

СОСУДИСТЫЙ ЭНДОТЕЛИЙ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ

Ивницкий Ю.Ю.¹, Рейнюк В.Л.¹, Иванов М.Б.¹, Краснов К.А.¹, Вакуненко О.А.¹, Шефер Т.В.²

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

*¹«Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»,
192019, Санкт-Петербург, Россия, ул. Бехтерева 1, тел./факс: (812) 365-06-80;*

E-mail: institute@toxicology.ru

²ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Санкт-Петербург

Резюме. Сосудистый эндотелий (СЭ) – структурный элемент гистогематических барьеров, регулирующий процессы воспаления, вазомоторику, тромбообразование, синтез белков соединительной ткани и ангиогенез. Предметом обзора явилась гипотеза об отягщающем влиянии преформированной хронической дисфункции СЭ на острые отравления. СЭ повреждается при прямом цитотоксическом действии на него ксенобиотиков и (или) острой гипоксии. Это повреждение накладывается на исходное функциональное состояние СЭ, находящееся под влиянием гуморальных факторов. В их числе – вещества-эндотелиотоксиканты и вещества-эндотелиопротекторы. Преобладающее влияние веществ первой группы формирует хроническую дисфункцию СЭ, при которой воздействие ксенобиотика даже в сублетальной дозе может послужить триггером летальных осложнений острой экзогенной интоксикации. Рассмотрен принцип персонифицированной оценки риска таких осложнений на основе исходного содержания в крови веществ, обладающих эндотелиотоксическими или эндотелиопротекторными свойствами. Предложен предварительный перечень таких веществ. Показана необходимость его валидации и пополнения другими веществами, в том числе продуцируемыми как нормальной кишечной микрофлорой, так и микроорганизмами, подозреваемыми в причастности к развитию дисфункции СЭ.

Ключевые слова: сосудистый эндотелий, гистогематический барьер, дисфункция эндотелия, острая интоксикация, осложнение, персонифицированная оценка риска.

VASCULAR ENDOTHELIUM IN ACUTE POISONINGS

Ivnitsky Ju.Ju.¹, Rejniuk V.L.¹, Ivanov M.B.¹, Krasnov K.A.¹, Vakunenkova O.A.¹, Schäfer T.V.²

*¹«Institute of Toxicology» of Federal Medico-Biological Agency of Russia, 192019,
Saint Petersburg, Russian Federation, ul. Bekhtereva, 1, tel./fax (812) 365-06-80;*

E-mail: institute@toxicology.ru

²Federal State Budgetary Establishment «State Scientific Research Test Institute of the Military Medicine», Defense Ministry of the Russian Federation, 195043, Saint-Petersburg

Abstract. Vascular endothelium (VE) is the main structural element of blood-tissue barriers, the largest endocrine organ that regulates the processes of inflammation, vascular tone, thrombosis, synthesis of connective tissue proteins and angiogenesis. The subject of the review was a hypothesis of the aggravating effect of preformed chronic endothelial dysfunction on acute poisoning. VE is damaged by direct cytotoxic action of xenobiotics and (or) acute hypoxia. The degree of this damage depends on the initial functional state of the VE, which is influenced by a number of humoral factors. These include substances that disturb the functions of VE, and substances exhibiting endothelial protective properties. With the prevalence of substances of the first group, a chronic endothelial dysfunction is formed, at which background the impact of xenobiotic even in a sublethal dose can trigger fatal complications of acute exogenous intoxications. An approach to personalized risk assessment of such complications based on the initial blood content of endogenous substances with endotheliotoxic or endothelioprotective properties is considered. A preliminary list of such substances is suggested. The need for its validation and replenishment by including substances produced by both the normal intestinal microflora and microorganisms presumably involved in endothelial dysfunction, is shown.

Key words: the endothelium of blood vessels, blood-tissue barrier, endothelial dysfunction, endotheliocytes, acute intoxication, complication, personalized risk assessment.

1. Введение

Кровеносное русло человека вдвое длинее экватора Земли [1]. Представления о клеточной выстилке этого русла, сосудистом эндотелии (СЭ), эволюционировали от защитного барьера до эндокринного органа, имеющего множество функций. За 170 лет изучения СЭ [2] установлена его вовлечённость в патогенез острых отравлений [3], поэтому эндотелиотоксичность веществ служит важным критерием их безопасности.

В числе проявлений эндотелиотоксичности ксенобиотиков – осложнения острых отравлений. Риск осложнений индивидуально изменчив. Для их упреждения необходимо конкретизировать причины этой изменчивости. Клиническая практика даёт многочисленные примеры осложнённого протекания острого заболевания на фоне хронического. Немало их наблюдалось [4] в ходе недавней эпидемии COVID-19 – острого заболевания, в патогенезе осложнений которого СЭ играет существенную роль [5, 6]. Подобный феномен может иметь место и при острых отравлениях. Гипотеза о вовлечённости в него преформированной хронической дисфункции СЭ явилась предметом настоящего обзора.

Цель обзора: выявить закономерности и возможные механизмы влияния исходного состояния СЭ на его функциональное состояние при острых отравлениях.

2. Нормальный сосудистый эндотелий

2.1. Структура. СЭ состоит из плоских клеток толщиной 0,1-0,8 мкм, удлинённых в направлении тока крови и образующих выстилку кровеносного русла общей площадью около 350 м² [2]. Преобладают кровеносные сосуды со сплошной эндотелиальной выстилкой, но в капиллярах почек, сосудистых сплетений желудочков мозга, синовиальных мембран она пористая. В синусоидных капиллярах печени и костного мозга эти поры по размеру сопоставимы с клетками. Эндотелиоциты соединены между собой десмомомами и, ближе к люминальной поверхности, плотными контактами [7, 8], которые предотвращают утечку форменных элементов крови. В преобладающей части кровеносных сосудов СЭ покоится на базальной мембране, образованной коллагеном, ламининами, энтактинами и протеогликанами. К базальной мембране примыкают перициты, функцией которых считается ангиогенез [9]. Люминальная поверхность СЭ покрыта гликокаликсом, состоящим из организованного слоя сульфатированных протеогликанов, гиалуронанов, гликопротеинов и белков плазмы крови [10].

2.2. Функциями СЭ являются защита тканей от проникновения в них из крови повреждающих факторов и удаление таковых, образуемых в тканях, синтез свёртывающих и противосвёртывающих факторов, синтез белков соединительной ткани, ангиогенез, регуляция процессов воспаления и сосудистого тонуса [1, 3]. Стремительность развития острых отравлений позволяет предположить, что наибольшее влияние на их исход оказывает состояние функций, детализируемых ниже.

