

Емельянчик Е. Ю.<sup>1</sup>, Вольф Н. Г.<sup>2</sup>, Ваземиллер О. А.<sup>1</sup>, Салмина А. Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, Красноярск

<sup>2</sup>КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Красноярск

## **ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА**

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, врожденные пороки сердца, эндотелиальная дисфункция, фактор роста эндотелия сосудов, бляббинг лимфоцитов периферической крови.

Ссылка для цитирования: Емельянчик Е. Ю., Вольф Н. Г., Ваземиллер О. А., Салмина А. Б. *Функциональное состояние эндотелия у больных легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Кардиология. 2017;57(8):40–46.*

### **РЕЗЮМЕ**

В статье представлено исследование активности пузырения клеточной мембраны в местах ее отслойки от белков цитоскелета (бляббинг) содержания молекул адгезии тромбоцитов к эндотелию и сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) у больных легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), ассоциированной с врожденными пороками сердца (ВПС). Исследование показало, что гипоксия и гемодинамические факторы являются инициаторами бляббинга мембран лимфоцитов периферической крови, активность которого нарастает одновременно с тяжестью заболевания. Аберрантные взаимодействия лейкоцитов и эндотелиоцитов приводят к нарушению атромбогенной функции, гиперкоагуляции и риску тромбозов. Выявлена гиперэкспрессия СЭФР, направленная на восстановление эндотелиоцитов, наиболее выраженная при цианотичных пороках. Высказано предположение о том, что потенцирующее влияние апоптоза и пролиферации эндотелиоцитов является ключевым фактором необратимости ЛАГ при ВПС.

Emel'yanchik E. Yu.<sup>1</sup>, Vol'f N. G.<sup>2</sup>, Vesemiller O. A.<sup>1</sup>, Salmina A. B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Vojno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

<sup>2</sup>Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternity and Childhood Protection, Krasnoyarsk, Russia

## **FUNCTIONAL STATE OF VASCULAR ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH CONGENITAL HEART DISEASES**

Keywords: pulmonary arterial hypertension; congenital heart disease; endothelial dysfunction; vascular endothelial growth factor; membrane blebbing; peripheral blood lymphocytes; soluble platelet/endothelial cell adhesion molecule 1; hypoxia; apoptosis.

For citation: Emel'yanchik E. Yu., Vol'f N. G., Vesemiller O. A., Salmina A. B. *Functional State of Vascular Endothelium in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Congenital Heart Diseases. Kardiologiya. 2017;57(8):40–46.*

### **SUMMARY**

In this article, we present results of the study of blebbing activity of membranes of peripheral blood lymphocytes, concentrations of soluble platelet/endothelial cell adhesion molecule 1, and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart diseases. The research has shown that hypoxia and hemodynamic factors are the initiators of blebbing of membrane of peripheral blood lymphocytes. The activity of blebbing increases in parallel with the severity of the disease. Aberrant leukocyte-endothelial interactions lead to the breach of athrombogenic endothelium function, hypercoagulation and risk of thrombosis. Revealed overexpression of VEGF, aimed at restoration of endothelial cells, has been most pronounced in cyanotic congenital heart defects. We suggest that the potentiating effect of apoptosis and endothelial cells' proliferation is a key factor of irreversibility of pulmonary arterial hypertension in congenital heart defects.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), ассоциированная с врожденными пороками сердца (ВПС), – клинический синдром, основанный на изменении функционального состояния и гиперплазии эндотелиоцитов,

а также гипертрофии гладкомышечных клеток сосудистой стенки в малом круге кровообращения (МКК) [1]. Клинический синдром ЛАГ является ведущим для большинства пороков сердца, отличается быстро прогресси-

рующим течением и развитием правожелудочковой сердечной недостаточности [2].

Состояние эндотелия служит ключевым фактором в развитии ЛАГ, что определяет устойчивый интерес к функциональным показателям, характеризующим начальные нарушения и прогрессирование патологического процесса.

