene NK, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes FGR, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum NJ, Koroshetz WJ, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Misganaw AT, Mokdad AH, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Oliveira GMM, Otto CM, Owolabi MO, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma MB, Ribeiro ALP, Rigotti NA, Rodgers A, Sable C, Shakil SS, Sliwa K, Stark BA, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh II, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke LJ, Abbasi-Kangevari M, Abdi A, Abedi A, Aboyans V, Abrha WA, Abu-Gharbieh E, Abushouk AI, Acharya D, Adair T, Adebayo OM, Ademi Z, Advani SM, Afshari K, Afshin A, Agarwal G, Agasthi P, Ahmad S, Ahmadi S, Ahmed MB, Aji B, Akalu Y, Akande-Sholabi W,

Aklilu A, Akunna CJ, Alahdab F, Al-Eyadhy A, Alhabib KF, Alif SM, Alipour V, Aljunid SM, Alla F, Almasi-Hashiani A, Almustanyir S, Al-Raddadi RM, Amegah AK, Amini S, Aminorroaya A, Amu H, Amugsi DA, Ancuceanu R, Anderlini D, Andrei T, Andrei CL, Ansari-Moghaddam A, Anteneh ZA, Antonazzo IC, Antony B, Anwer R, Appiah LT, Arabloo J, Ärnlov J, Artanti KD, Ataro Z, Ausloos M, Avila-Burgos L, Awan AT, Awoke MA, Ayele HT, Ayza MA, Azari S, B DB, Baheiraei N, Baig AA, Bakhtiari A, Banach M, Banik PC, Baptista EA, Barboza MA, Barua L, Basu S, Bedi N, Bèjot Y, Bennett DA, Bensenor IM, Berman AE, Bezabih YM, Bhagavathula AS, Bhaskar S, Bhattacharyya K, Bijani A, Bikbov B, Birhanu MM, Boloor A, Brant LC, Brenner H, Briko NI, Butt ZA, Caetano Dos Santos FL, Cahill LE, Cahuana-Hurtado L, Cámara LA, Campos-Nonato IR, Cantu-Brito C, Car J, Carrero JJ, Carvalho F, Castañeda-Orjuela CA, Catalá-López F, Cerin E, Charan J, Chattu VK, Chen S, Chin KL, Choi J-YJ, Chu D-T, Chung S-C, Cirillo M, Coffey S, Conti S, Costa VM, Cundiff DK, Dadras O, Dagnew B, Dai X, Damasceno AAM, Dandona L, Dandona R, Davletov K, De La Cruz-Góngora V, De La Hoz FP, De Neve J-W, Denova-Gutiérrez E, Derbew Molla M, Derseh BT, Desai R, Deuschl G, Dharmaratne SD, Dhimall M, Dhungana RR, Dianatinasab M, Diaz D, Djalalinia S, Dokova K, Douiri A, Duncan BB, Duraes AR, Eagan AW, Ebtehaj S, Eftekhari