Барьерная функция СЭ состоит не только в защите тканей от проникновения в них из крови микроорганизмов и токсичных веществ, но также в контроле обмена интермедиатами метаболизма и клетками путём дозированного изменения состояния гликокаликса [10], трансцеллюлярной и парацеллюлярной проницаемости [11, 12]. Трансцеллюлярный транспорт возможен с помощью транспортёров и каналов клеточной мембраны, специализированными структурами: кавеолами и везикуло-вакуолярными органеллами. Парацеллюлярный транспорт регулируется состоянием плотных, щелевых и адгезивных межклеточных контактов. Последние не только формируют эндотелиальный барьер и регулируют парацеллюлярную проницаемость, но и обеспечивают механическую прочность, связывая плазматическую мембрану смежных клеток с актином цитоскелета. В норме межклеточные контакты проницаемы лишь для веществ с эффективным радиусом молекул до 3 нм, но под воздействием избытка гуморальных факторов (гистамин, брадикинин, фактор некроза опухолей-α, фактор роста соудистого эндотелия), некоторых ксенобиотиков барьер становится проницаем и для более крупных молекул. Это обусловлено повреждением белков, формирующих межклеточные контакты, и (или)

сокращением эндотелиоцитов, ведущим к увеличению межклеточного расстояния [12]. При воспалении нарушается и барьерная функция эндотелиального гликокаликса [10].

Процессы воспаления регулируются эндотелиоцитами путём синтеза интерлейкинов (1 β , -6, -8), фактора некроза опухолей- α , моноцитарных хемотаксических факторов, лейкотриенов (C4, D4, E4) и молекул клеточной адгезии (VCAM-1, ICAM-1, Е-селектин), способствующих аттракции, мобилизации лейкоцитов и их экстравазации в местах повреждения. В здоровом СЭ эти процессы выражены незначительно, судя по уровню клеточных и растворимых адгезионных молекул, Е-селектина, С-реактивного белка, фактора некроза опухолей- α и интерлейкина-6 [1]. В норме очень мало эндотелиоцитов циркулирует в крови [13].

СЭ регулирует сосудистый тонус, реагируя на механические и химические стимулы. Хеморецепторы, расположенные на люминальной поверхности эндотелиоцита, чувствительны к ацетилхолину, брадикинину, гистамину, инсулину, инсулино-подобному фактору роста-1, субстанции Р, АТФ. Их активация способствует синтезу и передаче подлежащим гладкомышечным клеткам эндотелиальных сосудорасширяющих факторов. К последним относятся нитроксид, простаглицлин, эндотелиальный фактор гиперполяризации, натрийуретический пептид С-типа и др.. Нитроксид (NO) образуется из аргинина в реакции, зависимой от кислорода и НАДФН, конститутивной NO-синтазой (эндотелиальной) и индуцибельной NO-синтазой, локализованной также в макрофагах, кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках. Основным результатом действия NO на сосудистую стенку является опосредованное циклическим гуанозинмонофосфатом (цГМФ) расширение сосудов. Простаглицлин и простаглицлин Е2 стимулируют IP-рецепторы миоцита, что повышает активность аденилатциклазы и концентрацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Активация цГМФ- и цАМФ-зависимой протеинкиназ (протеинкиназы G и A) ускоряет фосфорилирование ряда белков, включая фосфатазу, дефосфорилирующую киназу лёгких цепей миозина; следствием этого является расслабление миоцита. Другой механизм расслабляющего действия СЭ на гладкомышечные клетки сосудов связан с гиперполяризацией их мембраны вследствие открытия калиевых каналов: активируемых протеинкиназой G кальций-зависимых (ВК_{Ca}) или протеинкиназой А АТФ-зависимых (К_{АТФ}). Гиперполяризация ведёт к закрытию потенциал-зависимых кальциевых каналов, снижению концентрации Ca²⁺ в цитоплазме и расслаблению клетки. NO – наиболее мощный вазодилатор. Роль эндотелиальных факторов гиперполяризации больше в мелких сосудах, чем в крупных и венечных.

В ответ на повреждающие стимулы СЭ образует сосудосуживающие агенты: эндотелин, серотонин, ангиотензин II, простаглицлин, тромбоксан А2, супероксидный

анион-радикал; NO и другие вазодилататоры модулируют интенсивность и продолжительность их действия [1].

Нормальный СЭ контролирует свёртывание крови и фибринолиз при помощи экспрессии молекулярных группировок, связывающих на его поверхности коагулянты (фактор фон Виллебранда, Р-селектин и др.) и антикоагулянты (NO, тромбомодулин и др.). После активации СЭ цитокинами или продуктами гликозилирования белка равновесие может быть нарушено в пользу тромбообразования [1].

3. Дисфункциональный сосудистый эндотелий

Первоначальное значение термина “дисфункция эндотелия” сводилось к нарушению вазодилатации, обусловленному снижением биодоступности эндотелиального NO для гладкомышечных клеток сосудов. Сегодня так обозначают совокупность патологических изменений состояния СЭ. Дисфункциональный СЭ фенотипически характеризуется окислительным стрессом, провоспалительным и прокоагулянтным статусом, нарушенной вазодилатацией и повышенной проницаемостью.

Морфологическими маркёрами дисфункции СЭ являются [14] циркулирующие в крови эндотелиоциты (CECs), их фрагменты (EMPs) и предшественники (EPCs), а также гладкомышечные клетки кровеносных сосудов (VSMC). При повреждении СЭ в крови повышается содержание ряда веществ, рассматриваемых в качестве биохимических маркёров дисфункции СЭ: растворимых эндотелиальных молекул адгезии VCAM1, ICAM1, E- и р-селектина, fms-подобной тирозин-киназы-1 (sVEGFR-1), эндотелиального фактора роста (VEGF), эндотелиального рецептора протеина С (EPCR), продуктов окисления нитроксида (NO_2^- , NO_3^- , ONOO^-), фактора фон Виллебранда (vWF) и др. [15].

4. Острое повреждающее действие ксенобиотиков на сосудистый эндотелий

Среди ксенобиотиков, обладающих острой эндотелиотоксичностью, преобладают цитотоксиканты с полирецепторным профилем связывания. При возникновении шока, комы, судорожного синдрома или отёка лёгких в повреждение СЭ вовлекается и острая гипоксия. Под влиянием этих патогенных факторов в СЭ активируются свободнорадикальное окисление («окислительный стресс») и воспалительные реакции, нарушаются процессы тромбообразования, фибринолиза, регуляция сосудистого тонуса и функция СЭ как основного структурного элемента гистогематических барьеров. В таблице 1 обобщены литературные данные за 10 лет о таких изменениях при острой интоксикации некоторыми ксенобиотиками или при острой гипоксической гипоксии. Представленные в ней вещества не исчерпывают перечень эндотелиотоксических ксенобиотиков, а даны в качестве примера.