В условиях физиологического кровообращения клетки эндотелиального слоя регулируют тонус сосудистой стенки, обеспечивают антиагрегантное, антикоагулянтное и противовоспалительное влияние, контролируют рост и пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток медиального слоя сосудов [3].

Исследования процессов ремоделирования сосудов МКК у больных ЛАГ на фоне ВПС установили, что пролиферация гладких мышечных и эндотелиальных клеток является ведущим механизмом увеличения сосудистого сопротивления в русле МКК [4–6]. У пациентов с левыми шунтами на фоне ВПС, т.е. вследствие прекапиллярной ЛАГ, нарушение баланса регуляторных факторов (оксида азота, простаглицлина и брадикинина с одной стороны, эндотелина-1 и ангиотензина II, с другой) и последующее изменение структуры сосудистой стенки происходят в результате увеличения напряжения сдвига эндотелиоцитов под влиянием гемодинамической перегрузки МКК [7–9].

Кроме того, доказано влияние гипоксии на изменения функционального состояния эндотелия, особенно выраженное при цианотичных пороках сердца. Суживание прекапиллярного русла МКК при гипоксии без гиперкапнии является компенсаторной реакцией направления потока крови к альвеолам с высоким содержанием кислорода для увеличения эффективности газообмена благодаря вовлечению лучше вентилируемых участков легких. Данный механизм играет позитивную роль при инфильтративных болезнях легких и становится патологическим при некорректируемых пороках сердца с артериальной гипоксемией, так как гипоксия при этом является перманентным фактором [10].

Результатом хронической гипоксии и ацидоза служит окислительный стресс, одним из вариантов реализации которого, по мнению ряда авторов, является комбинация клеточной пролиферации, дегенерации цитоплазмы и повреждения эндотелиоцитов – апоптоз [11–13].

В первую очередь у больных ЛАГ и ВПС поражаются артерии МКК, вплоть до мелких периферических сосудов. Ряд исследований функционального состояния эндотелия у больных ЛАГ установили увеличение числа циркулирующих эндотелиоцитов, характеризующее активацию апоптоза, особенно выраженную при необратимой ЛАГ [14].

В эксперименте тяжелый ангиопролиферативный процесс был индуцирован сочетанием блокады рецептора

сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) его ингибитором в сочетании с хронической гипоксией [15]. В то же время морфологические исследования выявили, что ремоделирование сосудистой стенки происходит посредством пролиферации и дифференцировки перицитов, фибробластов, мезенхимальных клеток в мышечные, эндотелиальные – в мезенхимальные. Максимальную выраженность патологических изменений в сосудах МКК отражает формирование плексиформных структур, которые представляют собой выросты гиперпролиферирующих в просвет сосуда эндотелиоцитов с формированием окклюзии сосуда. Это позволило авторам обсуждать резистентность клеток к апоптозу [16], а также проводить поиск эффективных антипролиферативных средств, способных модифицировать течение ЛАГ благодаря обратному развитию клеточных изменений [17].

Это подчеркивает важность дальнейшего исследования маркеров дисфункции эндотелия (ДЭ), уровней СЭФР, характеризующего репарацию эндотелия, провоспалительного интерлейкина-1 и растворимых молекул адгезии тромбоцитов к эндотелию у детей с ЛАГ различных функциональных классов (ФК). Причем в качестве чувствительного способа определения активности ДЭ был избран анализ начального этапа апоптоза – образования пузырьков в клеточной мембране лимфоцитов периферической крови (блеббинг), лимфоцитов периферической крови, клеток с коротким периодом жизни, контактирующих непосредственно с эндотелием и посредством продуктов дегенерации клеточных мембран [18]. Блеббинг лимфоцитов крови, который служит проявлением нарушения взаимодействий мембран и цитоскелета, – интегральный показатель их активации, или апоптоза, индуцированного взаимодействием с клетками эндотелия [19].

Цель исследования: изучение роль маркеров ДЭ в повреждении сосудистой стенки у детей с ВПС, определение их диагностической значимости в ходе динамической оценки состояния больных.