A, Eftekhazadeh S, Ekholuenetale M, El Nahas N, Elgendy IY, Elhadi M, El-Jaafary SI, Esteghamati S, Etitso AE, Eyawo O, Fadhil I, Faraon EJA, Faris PS, Farwati M, Farzadfar F, Fernandes E, Fernandez Prendes C, Ferrara P, Filip I, Fischer F, Flood D, Fukumoto T, Gad MM, Gaidhane S, Ganji M, Garg J, Gebre AK, Gebregiorgis BG, Gebregzabiher KZ, Gebremeskel GG, Getacher L, Obsa AG, Ghajar A, Ghashghaee A, Ghith N, Giampaoli S, Gillani SA, Gill PS, Gillum RF, Glushkova EV, Gnedovskaya EV, Golechha M, Gonfa KB, Goudarzian AH, Goulart AC, Guadamuz JS, Guha A, Guo Y, Gupta R, Hachinski V, Hafezi-Nejad N, Haile TG, Hamadeh RR, Hamidi S, Hankey GJ, Hargono A, Hartono RK, Hashemian M, Hashi A, Hassan S, Hassen HY, Havmoeller RJ, Hay SI, Hayat K, Heidari G, Herteliu C, Holla R, Hosseini M, Hosseinzadeh M, Hostiuc M, Hostiuc S, Househ M, Huang J, Humayun A, Iavicoli I, Ibeneme CU, Ibitoye SE, Ilesanmi OS, Ilic IM, Ilic MD, Iqbal U, Irvani SSN, Islam SMS, Islam RM, Iso H, Iwagami M, Jain V, Javaheri T, Jayapal SK, Jayaram S, Jayawardena R, Jeemon P, Jha RP, Jonas JB, Jonnagaddala J, Joukar F, Jozwiak JJ, Jürisson M, Kabir A, Kahlon T, Kalani R, Kalhor R, Kamath A, Kamel I, Kandel H, Kandel A, Karch A, Kasa AS, Katoto PDMC, Kayode GA, Khader YS, Khammarina M, Khan MS, Khan MN, Khan M, Khan EA, Khatab K, Kibria GMA, Kim YJ, Kim GR, Kimokoti RW, Kisa S, Kisa A, Kivimäki M, Kolte D, Koolivand A, Korshunov VA, Koulmane Laxminarayana SL, Koyanagi A, Krishan K, Krishnamoorthy V, Kuate Defo B, Kucuk Bicer B, Kulkarni V, Kumar GA, Kumar N, Kurmi OP, Kusuma D, Kwan GF, La Vecchia C, Lacey B, Lallukka T, Lan Q, Lasrado S, Lassi ZS, Lauriola P, Lawrence WR, Laxmaiah A, LeGrand KE, Li M-C, Li B, Li S, Lim SS, Lim L-L, Lin H, Lin Z, Lin R-T, Liu X, Lopez AD, Lorkowski S, Lotufo PA, Lugo A, M NK, Madotto F, Mahmoudi M, Majeed A, Malekzadeh R, Malik AA, Mamun AA, Manafi N, Mansournia MA, Mantovani LG, Martini S, Mathur MR, Mazzaglia G, Mehata S, Mehndiratta MM, Meier T, Menezes RG, Meretoja A, Mestrovic T, Miazgowski B, Miazgowski T, Michalek IM, Miller TR, Mirrakhimov EM, Mirzaei H, Moazen B, Moghadaszadeh M, Mohammad Y, Mohammad DK, Mohammed S, Mohammed