Таблица 1. Дисфункция сосудистого эндотелия при острой гипоксии или острых отравлениях некоторыми ксенобиотиками

Патогенный фактор	Эндотелиотоксические эффекты				
	Окислительный стресс	Воспаление	Вазоконстрикция	Прокоагулянтный статус	Повышение проницаемости
Гипоксия гипобарическая	—	[16, 17]	[18*]	—	[16, 17, 19]
Гипоксия нормобарическая	—	[20]	[21, 22]	—	[23, 24, 25]
Железо	[26—28]	[29]	[27, 28, 29]	[29]	—
Мышьяк	[30—33]	[33]	[31, 32, 34]	[35, 36]	[30—33]
Паракват	[37, 38]	[38, 39]	[39]	[40]	[37]
Ртуть	[41, 42]	[41, 43]	[41, 42]	[43]	[41, 42]
Фосген	—	[44*, 45*]	[46*]	—	[45*]
Циклофосфамид	—	[47—49]	[47, 50]	[47, 48, 50, 51]	[47, 48]
Этанол	[52]	[52, 53]	[52, 54]	—	[53, 55]
* Для кровеносных сосудов лёгких.					

Активная реакция СЭ на ксенобиотик может вести к таким патологическим процессам как интерстициальный отёк, вазоспазм, нарушения свёртывания крови и фибринолиза. Эти изменения вовлечены в патогенез осложнений острых отравлений: синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, пневмонии, экзотоксического шока, миоренального синдрома, острой сердечной, печёночной и почечной недостаточности, сепсиса, тромбоза и эмболии кровеносных сосудов, отёка лёгких и головного мозга. По своим последствиям осложнения превосходят непосредственное повреждающее действие ксенобиотика.

5. Эндогенные вещества, нарушающие функции сосудистого эндотелия

Гипотеза о нарушении нормального соотношения гуморальных факторов сыграла заметную роль в системе представлений о природе патологических состояний. Выдающиеся врачи античности (Гиппократ, Гален), средневековья (Авиценна, Парацельс, Ван-Гельмонт) и XIX века (Рокитанский) считали, что причина болезней кроется в изменении соотношения «соков» организма. Эндогенные гуморальные факторы вовлечены и в патогенез хронической дисфункции СЭ; некоторые повреждают его, создавая неблагоприятный фон для острого воздействия ксенобиотиков либо гипоксии.

5.1. Вещества, образуемые кишечной микрофлорой

При дисбиозе, воспалении или гипоксии кишечной стенки её межклеточные контакты нарушаются; рассмотренные ниже токсичные вещества поступают из кишечного химуса в кровь и вызывают системные, в том числе эндотелиотоксические, эффекты [56–58], подкрепляя сформулированную 120 лет назад И.И. Мечниковым гипотезу о вовлечённости кишечной микрофлоры в патогенез хронических заболеваний [59].

Аммиак. На долю пищеварительного тракта приходится не менее $\frac{2}{3}$ аммиака, образующегося в организме, а в толстой кишке он имеет преимущественно бактериальное происхождение [60]. В плазме артериальной крови концентрация аммиака ($[\text{NH}_3] + [\text{NH}_4^+]$) в норме составляет 35 мкМ [61]. Она повышена при врождённых дефектах ферментов цикла мочевины, дисбиозе, желудочно-кишечном кровотечении и заболеваниях печени [62]. Гипераммониемия сопровождается нейротоксичностью, клинические проявления которой впервые описаны в лаборатории И.П. Павлова [63]. При значениях ($[\text{NH}_3] + [\text{NH}_4^+]$) в плазме крови 50–100 мкМ интоксикация бессимптомна; при 100–200 мкМ отмечаются рвота, атаксия, раздражительность и гиперактивность, а выше 200 мкМ – кома [64].

В клетки аммиак проникает в неионизированной форме, NH_3 . При $\text{pH} = 7,36$, учитывая константу основности аммиака, $\text{pK}_a = 9,15$ при $t^\circ = 37^\circ \text{C}$, доля NH_3 –формы составляет 1,6%. В цитоплазме pH ниже, что обеспечивает диффузию аммиака в клетки даже при его нормальном содержании в крови [60]. При метаболическом ацидозе или газовом алкалозе разность значений pH плазмы крови и цитоплазмы возрастает, что интенсифицирует поступление аммиака в клетки по градиенту концентрации NH_3 [65]. В этих случаях цитотоксическое действие аммиака проявляется даже при отсутствии гипераммониемии.

Эндотелиотоксичность аммиака показана как *in vitro*, так и *in vivo*. В культивируемых эндотелиоцитах мозговых капилляров он вызывал окислительный стресс, накопление NO и продуктов пероксидации арахидоновой кислоты [66, 67], повышал проницаемость плазматической мембраны для флюоресцеин-изотиоцианатного производного декстрана и экспрессию аргинина – транспортёра субстрата синтеза NO [68]. Аммиак активировал в эндотелиоцитах Толл-подобные рецепторы 4 типа, отвечающие за воспалительную реакцию на липополисахариды, что вело к сверхпродукции свободных радикалов кислорода и азота, активации перекисного окисления липидов, набуханию эндотелиоцитов и повышению их проницаемости для веществ, вовлечённых в патогенез острой и хронической печёночной энцефалопатии [69]. Культивационная среда эндотелиоцитов, обработанных аммиаком, при добавлении к культуре астроцитов вызывала набухание последних, что указывает на возможную вовлечённость СЭ в формирование отёка мозга при гипераммониемии [69]. Повышение

концентрации аммиака в культивационной среде разрушало внеклеточный матрикс и увеличивало парацеллюлярную проницаемость монослоя эндотелиоцитов [68].

Гипераммониемия вызывала эндотелий-зависимое NO-опосредованное расширение артериол головного мозга, что могло способствовать повышению внутричерепного давления и отёку мозга при острой печёночной недостаточности [65]. Внутривенное введение кроликам ацетата аммония увеличивало проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для полиэтиленгликоля PEG 400 [70]. По данным позитронно-эмиссионной томографии, проницаемость ГЭБ повышена и у пациентов с хронической печёночной энцефалопатией [71]. Таким образом, в головном мозгу интенсификация поступления аммиака в клетки СЭ вызывает в них окислительный стресс, воспалительное повреждение, повышает проницаемость и нарушает регуляторную функцию в отношении кровотока.