### **Материал и методы**

В исследование были включены 49 пациентов с вторичной ЛАГ II–IV ФК в возрасте от 3 до 18 лет. Были сформированы следующие группы: 1-ю составили 22 пациента с ЛАГ II ФК, медиана возраста 12 лет (9,25; 14,75), 12 мальчиков и 10 девочек. Вторую группу составил 31 пациент с ЛАГ III–IV ФК, медиана возраста 9 лет (6,5; 12,5), 19 мальчиков и 12 девочек. Все пациенты с ЛАГ и ВПС получали стандартную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, дезагрегантами, мочегонными препаратами, специфическую терапию (бозентан, силденафил). Контрольную группу составили 20 здоровых детей аналогичного возраста, медиана – 10,5 года (7,75; 12,5), с близким половым составом.

ВПС, послужившие основой формирования ЛАГ у детей 1-й группы, были представлены дефектами межпредсердной перегородки (ДМПП), корригированными в возрасте 5–8 лет (6 больных); дефектами межжелудочковой перегородки (ДМЖП), корригированными в возрасте 4–7 лет (4 больных); ДМЖП с разгрузочной фистулой, с проведенной коррекцией (2 больных); ДМПП, не получившим оперативную коррекцию ввиду отказа родителей (1 пациент); сочетанием ДМЖП и ДМПП, не оперированным (1 пациент); некорригированной недостаточностью трикуспидального клапана (НТК) II степени (1 пациент); сочетанием двойного отхождения магистральных артерий и ДМЖП после двух этапов оперативного лечения в возрасте 5 и 6 лет (1 пациент); единым предсердием и неполной формой атриовентрикулярной коммуникации после оперативной коррекции в возрасте 9 лет (1 пациент); аортолегочным окном после закрытия с формированием разгрузочной фистулы на уровне межпредсердной перегородки (1 пациент) и открытым овальным окном (4 пациента). У пациентов 2-й группы тяжелая легочная гипертензия развилась на фоне следующих пороков сердца: комбинация транспозиции магистральных сосудов (ТМС), ДМЖП, ДМПП, компрессии устья левого бронха аневризмой легочной артерии (1 пациент); общий артериальный ствол – ОАС (3 пациента), из которых у 1 пациента ОАС в сочетании с ДМЖП, а у другого ОАС 2-го типа с агенезией левой ветви легочной артерии, большими аортолегочными коллатеральями и ДМЖП; двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка (ДОМС ПЖ) в сочетании с ДМЖП (2 пациента); сочетание ТМС, единого желудочка, открытого артериального протока (ОАП), открытого овального окна, НТК III степени (1 пациент); атриовентрикулярная коммуникация – АВК (9 пациентов), из них 4 пациента с полной формой АВК, не получивших оперативное лечение, 1 пациент с полной формой АВК и ОАП после оперативной коррекции, 3 пациента с сочетанием АВК и ДМПП или открытого овального окна и 1 пациент с АВК после оперативной коррекции с резидуальным ДМЖП и установкой электрокардиостимулятора; единый желудочек с ДМПП, ОАП и открытым овальным окном, что сопровождалось НТК III степени (3 пациента); у 6 пациентов на фоне ДМЖП, а также сочетания ДМЖП и ДМПП (1 пациент) или открытого овального окна (3 пациента) сформировался классический комплекс Эйзенменгера; с ДМЖП, оперированным в возрасте 1 года, и НТК (1 пациент); сочетание ДМЖП и ОАП, было проведено суживание легочной артерии (1 пациент); с проведенной клапанной реконструкцией овального окна (1 пациент); 1 пациент был включен во 2-ю группу с ЛАГ высокого ФК на фоне сочетания ДМПП и ОАП и 1 ребенок с оперированным ДМПП с формированием разгрузочной фистулы также вошел во 2-ю группу.

В соответствии с перечисленными данными 64,5% больных с тяжелой ЛАГ имели пороки сердца с сочетанием гемодинамической перегрузки сосудов МКК и выраженной артериальной гипоксемией с первых дней жизни.