MA, Mokhayeri Y, Molokhia M, Montasir AA, Moradi G, Moradzadeh R, Moraga P, Morawska L, Moreno Velásquez I, Morze J, Mubarik S, Muruet W, Musa KI, Nagarajan AJ, Nalini M, Nangia V, Naqvi AA, Narasimha Swamy S, Nascimento BR, Nayak VC, Nazari J, Nazarzadeh M, Negoj RI, Neupane Kandel S, Nguyen HLT, Nixon MR, Norrving B, Noubiap JJ, Nouthe BE, Nowak C, Odukoya OO, Ogbo FA, Olagunju AT, Orru H, Ortiz A, Ostroff SM, Padubidri JR, Palladino R, Pana A, Panda-Jonas S, Parekh U, Park E-C, Parvizi M, Pashazadeh Kan F, Patel UK, Pathak M, Paudel R, Pepito VCF, Perianayagam A, Perico N, Pham HQ, Pilgrim T, Piradov MA, Pishgar F, Podder V, Polibin RV, Pourshams A, Pribadi DRA, Rabiee N, Rabiee M, Radfar A, Rafiei A, Rahim F, Rahimi-Movaghar V, Ur Rahman MH, Rahman MA, Rahmani AM, Rakovac I, Ram P, Ramalingam S, Rana J, Ranasinghe P, Rao SJ, Rathi P, Rawal L, Rawasia WF, Rawassizadeh R, Remuzzi G, Renzaho AMN, Rezapour A, Riahi SM, Roberts-Thomson RL, Roever L, Rohloff P, Romoli M, Roshandel G, Rwegerera GM, Saadatagah S, Saber-Ayad M, Sabour S, Sacco S, Sadeghi M, Saeedi Moghaddam S, Safari S, Sahebkar A, Salehi S, Salimzadeh H, Samaei M, Samy AM, Santos IS, Santric-Milicevic MM, Sarrafzadegan N, Sarveazad A, Sathish T, Sawhney M, Saylan M, Schmidt MI, Schutte AE, Senthilkumaran S, Sepanlou SG, Sha F, Shahabi S, Shahid I, Shaikh MA, Shamali M, Shamsizadeh M, Shawon MSR, Sheikh A, Shigematsu M, Shin M-J, Shin JI, Shiri R, Shiue I, Shuval K, Siabani K, Siddiqi TJ, Silva DAS, Singh JA, Mtech AS, Skryabin VY, Skryabina AA, Soheili A, Spurlock EE, Stockfelt L, Stortecky S, Stranges S, Suliankatchi Abdulkader R, Tadbiri H, Tadesse EG, Tadesse DB, Tajdini M, Tariquijaman M, Teklehaimanot BF, Temsah M-H, Tesema AK, Thakur B, Thankappan KR, Thapar R, Thrift AG, Timalsina B, Tonelli M, Touvier M, Tovani-Palone MR, Tripathi A, Tripathy JP, Truelsen TC, Tsegay GM, Tsegaye GW, Tsilimparis N, Tusa BS, Tyrovolas S, Umapathi KK, Unim B, Unnikrishnan B, Usman MS, Vaduganathan M, Valdez PR, Vasankari TJ, Velazquez DZ, Venketasubramanian N, Vu GT, Vujcic IS, Waheed Y, Wang Y, Wang F, Wei J, Weintraub RG, Weldemariam AH, Westerman R, Winkler AS, Wiysonge CS, Wolfe CDA,