Бактериальный эндотоксин. Энтерогематический барьер здорового человека малопроницаем для бактерий, обитающих в кишечнике. Но при его повреждении ДНК кишечной микрофлоры (*Escherichia coli*, *Bacteroides dorei*) обнаруживается в плазме крови [72]. Среднее содержание эндотоксина (суммы липополисахаридов грам-отрицательных бактерий) в плазме крови здорового человека составляет 10 нг/л, что является порогом системной воспалительной активации моноцитов и эндотелиоцитов. Это значение умеренно повышено при периодонтите, сахарном диабете, циррозе печени, сердечно-сосудистых, хронических инфекционных заболеваниях и болезни Альцгеймера, а при сепсисе оно достигает 500 нг/л [73]. Эндотоксин обладает выраженной эндотелиотоксичностью, проявляющейся окислительным стрессом, разрушением гликокаликса, адгезией лейкоцитов, вазоспазмом и тромбообразованием [74, 75]. Высокое содержание эндотоксина в крови ведёт к «цитокиновому шторму» и септическому шоку [76]. Его хроническое воздействие в более низкой надпороговой концентрации сопровождается хроническим системным воспалением [77]. При надпороговой концентрации в плазме крови эндотоксин вызывает опосредованную эндотелином тромбоксан-зависимую лёгочную вазоконстрикцию и лёгочную гипертензию [78], в то время как при более высокой концентрации, характерной для септического шока – системную вазодилатацию [15]. При эндотоксинемии повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера как для самого эндотоксина, так и для других веществ [73, 79]. Эндотоксинемия повышает проницаемость эндотелия лёгочных капилляров и ведёт к некардиогенному отёку лёгких [80].

Индоксилсульфат, пара-крезилсульфат и триметиламин-N-оксид имеют низкий почечный клиренс; при почечной недостаточности их содержание в крови возрастает на порядки, поэтому иногда эти вещества именуют «уремическими ядами» [81, 82]. **Индоксилсульфат** – продукт бактериального превращения триптофана в индол и его последующего ацилирования в печени [83]. Содержание индоксилсульфата в плазме крови составляет от 10^{-7} до $2,4 \cdot 10^{-6}$ моль/л у клинически здоровых людей и от $2,5 \cdot 10^{-4}$ до $5,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л при хронической почечной недостаточности [82]. **Пара-крезилсульфат** образуется в энтероцитах и печени сульфатированием пара-крезола – продукта микробного метаболизма тирозина и фенилаланина. В норме его содержание в плазме крови составляет от 15 до 35 мкмоль/л. **Триметиламин-N-оксид** образуется в печени путём окисления триметиламина – продукта разложения бактериями *Clostridium*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* и *Proteus* L-карнитина или лецитина. Его концентрация в плазме крови здоровых людей составляет, в среднем, 2,44 мкМ и повышается с содержанием указанных субстратов в рационе или бактерий – в кишечном микробиоме [84]. Накапливаясь в крови при нарушении экскреторной функции почек, «уремические яды» вызывают в клетках СЭ окислительный и воспалительный стресс, участвуют в формировании вазоспазма, ишемии и тромбообразовании, способствуют развитию инсулинорезистентности тканей и мультиорганной недостаточности, повышают риск сердечно-сосудистых осложнений имеющих заболевания и летальность [81, 84–90].

5.2. Интермедиаты тканевого метаболизма

Асимметричный диметиларгинин образуется метилированием аргининовых остатков белковых молекул. При протеолизе метилированные производные L-аргинина высвобождаются. У здоровых людей при концентрации в плазме крови 0,3–1,4 мкМ его поступление в кровь уравновешено гидролизом и выведением [91]. В эндотелиальных клетках это вещество накапливается в количестве до 5 мкмоль/л [92], что в 2,5 раза превышает концентрацию, при которой оно конкурентно ингибирует NO-синтазу на 50%. Поэтому при высоком уровне асимметричного диметиларгинина в плазме крови развивается вазоконстрикция, увеличиваются адгезия моноцитов и агрегация тромбоцитов. В патогенез вазоконстрикции вовлечены окислительный стресс и воспаление [93, 94]. С учётом роли этих процессов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (гипертонической болезни, атеросклероза, инсульта, инфаркта миокарда, облитерирующего эндоартериита, тромботической микроангиопатии), повышенный уровень асимметричного диметиларгинина в крови рассматривают как фактор риска перечисленных заболеваний [95].

Глюкоза *in vitro*, при повышении концентрации в культивационной среде,

вызывала в эндотелиоцитах эффект Кребтри – угнетение окислительного ресинтеза АТФ [96]. Инкубация эндотелиоцитов, выделенных из микрососудов сердца, при повышенной концентрации D-глюкозы снижала в них активность оксидоредуктаз дыхательной цепи митохондрий и способность к формированию трубок, повышала экспрессию провоспалительных и проапоптотических генов в сравнении с клетками, культивированными при физиологической концентрации D-глюкозы, 4,5 мМ [97]. Повреждение СЭ при гипергликемии происходит как прямым путём (неферментативное гликозилирование белков), так и посредством воспалительных и свободнорадикальных процессов [97, 98]. *In vivo* гипергликемия вела к повреждению гликокаликса [99] и десмосом [100]. Наблюдалась сверхпродукция провоспалительного фактора NF-κB, адгезионных молекул, лейкоцит-аттрактивных цитокинов, активация воспалительных клеток в сосудистой стенке [101]. Сопряжённый с гипергликемией окислительный стресс подавлял эндотелиальную NO-синтазу [102]. Гипергликемия и инсулинрезистентность при сахарном диабете II типа сопровождалась сверхпродукцией коагулянта – тканевого фактора – и ингибитора фибринолиза, PAI-1 [101]. Таким образом, гипергликемия вызывает окислительное повреждение, воспаление, вазоспазм, развитие прокоагулянтного статуса и нарушение барьерной функции СЭ.

Гомоцистеин. Эта тиолсодержащая аминокислота является продуктом деметилирования метионина, поступающего с пищей. При уровне гомоцистеина в плазме крови более 15 мкМ констатируют гипергомоцистеинемию. При генетически обусловленных дефектах 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, метионинсинтазы или цистатинин-β-синтазы это значение превышает 100 мкМ и сопровождается гомоцистеинурией. Менее выражена гипергомоцистеинемия при алиментарном дефиците витаминов В₆, В₉ или В₁₂, почечной недостаточности, псориазе, сахарном диабете, табакокурении или алкоголизме [103]. Уровень гомоцистеина в плазме крови положительно коррелирует с риском сердечного приступа или инсульта. Гипергомоцистеинемия предрасполагает к развитию атеросклероза и его осложнений. Предположительно, это связано с подавлением зависимых от СЭ вазодилатации и антикоагулянтной активности [103]. Прямое эндотелиотоксическое действие гомоцистеина показано у пациентов с первичной артериальной гипертензией [104].