Критериями включения в исследование были наличие II–IV ФК ЛАГ на фоне корригированных или некорригированных ВПС с перегрузкой артериального русла МКК; согласие пациентов старше 15 лет или законных представителей детей моложе 15 лет на участие в исследовании.

Критериями исключения служили пороки с венозной гиперволемией МКК (стеноз аорты, коарктация аорты, митральный стеноз), отказ от участия в исследовании.

Диагноз «легочная артериальная гипертензия» и ФК ЛАГ устанавливали в соответствии с критериями педиатрической гипертензионной сосудистой болезни легких (2011) [20]. Исследование было одобрено этическим комитетом КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого.

Для исследования маркеров ДЭ брали образцы венозной крови. Лимфоциты периферической крови выделяли по стандартной методике на градиенте плотности фиколл-верографин. Выделенные лимфоциты отмывали раствором Хенкса и исследовали методом фазово-контрастной микроскопии. Подсчитывали:

1. Нормальные клетки (с визуально не измененной плазматической мембраной);
2. Клетки в состоянии начального блеббинга – мелкие везикулы на мембране до  $\frac{1}{3}$  радиуса клетки);
3. Клетки в состоянии терминального блеббинга (крупные пузыри мембраны) – более  $\frac{1}{3}$  радиуса клетки).

Определение СЭФР и растворимой формы CD31 (sPECAM-1/sCD31) проводилось методом иммуноферментного анализа. Показатели коагулографии определяли методом тромбэластографии.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica 6,0. Использовали непараметрические методы статистического анализа. Абсолютные значения показателей представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей; достоверность различий между группами определяли методом Манна–Уитни. Для определения зависимостей между признаками применяли корреляционный анализ Спирмена. Статистическую значимость различий принимали при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Исследование активности блеббинга мононуклеаров периферической крови установило у пациентов с ЛАГ II ФК преобладание клеток с легкой степенью выраженности блеббинга (табл. 1). В группе больных с тяжелой ЛАГ на фоне дуктус-зависимых пороков, характеризующихся ранним формированием выраженной артериальной гипоксемии [21], выявлялось максимальное число лимфоцитов с наиболее выраженным (предшествующим



КОНГРЕСС  
**СЕРДЕЧНАЯ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ  
2017**



---

**МОСКВА** 08-09.12.2017  
МВЦ «Крокус Конгресс Холл». Москва, метро «Мякинино».

**Таблица 1.** Блеббинг лимфоцитов и уровни маркеров ДЭ и воспаления в периферической венозной крови у детей с ЛАГ, ассоциированной с ВПС

Показатель	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=31)	Контрольная группа (n=20)
<b>Степень выраженности блеббинга лимфоцитов</b>			
Нормальные клетки, %	39 (25; 49)**	14 (10; 19)***, ^^^	55 (51,75; 65,5)
Начальный блеббинг, %	43 (31; 50)***	34 (32; 44) **, ^^^	29,5 (27; 37)
Терминальный блеббинг, %	14 (10; 20)***	47 (44; 54)***, ^^^	8 (7; 12,5)
sPЕСАМ-1, нг/мл	101,2 (89,44; 113,49)*	149 (122,07; 156,75)***, ^^	79,19 (65,13; 99,5)
ИЛ-1β, пг/мл	5,3 (0,355; 5,92)*	5,9 (5,2; 6,3)	5,2 (1,07; 6,815)
СЭФР, пг/мл	114,54 (89,94; 254,62)**	848 (640; 1000)***, ^^^	56,38 (37,75; 96,68)

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ВПС – врожденные пороки сердца; sPЕСАМ-1 – soluble platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 (растворимые молекулы адгезии тромбоцитов 1-го типа); ИЛ-1β – интерлейкин-1β; СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста; \* – достоверность различий между значениями показателей обеих групп больных и контрольной группы; ^ – достоверность различий между значениями показателей 1-й и 2-й групп. ^^ – p<0,01; ^^^ – p<0,001. \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001.

распаду клетки) – терминальным блеббингом – с образованием значительного числа микрочастиц, потенциально оказывающих прокоагулянтное, провоспалительное и прямое повреждающее действие на эндотелиоциты [22].