- Wubishet BL, Xu G, Yadollahpour A, Yamagishi K, Yan LL, Yandrapalli S, Yano Y, Yatsuya H, Yeheyis TY, Yeshaw Y, Yilgwan CS, Yonemoto N, Yu C, Yusefzadeh H, Zachariah G, Zaman SB, Zaman MS, Zamanian M, Zand R, Zandifar A, Zarghi A, Zastrozhin MS, Zastrozhina A, Zhang Z-J, Zhang Y, Zhang W, Zhong C, Zou Z, Zuniga YMH, Murray CJL, Fuster V (2020) Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol* 76: 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
136. Ohlsson L (2010) Dairy products and plasma cholesterol levels. *Food Nutr Res* 54: 5124. <https://doi.org/10.3402/fnr.v54i0.5124>
 137. Forrester JS (2010) Redefining normal low-density lipoprotein cholesterol: A strategy to unseat coronary disease as the nation's leading killer. *J Am Coll Cardiol* 56: 630–636. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.090>
 138. Packard RRS, Libby P (2008) Inflammation in atherosclerosis: From vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 54: 24–38. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.097360>
 139. Miller YI, Choi S-H, Fang L, Tsimikas S (2010) Lipoprotein modification and macrophage uptake: Role of pathologic cholesterol transport in atherogenesis. *Subcell Biochem* 51: 229–251. https://doi.org/10.1007/978-90-481-8622-8_8
 140. Dallinga-Thie GM, Franssen R, Mooij HL, Visser ME, Hassing HC, Peelman F, Kastelein JJP, Péterfy M, Nieuwdorp M (2010) The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited: new players, new insight. *Atherosclerosis* 211: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.027>
 141. Badimón L, Vilahur G, Padró T (2009) Lipoproteins, platelets and atherothrombosis. *Rev Esp Cardiol* 62: 1161–1178. [https://doi.org/10.1016/s1885-5857\(09\)73331-6](https://doi.org/10.1016/s1885-5857(09)73331-6)
 142. Ishigaki Y, Oka Y, Katagiri H (2009) Circulating oxidized LDL: A biomarker and a pathogenic factor. *Curr Opin Lipidol* 20: 363–369. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e32832fa58d>
 143. Twardowski L, Cheng F, Michaelsen J, Winter S, Hofmann U, Schaeffeler E, Müller S, Sonnenberg M, Steuer K, Ott G, Schwab M, Franke UFW, Torzewski M (2015) Enzymatically Modified Low-Density Lipoprotein Is Present in All Stages of Aortic Valve Sclerosis: Implications for Pathogenesis of the Disease. *J Am Heart Assoc* 4: e002156. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002156>
 144. Orekhov AN, Melnichenko AA, Sobenin IA (2014) Approach to Reduction of Blood Atherogenicity. *Oxid Med Cell Longev* 2014: 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/738679>
 145. Sukhorukov VN, Karagodin VP, Orekhov AN (2016) Atherogenic modification of low-density lipoproteins. *Biomed Khim* 62: 391–402. <https://doi.org/10.18097/pbmc20166204391>
 146. Nikifirov NG, Zakiev ER, Elizova NV, Sukhorukov VN, Orekhov AN (2017) Multiple-modified Low-Density Lipoprotein as Atherogenic Factor of Patients'; Blood: Development of Therapeutic Approaches to Reduce Blood Atherogenicity. *Curr Pharm Des* 23: 932–936. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170124112918>
 147. Palinski W, Rosenfeld ME, Ylä-Herttuala S, Gurtner GC, Socher SS, Butler SW, Parthasarathy S, Carew TE, Steinberg D, Witztum JL (1989) Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86: 1372–1376. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.4.1372>
 148. Orekhov AN, Tertov VV, Mukhin DN, Mikhailenko IA (1989) Modification of low density lipoprotein by desialylation causes lipid accumulation in cultured cells: Discovery of desialylated lipoprotein with altered cellular metabolism in the blood of atherosclerotic patients. *Biochem Biophys Res Commun* 162: 206–211. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(89\)91982-7](https://doi.org/10.1016/0006-291x(89)91982-7)
 149. Orekhov AN, Tertov VV, Kabakov AE, Adamova IYu, Pokrovsky SN, Smirnov VN (1991) Autoantibodies against modified low density lipoprotein. Nonlipid factor of blood plasma that stimulates foam cell formation. *Arterioscler Thromb* 11: 316–326. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.11.2.316>
 150. Tertov VV, Kaplan VV, Sobenin IA, Orekhov AN (1998) Low-density lipoprotein modification occurring in human plasma possible mechanism of in vivo lipoprotein desialylation as a primary step of atherogenic modification. *Atherosclerosis* 138: 183–195. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(98\)00023-9](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(98)00023-9)
 151. Orekhov A, Khotina V, Sukhorukov V, Sobenin I (2024) Non-oxidative vs Oxidative Forms of Modified Low-density Lipoprotein: What is More Important in Atherogenesis? *Curr Med Chem* 31: 2309–2313. <https://doi.org/10.2174/0109298673294245240102105814>