Липопротеиды низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП) в плазме крови являются транспортными формами холестерина и триглицеридов. Содержание холестерина ЛПНП более 3 ммоль/л и ЛПОНП более 1 ммоль/л ассоциировано с повышенным риском атеросклероза, сахарного диабета II типа и сердечно-сосудистой патологии [105]. Присутствующая на поверхности СЭ семикарбазид-чувствительная

аминоксидаза деаминирует амины плазмы крови, в частности, катехоламины. Один из побочных продуктов этой реакции, супероксидный анион-радикал, окисляет ЛПНП с образованием перекисных соединений, повреждающих СЭ [106]. Подобным действием на СЭ обладают и продукты окисления ЛПНП хлорноватистой кислотой, образуемой в ходе миелопероксидазной реакции [107]. ЛПНП и ЛПОНП активируют в СЭ воспаление и повреждение межклеточных плотных контактов [108], уменьшают биодоступность NO, способствуют вазоспазму и тромбообразованию [107].

Неэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК) – карбоновые кислоты с длиной алифатической цепи не менее 4 атомов углерода – продукт гидролиза триглицеридов. В норме содержатся в плазме крови в количестве 0,3-0,9 ммоль/л в форме комплекса с альбумином. Кратковременное повышение их содержания в крови возможно при интенсивной физической нагрузке, голодании, стрессе, длительное – при феохромоцитоме, гипертиреозе, алкоголизме, печёночной недостаточности, сахарном диабете II типа, метаболическом синдроме и ожирении [109]. Повышенное содержание НЭЖК в плазме крови – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [110]. После высвобождения из комплекса с альбумином НЭЖК преодолевают плазматическую мембрану эндотелиоцитов и достигают митохондрий. Будучи естественными протонфорами, НЭЖК вызывают утечку протонов из межмембранного пространства и деполяризацию внутренней мембраны митохондрий со снижением электрохимического градиента – движущей силы окислительного фосфорилирования. Помимо нарушения ресинтеза АТФ, это ведёт к высвобождению из митохондрий в цитозоль Ca^{+2} , активирующего фосфолипазы. β -окисление жирных кислот сопровождается образованием супероксида, повреждающего митохондрии. Утечка из них в цитозоль цитохрома с активирует каспазы, запуская апоптоз [111]. Активация воспаления в СЭ, вызываемая НЭЖК, сопровождается образованием белка HMGB1, который нарушает межклеточные контакты и повышает парацеллюлярную проницаемость эндотелия [112]. Повышение содержания НЭЖК в крови усиливает адгезию лейкоцитов к эндотелию, образование хемокинов и цитокинов, миграцию моноцитов в интиму с превращением их в пенистые клетки. НЭЖК подавляют синтез простагландина, повышая риск тромбоэмболических осложнений. При высоком содержании НЭЖК в плазме крови ухудшается эндотелин-зависимая инсулин-опосредованная вазодилатация [109]. *Транс*- изомеры ненасыщенных НЭЖК искусственного (но не естественного) происхождения обладают более выраженным провоспалительным действием, чем соответствующие *цис*-изомеры [113]. Таким образом, при патологических состояниях, сопровождаемых длительным повышением содержания НЭЖК в крови, нарушаются все функции СЭ.

5.3. Продукты гемолиза

У здорового человека содержание **свободного гемоглобина** в плазме крови не превышает 40 мг/л. Такое количество полностью связывается специализированными белками плазмы: гаптоглобином, гемопексином и альбумином [114]. Внутрисосудистый гемолиз хронически повышен при пароксизмальной ночной, маршевой и пароксизмальной холодовой гемоглобинурии, малярии, серповидно-клеточной анемии, β -талассемии [115], при систематической ингаляции арсина, стибина, паров тринитротолуола, бензола и ряда других вредных веществ [116].

Гем, простетическая группа гемоглобина, определяет повреждающее действие последнего на СЭ [117]. Токсичность гема обусловлена каталитическими свойствами атома железа, который он координирует. Гем легко отделяется от метгемоглобина и поглощается эндотелиоцитами, что делает их высокочувствительными к пероксиду водорода, образуемому активированными лейкоцитами [118]. Это обусловлено повреждающим действием гидроксильных радикалов, образующихся при реакции Фентона – взаимодействии пероксида водорода с ионами Fe^{+2} [119]. Липофильность гема позволяет ему участвовать в генерации гидроксильных радикалов, находясь в фосфолипидном бислое мембран эндотелиоцитов, что ведёт к их повреждению вследствие активации перекисного окисления липидов [118].

Ранними системными эффектами плазматического гемоглобина являются вазоконстрикция и артериальная гипертензия [114]. Это обусловлено способностью гема, имеющего высокое сродство к NO, связывать его. Связывает NO (с формированием S-нитрозотиола) и глобиновая часть молекулы гемоглобина [120]. Другим механизмом снижения биодоступности NO служит его окисление супероксидом, $\text{O}_2^{\bullet-}$, выделяемым активированными лейкоцитами, с образованием пероксинитрита, ONOO^- [98].

Гем активирует эндотелиоциты, нейтрофильные гранулоциты и макрофаги, индуцируя воспаление сосудистой стенки как непосредственно, так и путём усиления иммунного ответа на бактериальный эндотоксин [117, 121]. В повреждении СЭ участвует осаждение на нём комплемента, опосредованное экспрессией Р-селектина эндотелиоцитов вследствие активации Толл-подобных рецепторов 4 типа [121]. Повышенный уровень свободного гемоглобина в плазме крови ассоциирован с повышенным риском инфекционных и тромбоэмболических послеоперационных осложнений [122]. При гемолизе повышена проницаемость СЭ печени и поджелудочной железы [118]. Массивный гемолиз ведёт к повреждению кровеносных сосудов и мультиорганной недостаточности [121]. В таблице 2 обобщены литературные данные за истекшие 10 лет об эндотелиотоксических свойствах перечисленных выше эндогенных веществ.