Интенсификация повреждения клеток эндотелия по мере увеличения выраженности заболевания сопровождалась увеличением содержания растворимых молекул адгезии тромбоцитов sPЕСАМ-1/CD31 в 1-й группе – на 127,8% (p<0,05) и на 188% во 2-й группе (p<0,001). В условиях компенсирующей артериальную гипоксемию полицитемии у пациентов с ЛАГ и ВПС существенно возрастает риск развития тромботических осложнений [21], и мы полагаем, что одной из причин этого являются аберрантные взаимодействия лейкоцитов и эндотелия, сопровождающиеся блеббингом мембран клеток. Среди наблюдаемых нами детей у 2 (6,4%) из 2-й группы были документированы бактериальные осложнения на фоне тромбоза артерий: в одном случае – абсцесс мягких тканей поясницы у мальчика 16 лет, во втором случае – «холодный» (молчащий) абсцесс головного мозга у мальчика 12 лет.

Мы не выявили существенных различий в группах по концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-1, что, возможно, связано с меньшим участием провоспалительных агентов в поражении сосудистой стенки у больных данной категории. У всех пациентов с поражением МКК

было выявлено высокое содержание СЭФР: при этом у больных с умеренной ЛАГ – двукратное (p<0,01), тогда как у пациентов с тяжелым течением болезни – в 15 раз превышающее показатели контрольной группы (p<0,001). Учитывая ведущую роль СЭФР в митогенезе и миграции эндотелиальных клеток с целью неоангиогенеза, можно предположить, что данная степень выраженности сдвига показателя является более сильным стимулом, чем активация апоптоза эндотелиоцитов. Это согласуется с гипотезой о резистентности клеток эндотелия к апоптозу и объясняет стремительное развитие болезни с ранним формированием плексиформных изменений, окклюзии и облитерации сосудов [15]. Мы полагаем, что данный феномен в большей степени характерен для ЛАГ у детей с цианотическими пороками (при комбинированном влиянии гемодинамической нагрузки и артериальной гипоксемии на эндотелий) и замыкает порочный круг ухудшения оксигенации крови.

Это подтвердили данные кислородного статуса пациентов: прогрессирование артериальной гипоксемии без клинически значимой гиперкапнии и формирование полицитемии во 2-й группе наблюдаемых (табл. 2).

Клинически значимо повышенные концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов (нестабильных соединений фибрина и фибриногена) и D-димеров

**Таблица 2.** Показатели кислородного статуса и некоторые характеристики атромбогенной функции эндотелия у детей с ЛАГ и ВПС

Показатель	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа
PaO <sub>2</sub> , %	58,3 (52,2; 65)*	36 (32; 46)***, ^^^	69,35 (65,7; 71,7)
PaCO <sub>2</sub> , %	38,2 (35; 42)	35,2 (34; 39)	38,2 (35,5; 39)
Гемоглобин, г/л	128 (121; 136)	151 (137; 197)	120 (118; 129,5)
ПТИ, %	95 (86; 98)	98 (95; 100)	97,5 (96,75; 99)
АЧТВ, с	34 (31; 35,6)	35,8 (32; 42,6)	34 (32,67; 35,5)
РФМК, мг/мл	6 (3; 8)	9,6 (6; 18)**	3,2 (2; 5,5)
D-димер, мг/л	35 (10; 60)**	39 (26; 46,25)***	14,5 (5; 26,5)

ПТИ – протромбиновый индекс; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; РФМК – концентрация растворимых фибрин-мономерных комплексов. \* – достоверность различий между значениями показателей обеих групп больных и контрольной группы; \*\* – p<0,05; \*\*\* – p<0,01; ^ – достоверность различий между значениями показателей 1-й и 2-й групп больных; ^^^ – p<0,001.