152. *Schauer R* (2009) Sialic acids as regulators of molecular and cellular interactions. *Curr Opin Struct Biol* 19: 507–514.
<https://doi.org/10.1016/j.sbi.2009.06.003>
153. *Iijima R, Takahashi H, Namme R, Ikegami S, Yamazaki M* (2004) Novel biological function of sialic acid (N-acetylneuraminic acid) as a hydrogen peroxide scavenger. *FEBS Lett* 561: 163–166.
[https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(04\)00164-4](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(04)00164-4)
154. *Ogasawara Y, Namai T, Yoshino F, Lee M-C, Ishii K* (2007) Sialic acid is an essential moiety of mucin as a hydroxyl radical scavenger. *FEBS Lett* 581: 2473–2477.
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.04.062>
155. *Volkhina IV, Butolin EG* (2022) Clinical and Diagnostic Significance of Sialic Acids Determination in Biological Material. *Biochem Mosc Suppl Ser B Biomed Chem* 16: 165–174.
<https://doi.org/10.1134/S199075082203012X>
156. *Fujioka Y, Taniguchi T, Ishikawa Y, Yokoyama M* (2000) Significance of acidic sugar chains of apolipoprotein B-100 in cellular metabolism of low-density lipoproteins. *J Lab Clin Med* 136: 355–362.
<https://doi.org/10.1067/mlc.2000.110103>
157. *Miyagi T, Wada T, Yamaguchi K, Hata K, Shiozaki K* (2008) Plasma membrane-associated sialidase as a crucial regulator of transmembrane signalling. *J Biochem (Tokyo)* 144: 279–285.
<https://doi.org/10.1093/jb/mvn089>
158. *Buschiazzo A, Alzari PM* (2008) Structural insights into sialic acid enzymology. *Curr Opin Chem Biol* 12: 565–572.
<https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2008.06.017>
159. *Datta AK* (2009) Comparative sequence analysis in the sialyltransferase protein family: Analysis of motifs. *Curr Drug Targets* 10: 483–498.
<https://doi.org/10.2174/138945009788488422>
160. *Juge N, Tailford L, Owen CD* (2016) Sialidases from gut bacteria: A mini-review. *Biochem Soc Trans* 44: 166–175.
<https://doi.org/10.1042/BST20150226>
161. *Neres J, Bryce RA, Douglas KT* (2008) Rational drug design in parasitology: Trans-sialidase as a case study for Chagas disease. *Drug Discov Today* 13: 110–117.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.12.004>
162. *Lipničanová S, Chmelová D, Ondrejovič M, Frečer V, Miertuš S* (2020) Diversity of sialidases found in the human body – A review. *Int J Biol Macromol* 148: 857–868.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.01.123>
163. *Keil JM, Rafn GR, Turan IM, Aljohani MA, Sahebjam-Atabaki R, Sun X-L* (2022) Sialidase Inhibitors with Different Mechanisms. *J Med Chem* 65: 13574–13593.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01258>
164. *Eguchi H, Ikeda Y, Ookawara T, Koyota S, Fujiwara N, Honke K, Wang PG, Taniguchi N, Suzuki K* (2005) Modification of oligosaccharides by reactive oxygen species decreases sialyl lewis x-mediated cell adhesion. *Glycobiology* 15: 1094–1101.
<https://doi.org/10.1093/glycob/cwj003>
165. *Sun L, Wang L, Ye KX, Wang S, Zhang R, Juan Z, Feng L, Min S* (2023) Endothelial Glycocalyx in Aging and Age-related Diseases. *Aging Dis* 14: 1606.
<https://doi.org/10.14336/AD.2023.0131>
166. *Cerne D, Jürgens G, Ledinski G, Kager G, Greilberger J, Lukac-Bajalo J* (2002) Relationship between the sialic acid content of low-density lipoprotein (LDL) and autoantibodies to oxidized LDL in the plasma of healthy subjects and patients with atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med* 40: 15–20.
<https://doi.org/10.1515/CCLM.2002.004>
167. *Cheeseman J, Kuhnle G, Stafford G, Gardner RA, Spencer DI, Osborn HM* (2021) Sialic acid as a potential biomarker for cardiovascular disease, diabetes and cancer. *Biomark Med* 15: 911–928.
<https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0776>
168. *Mezentsev A, Bezsonov E, Kashirskikh D, Baig MS, Eid AH, Orekhov A* (2021) Proatherogenic Sialidases and Desialylated Lipoproteins: 35 Years of Research and Current State from Bench to Bedside. *Biomedicines* 9: 600.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines9060600>
169. *Mehr K, Withers SG* (2016) Mechanisms of the sialidase and trans-sialidase activities of bacterial sialyltransferases from glycosyltransferase family 80. *Glycobiology* 26: 353–359.
<https://doi.org/10.1093/glycob/cwv105>
170. *Kuro-o M* (2009) Klotho and aging. *Biochim Biophys Acta BBA – Gen Subj* 1790: 1049–1058.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.02.005>
171. *Cuniberti LA, Martinez V, Schachter J, Magariños G, Meckert PC, Laguens RP, Levenson J, Werba JP* (2005) Sialic acid as a protective barrier against neointima development. *Atherosclerosis* 181: 225–231.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.01.021>