Таблица 2. Дисфункция сосудистого эндотелия при действии на него некоторых эндогенных веществ в концентрациях, превышающих физиологическую норму

Вещество	Эндотелиотоксические эффекты					
	Окислитель- ный стресс	Воспаление	Вазокон- стрикция	Вазодила- тация	Прокоагу- лянтный статус	Повышение проницае- мости
Вещества, образуемые кишечной микрофлорой						
Аммиак [†]	[66*, 67, 69*]	[67*, 68*, 69*]	—	[65*]	—	[66*, 68*, 71*]
Бактериальный эндотоксин	[74]	[75–77]	[75]	[15**]	[75]	[73, 75, 79, 80]
«Уремические яды»	[81, 84, 86–90]			—	[81, 84, 89, 90]	—
Интермедиаты тканевого метаболизма						
Асимметричный диметиларгинин	[93–95]			—	—	—
Глюкоза	[97, 98]	[97, 98, 101]	[102]	—	[101]	[100]
Гомоцистеин	—	—	[103, 104]	—	[103, 104]	—
ЛПНП, ЛПОНП	[107]	[107, 108]	[107]	—	[107]	—
НЭЖК	[111]	[112, 113]	[112, 113]	—	[109]	[112]
Продукты гемолиза						
Гемоглобин, гем	[118, 123]	[117, 121, 123]	[98, 114]	—	[122]	[118]
† Является также интермедиатом тканевого метаболизма. * Для артериол головного мозга. ** При воздействии в концентрациях, соответствующих содержанию в крови при септическом шоке.						

Содержание в крови соответствующих веществ повышено при хронических заболеваниях, классифицируемых МКБ-10 как K72 – печёночная недостаточность, печёночная энцефалопатия [15], K51 – язвенный колит [124], N18 – хроническая почечная недостаточность [1, 15], J44 – хроническая обструктивная лёгочная болезнь [125, 126], I11, I12 – гипертоническая болезнь [15], E11 – сахарный диабет II типа [15, 98], D56 – талассемия, D57 – серповидно-клеточные нарушения, D58 – другие наследственные гемолитические анемии, D59 – приобретённая гемолитическая анемия [116, 127] и др.

6. Функциональное состояние сосудистого эндотелия при хронических заболеваниях

6.1. Окислительный стресс и системное воспаление.

Окислительный стресс и воспаление – детерминанты дисфункции СЭ при сахарном диабете II типа [102] и сердечно-сосудистых заболеваниях [98]. Воспаление и сверхпродукция свободных

радикалов в СЭ вовлечены в патогенез артериальной гипертензии [128]. При хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) воспаление не ограничено лёгочной паренхимой, а распространено на всю сосудистую систему [129]. Воспаление и окислительный стресс – ведущее звено патогенеза дисфункции СЭ при циррозе печени [130].

6.2. Повышение адгезивности лейкоцитов и их выход за пределы сосудистого русла. Артериальная гипертензия сопровождается мобилизацией и адгезией лейкоцитов к СЭ [128]. Истончение гликокаликса при атеросклерозе ведёт к контакту эндотелиальных клеток с лейкоцитами [131]. При сахарном диабете в эндотелии активируется провоспалительный фактор NF-κB, что ведёт к сверхпродукции адгезионных молекул, лейкоцит-аттрактивных цитокинов, активации воспалительных клеток в сосудистой стенке [101]. При хронической почечной недостаточности лейкоциты обретают адгезивный фенотип при участии гипоксии и цитокинов, продуцируемых в почечном эндотелии [132]. При ХОБЛ повышенный уровень фибриногена плазмы крови стимулирует адгезию не только тромбоцитов, но и лейкоцитов к сосудистой стенке [129]. При хронической печёночной недостаточности повышена экспрессия в лейкоцитах фактора адгезии к эндотелию CD11b [133]. Активация и накопление лейкоцитов в эндотелии характерны для миокардита, кардиомиопатии, гипертрофии миокарда, ишемической болезни сердца [134] и ишемических заболеваний головного мозга [135].

6.3. Формирование прокоагулянтного антифибринолитического статуса и вазоконстрикция. Деградация гликокаликса при атеросклерозе ведёт к снижению активности эндотелиальной NO-синтазы [131]. Окислительный стресс при сахарном диабете ведёт к окислению NO, образованного эндотелиальной NO-синтазой, что снижает его биодоступность [102]. При сахарном диабете II типа гипергликемия, повышенный уровень НЭЖК и инсулинорезистентность ведут к формированию протромботического статуса [101]. Такое же состояние характерно для хронической почечной недостаточности [136] и ишемических заболеваний головного мозга [137]. Биодоступность NO снижена при хронической печёночной недостаточности [138], ХОБЛ [129], коронарной недостаточности и артериальной гипертензии [139].

6.4. Деградация гистогематических барьеров. Артериальная гипертензия, сахарный диабет и гиперхолестеринемия ассоциированы со снижением толщины сосудистого гликокаликса [140]. ЛПНП от пациентов с гиперхолестеринемией вызывают в эндотелии реципиентов воспалительное повреждение межклеточных плотных контактов [108]. При хронической почечной недостаточности повышен уровень антител к СЭ и понижена экспрессия белков как десмосом, так и плотных контактов [141]. Проницаемость СЭ повышена при сердечно-сосудистых заболеваниях [142]. Таким

образом, изменения функционального состояния СЭ, наблюдаемые при перечисленных хронических заболеваниях или вызываемые эндогенными эндотелиотоксикантами, острым воздействием ксенобиотиков и (или) гипоксии, являются однонаправленными.

7. Взаимодействие эффектов ксенобиотика и эндогенных эндотелиотоксичных веществ при острой экзогенной интоксикации

Феномен изменения переносимости острого патогенного воздействия под влиянием имеющейся хронической патологии давно используют для диагностики последней. Так, испытание на переносимость лётным составом кислородного голодания умеренной степени проводят в межкомиссионный период для выявления латентных заболеваний, способствующих возникновению предпосылок к лётным происшествиям и исключающих годность по состоянию здоровья к лётной работе [143]. В эксперименте подобный подход возможен с использованием не только гипоксии, но и веществ, обладающих прямой эндотелиотоксичностью. У крыс, которым вводили в желудок ацетат аммония в дозе 12 ммоль/кг, которая сама по себе не влияла на их внешний вид и поведение, предварительное внутрибрюшинное введение циклофосфида в дозе 5 ЛД₅₀ провоцировало стремительное развитие симптомов отравления солями аммония, отсутствовавших при изолированном действии любого из токсикантов: опистотонуса и апноэ. Продолжительность жизни при этом снижалась в 6,1 раза в сравнении с животными, получавшими только циклофосфид [144]. На фоне сочетанного действия этих токсикантов содержание аммиака и глутамина в крови и головном мозгу крыс возрастало больше, чем при изолированном введении [145]. В этих случаях эндотелиотоксическое действие циклофосфида способствовало преодолению энтерогематического барьера аммиаком, потенцируя токсическое действие последнего.