Таблица 3. Корреляция между показателями метаболизма, гемодинамики и маркерами ДЭ у больных ЛАГ

Показатель	SaO <sub>2</sub>		СДЛА		Терминальный блеббинг	
	R	p	R	p	R	p
Терминальный блеббинг (n=126)	-0,597	0,02	0,676	0,06	-	-
СЭФР	-0,492	0,000	0,457	0,000	0,563	0,000
sPECAM-1	-0,498	0,000	0,19	0,05	0,393	0,001

СДЛА – среднее давление в легочной артерии; СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста; sPECAM-1 – platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 (растворимые молекулы адгезии тромбоцитов 1-го типа).

(продуктов деградации фибрина) отражают не только измененную атромбогенную функцию эндотелия, но и склонность к гиперкоагуляции и развитию полиорганных осложнений на фоне тромбоза мелких артерий как легочного, так и системного кровообращения.

Изучение корреляций между анализируемыми параметрами показало наиболее сильную достоверную отрицательную связь между активностью апоптоза (по уровню терминального блеббинга лимфоцитов) и насыщением кислородом, а также положительную связь с уровнем среднего давления в легочной артерии, что подтверждает как участие гипоксии и нагрузки давлением в развитии и прогрессировании ДЭ, так и обратное влияние на эти показатели нарушенных функций эндотелия (табл. 3). Это подчеркивает выявленная отрицательная связь средней силы для СЭФР с уровнем насыщения кислородом, а также достоверная позитивная связь данного показателя с основным гемодинамическим критерием ЛАГ.

Важным результатом корреляционного анализа данных стало выявление позитивного статистически значимого взаимоотношения между уровнем СЭФР и высокой степенью активности апоптоза, которое означает взаимное усиление апоптотического и ремоделирующего митогенного влияния на эндотелий сосудистой стенки. Это позволяет предположить, что потенцирующее влияние

повреждения и пролиферации эндотелиоцитов является ключевым фактором необратимости ЛАГ, ассоциированной с ВПС, и, соответственно, наиболее привлекательной мишенью болезнь-модифицирующей терапии.

### Заключение

Развитие легочной артериальной гипертензии на фоне врожденных пороков сердца происходит под влиянием гемодинамических факторов и гипоксии. Основой прогрессирования болезни с формированием необратимого ремоделирования сосудов малого круга кровообращения является повреждение эндотелиальных клеток сосудов, сопровождающееся нарушением их адгезионных и антикоагулянтных свойств, в сочетании с индукцией репаративных процессов на фоне гиперэкспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста. Поиск способов эффективного влияния на механизмы клеточно-молекулярного взаимодействия у пациентов с легочной артериальной гипертензией на фоне врожденных пороков сердца поможет в будущем достичь контроля заболевания.

*Проект реализован при материально-технической поддержке компании Актелион и благодаря гранту Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (программа «УМНИК»).*

#### Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, Красноярск

Емельянчик Е. Ю. – д.м.н., проф. кафедры педиатрии ИПО.

Салмина А. Б. – д.м.н., проф., зав кафедрой биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, проректор по инновационной деятельности.

Ваземиллер О. А. – аспирант кафедры педиатрии ИПО.

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Красноярск

Вольф Н. Г. – детский кардиолог консультативно-диагностической поликлиники.

E-mail: lenacor@mail.ru

#### Information about the author:

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Vojno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Elena Yu. Emelyanchik – MD, professor.