172. Görög P, Born GV (1982) Increased adhesiveness of granulocytes in rabbit ear-chamber blood vessels perfused with neuraminidase. *Microvasc Res* 23: 380–384.
[https://doi.org/10.1016/s0026-2862\(82\)80010-1](https://doi.org/10.1016/s0026-2862(82)80010-1)
173. Betteridge KB, Arkill KP, Neal CR, Harper SJ, Foster RR, Satchell SC, Bates DO, Salmon AHJ (2017) Sialic acids regulate microvessel permeability, revealed by novel in vivo studies of endothelial glycocalyx structure and function. *J Physiol* 595: 5015–5035.
<https://doi.org/10.1113/JP274167>
174. Psefteli P-M, Kitscha P, Vizcay G, Fleck R, Chapple SJ, Mann GE, Fowler M, Siow RC (2021) Glycocalyx sialic acids regulate Nrf2-mediated signaling by fluid shear stress in human endothelial cells. *Redox Biol* 38: 101816.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101816>
175. Miyagi T, Yamaguchi K (2012) Mammalian sialidases: Physiological and pathological roles in cellular functions. *Glycobiology* 22: 880–896.
<https://doi.org/10.1093/glycob/cws057>
176. Sakarya S, Rifat S, Zhou J, Bannerman DD, Stamatos NM, Cross AS, Goldblum SE (2004) Mobilization of neutrophil sialidase activity desialylates the pulmonary vascular endothelial surface and increases resting neutrophil adhesion to and migration across the endothelium. *Glycobiology* 14: 481–494.
<https://doi.org/10.1093/glycob/cwh065>
177. Amith SR, Jayanth P, Franchuk S, Finlay T, Seyran-tepe V, Beyaert R, Pshezhetsky AV, Szwczuk MR (2010) Neu1 desialylation of sialyl alpha-2,3-linked beta-galactosyl residues of TOLL-like receptor 4 is essential for receptor activation and cellular signaling. *Cell Signal* 22: 314–324.
<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2009.09.038>
178. Kawabe J, Hasebe N (2014) Role of the Vasa Vasorum and Vascular Resident Stem Cells in Atherosclerosis. *Biomed Res Int* 2014: 1–8.
<https://doi.org/10.1155/2014/701571>
179. Sedding DG, Boyle EC, Demandt JAF, Sluimer JC, Dutzmann J, Haverich A, Bauersachs J (2018) Vasa Vasorum Angiogenesis: Key Player in the Initiation and Progression of Atherosclerosis and Potential Target for the Treatment of Cardiovascular Disease. *Front Immunol* 9: 706.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00706>
180. Shimizu Y (2022) Mechanism underlying vascular remodeling in relation to circulating CD34-positive cells among older Japanese men. *Sci Rep* 12: 21823.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-26089-y>
181. Koueik J, Wesley UV, Dempsey RJ (2023) Pathophysiology, cellular and molecular mechanisms of large and small vessel diseases. *Neurochem Int* 164: 105499.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2023.105499>
182. Erdő F, Krajcsi P (2019) Age-Related Functional and Expressional Changes in Efflux Pathways at the Blood-Brain Barrier. *Front Aging Neurosci* 11: 196.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00196>
183. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV (2019) Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev* 99: 21–78.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00050.2017>
184. Khatri R, McKinney AM, Swenson B, Janardhan V (2012) Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology* 79.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182697e70>
185. Lekoubou A, Ssentongo P, Maffie J, Debroy K, Kwon M, Nguyen C, Pelton M, Watt B, Ceasar J, Dinunno N, Satyasi V, Pascal Kengne A, Bonilha L, Chinchilli VM (2023) Associations of small vessel disease and acute symptomatic seizures in ischemic stroke patients. *Epilepsy Behav* 145: 109233.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109233>
186. Zhou D, Meng R, Li S, Ya J, Ding J, Shang S, Ding Y, Ji X (2018) Advances in chronic cerebral circulation insufficiency. *CNS Neurosci Ther* 24: 5–17.
<https://doi.org/10.1111/cns.12780>
187. Safouris A, Hambye A-S, Sculier C, Papageorgiou SG, Vasdekis SN, Gazagnes M-D, Tsigoulis G (2015) Chronic brain hypoperfusion due to multi-vessel extracranial atherosclerotic disease: A potentially reversible cause of cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 43: 23–27.
<https://doi.org/10.3233/JAD-141203>
188. Wang Y, Tu D, Du J, Han X, Sun Y, Xu Q, Zhai G, Zhou Y (2019) Classification of Subcortical Vascular Cognitive Impairment Using Single MRI Sequence and Deep Learning Convolutional Neural Networks. *Front Neurosci* 13: 627.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00627>