Вариантом практического применения приведённых выше сведений могла бы стать персонафицированная оценка риска осложнений острой интоксикации экзогенным эндотелиотоксикантом, основанная на данных о содержании в крови эндогенных эндотелиотоксикантов. Для такой оценки могут использоваться различные модели взаимодействия эффектов. При однонаправленном действии патогенных факторов на одни и те же биомишени предполагается аддитивность, т.е. прямой односистемный синергизм, а при однонаправленном действии на разные мишени – потенцирование [146]. В обоих случаях ксенобиотик может выступить в роли триггера летальной дисфункции СЭ. Из этого следует, что на фоне хронической дисфункции СЭ ксенобиотик может вызывать летальные поражения даже при воздействии в дозах, сублетальных для здорового индивидуума. Данная гипотеза проиллюстрирована рисунком.

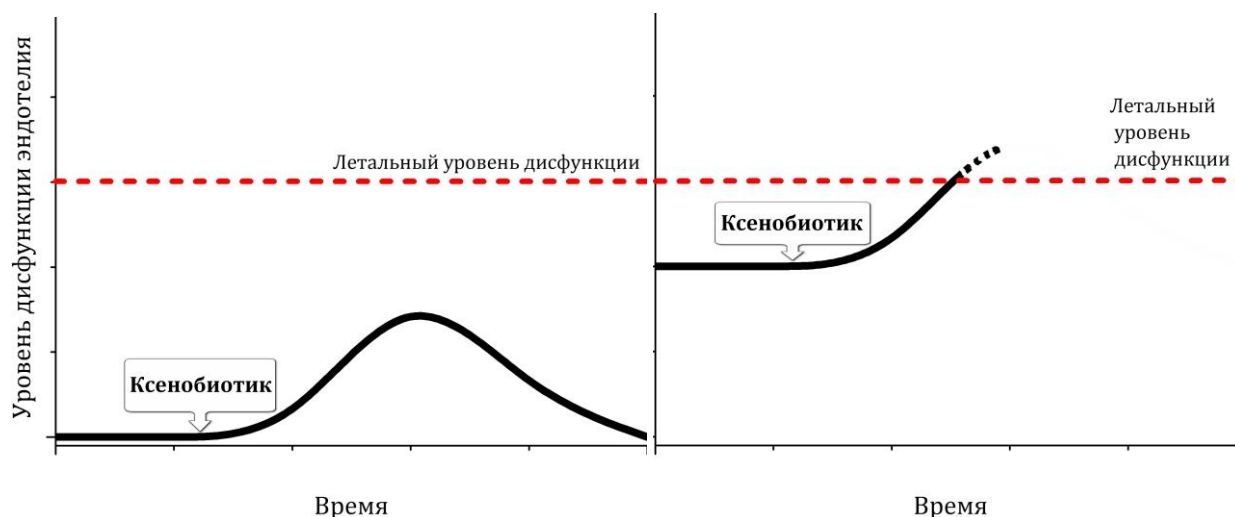


Рисунок. Влияние хронической дисфункции эндотелия на исход острой интоксикации
Слева — отсутствие, справа — наличие хронической дисфункции сосудистого эндотелия

Приведённый в разделе 5 перечень эндогенных эндотелиотоксикантов, вероятно, не полон, что связано с отсутствием многих веществ (особенно, продуцируемых кишечной микрофлорой) в базах данных о метаболоме и протеоме человека [84]. Вещества, продуцируемые инфекционными агентами, причастность которых к развитию дисфункции СЭ обсуждается [147] – *Chlamydomphila pneumonie*, *Helicobacter pylori*, стрептококками – также должны быть внесены в эти базы данных, от полноты которых зависит валидность оценки риска.

Ещё более усложняет задачу наличие в крови веществ, выступающих в роли антагонистов эндогенных эндотелиотоксикантов. Показана положительная связь содержания в крови альбумина, связывающего индолилсульфат, индолилацетат, *пара*-крезилсульфат, НЭЖК, гемоглобин, с функциональной состоятельностью СЭ [84, 148]. Это же верно для гаптоглобина и гемопексина, связывающихся со свободным гемоглобином [114]. Эссенциальные нутриенты – аскорбиновая кислота [149], рутин [150], омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты [151] проявляют эндотелиопротекторные свойства. Продукты гемоксигеназной реакции, биливердин и билирубин, блокируют окислительный стресс СЭ [152]. Тетрагидробиоптерин является кофактором NO-синтазы [1]. Влияние на СЭ перечисленных веществ в различных сочетаниях остаётся предметом дальнейших исследований.

8. Заключение

Эндотелий кровеносных сосудов – основной структурный элемент гистогематических барьеров, эндокринный орган, регулирующий процессы воспаления, сосудистый тонус, тромбообразование, синтез белков соединительной ткани и ангиогенез. Цитотоксиканты с полирецепторным профилем связывания и острая гипоксия способны

повреждать СЭ. Результат их воздействия зависит от исходного функционального состояния СЭ, которое находится под влиянием ряда гуморальных факторов. В их числе – вещества, нарушающие функции СЭ (аммиак, бактериальный эндотоксин, индолилсульфат, индолилацетат, *p*-крезилфосфат, триметиламин-N-оксид, несимметричный диметиларгинин, глюкоза, гомоцистеин, ЛПНП, ЛПОНП, НЭЖК, гемоглобин, гем и др.), и вещества, проявляющие эндотелиопротекторные свойства (альбумин, гаптоглобин, гемопексин, аскорбиновая кислота, рутин, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, биливердин, билирубин, тетрагидробиоптерин и др.). Без учёта содержания этих веществ в крови предсказать результат острого воздействия на организм эндотелиотоксичных ксенобиотиков либо гипоксии крайне затруднительно. Для разработки методик персонализированной оценки риска осложнений острых отравлений веществами, обладающими эндотелиотоксическими свойствами, необходимы валидные базы данных о гуморальных факторах, влияющих на функциональное состояние СЭ.