E-mail: lenacor@mail.ru

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Galie N., Manes A., Branzi A. The endothelin system in pulmonary hypertension. *Cardiovascular Research* 2004;61:227–237.
2. Benza R.L., Miller D.P., Gomberg-Maitland M. et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164–172.
3. Aird W.C. Endothelium in health and disease. *Pharmacol Rep* 2008;60 (1):139–143.
4. Amabile N., Guignabert C., Montani D. et al. Cellular microparticles in the pathogenesis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;42 (1):272–279. Doi:10.1183/09031936.00087212.
5. Levy M., Bonnet D., Mauge L. et al. Circulating endothelial cells in refractory pulmonary hypertension in children: markers of treatment efficacy and clinical worsening. *Plos One* 2013;8:6: e65114. Doi:10.1371/journal.pone.006511484.
6. Lopes A.A., Flores P.C., Diaz G.F., Mesquita S.M. F. Congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension in South America (2013 Grover Conference series) *Pulm Circulation* 2014;4 (3) 370–377. DOI: 10.1086/676747.
7. Smadja D.M., Gaussem P., Mauge L. et al. Comparison of endothelial biomarkers according to reversibility of pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2010;31:5:657–662. Doi:10.1007/s00246-010-9674-0.
8. Colvin K.L., Dufva M.J., Delaney R.P. et al. Biomarkers for Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension – A Call to Collaborate. *Front Pediatr* 2014;2:7. Doi: 10.3389/fped.2014.00007 PMID: PMC3910125.
9. Oguz M.M., Oguz A.D., Sanli C. et al. Serum Levels of Soluble ICAM-1 in Children with Pulmonary Artery Hypertension. *Heart Inst J* 2014;41 (2): 159–164. doi: 10.14503/THIJ-12–3012 PMID: PMC4004489.
10. El-Melegy N. T., Mohamed N.A. Angiogenic biomarkers in children with congenital heart disease: possible implications. *Italian J N T Pediatrics* 2010;36 (1):32. DOI: 10.1186/1824-7288-36-32.
11. Egorova A.B., Uspenskaya Yu.A. Damage to the cytoskeleton and cell membranes in apoptosis *Biology Bulletin Reviews* 2001;121 (5):502–510. Russian (Егорова А. Б, Успенская Ю. А. Повреждение цитоскелета и клеточных мембран при апоптозе. *Успехи современной биологии* 2001;121 (5):502–510.)
12. Mansikh V.N. Morphological methods for verifying and quantifying apoptosis. *Bulletin of Siberian Medicine* 2004;3 (1):63–70. Russian (Манских В. Н. Морфологические методы верификации и количественной оценки апоптоза. *Бюллетень сибирской медицины* 2004;3 (1):63–70).
13. Sata M., Sahara T., Walsh K. Vascular Endothelial Cells and Smooth Muscle Cells Differ in Expression of Fas and FasL in Sensitivity to FasL Induced Cell Death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:309–316.
14. Sakao S., Tatsumi K, Voelkel N.F. Reversible or Irreversible Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;43 (6):629–634.
15. Taraseviciene-Stewart L., Kasahara Y, Alger L. et al. Inhibition of the VEGF receptor 2 combined with chronic hypoxia causes cell death-dependent pulmonary endothelial cell proliferation and severe pulmonary hypertension. *FASEB J* 2001;15:427–438.
16. Sakao S., Taraseviciene-Stewart L., Lee J.D. et al. Initial apoptosis is followed by increased proliferation of apoptosis-resistant endothelial cells. *FASEB J* 2005;19:1178–1180.
17. Ghofrani H.A., Barst R.J., Benza R.L. et al. Future perspectives for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:108 – S117.
18. Inzhutova A.I., Larionov A.A., Salmina A.B., Petrova M.M. Molecular and cellular mechanisms of endothelial dysfunction in different pathology (report 1). *The Siberian medical journal* 2010;96 (5):85–88. Russian (Инжутова А. И., Ларионов А. А., Салмина А. Б., Петрова М. М. Молекулярно-клеточные механизмы эндотелиальной дисфункции различного генеза (сообщение 1). *Сибирский медицинский журнал* 2010;96 (5):85–88.
19. Cerro M.J., Abman S., Diaz G. et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ* 2011;1 (2):286–298.
20. Zhang Y., Meng H., Ma R. et al. Circulating microparticles, blood cells, and endothelium induce procoagulant in sepsis through phosphatidilserine exposure. *Shock* 2016;45 (3):299–307.
21. Matsuura Y., Yamashita A., Ivakiri T. et al. Vascular wall hypoxia promotes arterial thrombus formation via augmentation of vascular thrombogenicity. *Thrombosis and Haemostasis* 2015;114:1:158–172.
22. Hussein Y., Shehata M. Vascular endothelial growth factor in children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Arch Med Sci* 2010;30 (6) 2: 221–225. doi: 10.5114/aoms.2010.13899

Поступила 19.07.16 (Received 19.07.16)