189. *Jokinen H* (2006) Cognitive profile of subcortical ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 28–33. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.069120>
190. *Vilar-Bergua A, Riba-Llena I, Nafria C, Bustamante A, Llombart V, Delgado P, Montaner J* (2016) Blood and CSF biomarkers in brain subcortical ischemic vascular disease: Involved pathways and clinical applicability. *J Cereb Blood Flow Metab* 36: 55–71. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.68>
191. *Bataille S, Baralla C, Torro D, Buffat C, Berland Y, Alazia M, Loundou A, Michelet P, Vacher-Coponat H* (2014) Undercorrection of hypernatremia is frequent and associated with mortality. *BMC Nephrol* 15: 37. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-37>
192. *Liamis G, Barkas F, Megapanou E, Christopoulou E, Makri A, Makaritsis K, Ntaios G, Elisaf M, Milionis H* (2019) Hyponatremia in Acute Stroke Patients: Pathophysiology, Clinical Significance, and Management Options. *Eur Neurol* 82: 32–40. <https://doi.org/10.1159/000504475>
193. *Caruso P, Signori R, Moretti R* (2019) Small vessel disease to subcortical dementia: A dynamic model, which interfaces aging, cholinergic dysregulation and the neurovascular unit. *Vasc Health Risk Manag* 15: 259–281. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S190470>
194. *Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, Bennett DA, Schneider JA* (2016) Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: A cross-sectional study. *Lancet Neurol* 15: 934–943. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30029-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30029-1)
195. *Qiu F, Huang Y, Saunders NR, Habgood MD, Dziegielewska KM* (2022) Age dependent contribution of entry via the CSF to the overall brain entry of small and large hydrophilic markers. *Fluids Barriers CNS* 19: 90. <https://doi.org/10.1186/s12987-022-00387-z>
196. *LeVine SM* (2016) Albumin and multiple sclerosis. *BMC Neurol* 16: 47. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0564-9>
197. *Candeloro R, Ferri C, Bellini T, Pugliatti M, Castellazzi M* (2024) Breaking Barriers: Unveiling Sex-Related Differences in Cerebrospinal Fluid Analysis—A Narrative Review. *Biology* 13: 420. <https://doi.org/10.3390/biology13060420>
198. *Toyama K, Spin JM, Mogi M, Tsao PS* (2019) Therapeutic perspective on vascular cognitive impairment. *Pharmacol Res* 146: 104266. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104266>
199. *Shen R, Ardianto C, Celia C, Sidharta VM, Sasmita PK, Satriotomo I, Turana Y* (2023) Brain-derived neurotrophic factor interplay with oxidative stress: Neuropathology approach in potential biomarker of Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol* 17: e20230012. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-dn-2023-0012>
200. *Zinellu A, Tommasi S, Sedda S, Mangoni AA* (2023) Circulating arginine metabolites in Alzheimer's disease and vascular dementia: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 92: 102139. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102139>
201. *Goncharov NV, Popova PI, Kudryavtsev IV, Golovkin AS, Savitskaya IV, Avdonin PP, Korf EA, Voitenko NG, Belinskaia DA, Serebryakova MK, Matveeva NV, Gerlakh NO, Anikievich NE, Gubatenko MA, Dobrylko IA, Trulioff AS, Aquino AD, Jenkins RO, Avdonin PV* (2024) Immunological Profile and Markers of Endothelial Dysfunction in Elderly Patients with Cognitive Impairments. *Int J Mol Sci* 25: 1888. <https://doi.org/10.3390/ijms25031888>
202. *Asgari R, Vaisi-Raygani A, Aleagha MSE, Mohammadi P, Bakhtiari M, Arghiani N* (2023) CD147 and MMPs as key factors in physiological and pathological processes. *Biomed Pharmacother* 157: 113983. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113983>
203. *Nisa A, Kumar R, Ramasamy S, Kolloli A, Olejnik J, Jalloh S, Gummuluru S, Subbian S, Bushkin Y* (2024) Modulations of Homeostatic ACE2, CD147, GRP78 Pathways Correlate with Vascular and Endothelial Performance Markers during Pulmonary SARS-CoV-2 Infection. *Cells* 13: 432. <https://doi.org/10.3390/cells13050432>
204. *Cunnane SC, Swerdlow RH, Inzitari M, Olaso-Gonzalez G, Viña J* (2022) Multimodal strategy to rescue the brain in mild cognitive impairment: Ketogenic oral nutrition supplementation with B vitamins and aerobic exercise. *Eur J Clin Invest* 52: e13806. <https://doi.org/10.1111/eci.13806>
205. *Guzman-Martinez L, Calfio C, Farias GA, Vilches C, Prieto R, Maccioni RB* (2021) New Frontiers in the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 82: S51–S63. <https://doi.org/10.3233/JAD-201059>

206. Voss MW, Sutterer M, Weng TB, Burzynska AZ, Fanning J, Salerno E, Gothe NP, Ehlers DK, McAuley E, Kramer AF (2019) Nutritional supplementation boosts aerobic exercise effects on functional brain systems. *J Appl Physiol* 126: 77–87.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00917.2017>
207. Königstein K, Dipla K, Zafeiridis A (2023) Training the Vessels: Molecular and Clinical Effects of Exercise on Vascular Health—A Narrative Review. *Cells* 12: 2544.
<https://doi.org/10.3390/cells12212544>
208. Benincasa G, Coscioni E, Napoli C (2022) Cardiovascular risk factors and molecular routes underlying endothelial dysfunction: Novel opportunities for primary prevention. *Biochem Pharmacol* 202: 115108.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115108>
209. Baldassarre MPA, Pipino C, Pandolfi A, Consoli A, Di Pietro N, Formoso G (2021) Old and New Biomarkers Associated with Endothelial Dysfunction in Chronic Hyperglycemia. *Oxid Med Cell Longev* 2021: 7887426.
<https://doi.org/10.1155/2021/7887426>

Endothelium, Aging and Vascular Diseases

**N. V. Goncharov^{a, b, *}, P. I. Popova^c, A. D. Nadeev^d, D. A. Belinskaia^b, E. A. Korfb[†]
and P. V. Avdonin^e**

^a*Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology,
Leningradsky Region, Russia*

^b*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences,
St. Petersburg, Russia*

^c*City Polyclinic No. 112, St. Petersburg, Russia*

^d*Institute of Cell Biophysics of the Russian Academy of Sciences Pushchino, Russia*

^e*Koltsov Institute of Development Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

^{*}*E-mail: ngoncharov@gmail.com*

Aging of the organism is inextricably linked with endothelial dysfunction and the development of vascular diseases. However, age *per se* is only one of the factors of vascular aging. Reactive oxygen species (ROS) play an important role in the mechanisms of aging and death of endothelial cells (EC). Senescence of EC can be associated with endothelial reprogramming, when cells acquire an immunological phenotype or are transformed into myofibroblasts (endothelial-immune or endothelial-mesenchymal transition, respectively). Atherosclerosis is perhaps the most well-known vascular pathology that initiates other diseases. Atherosclerosis is one of the most well-known vascular diseases, which initiates other, more severe diseases. The mechanisms of atherosclerosis development are associated not only with an increased level of "bad" cholesterol, but also with the desialylation of lipoproteins and the simultaneous desialylation of EC. Many factors related to heredity, lifestyle, frequency and intensity of infectious diseases cause damage to the EC and early aging of blood vessels, which leads to secondary vascular diseases, accelerated aging of the body, cognitive impairment and the development of neurodegenerative diseases. The review highlights some of these processes, their chronological and functional relationships.

Keywords: blood vessels, endothelium, endothelial dysfunction, nitric oxide, aging, immunosenescence, atherosclerosis, neurodegenerative diseases