Литература

1. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., et al. The vascular endothelium and human diseases // *Int. J. Biol. Sci.*, 2013. – Vol. 9. – P. 1057-1069.
2. Pries A.R., Kuebler W.M. Normal endothelium // *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2006. – Vol. 176, Pt.1. – P. 1-40. doi: 10.1007/3-540-32967-6_1.
3. Ramos K.S., Kerzee J.K., Alejandro N.F., Lu K.P. Vascular toxicology: a cellular and molecular perspective // *Cardiovascular toxicology*. — 4th ed. / Ed. by D. Acosta. – London and New York: Tailor & Francis, 2005. – P. 470-516.
4. Guan W, Liang W., Zhao Y., et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis // *Eur. Respir. J.*, 2020. – Vol. 55, N 5. – P. 2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
5. Alvarado-Moreno J.A, Majluf-Cruz A., COVID-19 and dysfunctional endothelium: the mexican scenario // *Arch. Med. Res.*, 2020. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.05.004.
6. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Михалёва Л.М., Зайратянц О.В., Мишнев О.Д. Патологическая анатомия лёгких при COVID-19. — М.: ФГБНУ "НИИ морфологии человека", 2020. – 57 с.
7. Wallez Y.; Huber P. Endothelial adherens and tight junctions in vascular homeostasis, inflammation and angiogenesis // *Biochim. Biophys Acta*, 2008. – Vol. 1778. – P. 794–809.
8. Lee W.L., Slutsky A.S. Sepsis and endothelial permeability // *N. Engl. J. Med.*, 2010. – Vol. 363. – P. 689–691.

9. Takakura N. Discovery of a vascular endothelial stem cell (VESC) population required for vascular regeneration and tissue maintenance // *Circ. J.*, 2019. – Vol. 83. – P. 12-17. doi:10.1253/circj.CJ-18-1180.
10. Colbert J.F.; Schmidt E.P. Endothelial and microcirculatory function and dysfunction in sepsis // *Clin. Chest Med.*, 2016. – Vol. 37. – P. 263–275.
11. Radeva M.Y., Waschke J. Mind the gap: Mechanisms regulating the endothelial barrier. *Acta Physiol. (Oxf.)* 2018. – Vol. 222. doi: 10.1111/apha.12860.
12. Wettschureck N., Strilic B., Offermanns S. Passing the vascular barrier: endothelial signaling processes controlling extravasation // *Physiol. Rev.*, 2019. – Vol. 99, N 3. – P. 1467-1525. doi: 10.1152/physrev.00037.2018.
13. Takakura N. Discovery of a vascular endothelial stem cell (VESC) population required for vascular regeneration and tissue maintenance // *Circ. J.*, 2019. – Vol. 83. – P. 12-17. doi:10.1253/circj.CJ-18-1180.
14. Fink K., Feldbrügge L., Sunkomat J., et al. Severe endothelial injury and subsequent repair in patients after successful cardiopulmonary resuscitation // *Critical Care*, 2010. – Vol. 14. – Article R104. doi: 10.1186/cc9050.
15. Bermejo-Martin J., Martín-Fernandez M., López-Mestanza C., Duque P., Almansa R. Shared features of endothelial dysfunction between sepsis and its preceding risk factors (aging and chronic disease) // *J. Clin. Med.*, 2018. – Vol. 7, N 11. – P. 400. doi:10.3390/jcm7110400.
16. Zhou Y., Huang X., Zhao T., et al. Hypoxia augments LPS-induced inflammation and triggers high altitude cerebral edema in mice // *Brain Behav. Immunol.*, 2017. – Vol. 64. – P. 266-275. doi: 10.1016/j.bbi.2017.04.013.
17. Khanna K., Mishra K., Changa S. Effects of acute exposure to hypobaric hypoxia on mucosal barrier injury and the gastrointestinal immune axis in rats // *High Alt. Med. Biol.*, 2019. – Vol. 20, N 1. – P. 35-44.
18. Paralikar S.J. High altitude pulmonary edema—clinical features, pathophysiology, prevention and treatment // *Indian J. Occup. Med.*, 2012. – Vol. 16, N 2. – P. 59-62.
19. Friedrich E., Hong Z., Xiong S., et al. Endothelial cell Piezo1 mediates pressure-induced lung vascular hyperpermeability via disruption of adherence junctions // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2019. – Vol. 116, N 26, – P. 12980-12985.
20. Biolo G., Girolamo F., McDonnell A., et al. Effects of hypoxia and bed rest on markers of cardiovascular risk: compensatory changes in circulating TRAIL and glutathione redox capacity // *Front. Physiol.*, 2018. – Vol. 9. – P. 1000. doi: 10.3389/fphys.2018.01000.
21. Vasovatti S.H., Hyman M.C., Goonewardena S.N. Purinergic dysregulation in pulmonary hypertension // *Am. J. Yeart Circ.Physiol.*, 2016. – Vol. 311, N 1. – P. H286-H298.

22. Tremblay J., Howe C., Ainslie P., Pyke K. UBC-Nepal expedition: imposed oscillatory shear stress does not further attenuate flow-mediated dilation during acute and sustained hypoxia // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2018. – Vol. 315, N 1. – P. H122-H131.
23. Otellin V.A., Khozhai L.I., Shishko T.T. Reaction of structural elements of hematoencephalic barrier in newborn rats to normobaric hypoxia // *Zh. Evol. Biokhim. Fiziol.*, 2015. – Vol. 51, N 5. – P. 377-382.
24. Li Y., Han J., Chen Y.M., Chen C., Chu B., Zhang Y. p-Coumaric acid as a prophylactic measure against normobaric hypoxia induced pulmonary edema in mice // *Life Sci.*, 2018. – Vol. 211. – P. 215-223. doi: 10.1016/j.lfs.2018.09.039.
25. Hill G.W., Gillum T.L., Lee B.J., et al. Prolonged treadmill running in normobaric hypoxia causes gastrointestinal barrier permeability and elevates circulating levels of pro- and anti-inflammatory cytokines // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, 2020. – Vol. 45, N 4. – P. 376-386.
26. Gorbunov N.V., Atkins J.L., Gurusamy N., Pitt B.R. Iron-induced remodeling in cultured rat pulmonary artery endothelial cells // *Biometals*, 2012. – Vol. 25, N 1. – P. 203-217.
27. Fukami K., Yamagishi S., Iida S., et al. Involvement of iron-evoked oxidative stress in smoking-related endothelial dysfunction in healthy young men // *PLoS One*, 2014. – Vol. 9, N 2. – P. e89433. doi: 10.1371/journal.pone.0089433.
28. Marques V.B., Leal M.A.S., Mageski J.G.A., et al. Chronic iron overload intensifies atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice: role of oxidative stress and endothelial dysfunction // *Life Sci.*, 2019. – Vol. 233. – P. 116702. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116702.
29. Kamanna V.S., Ganji S., Shelkovicov S., et al. Iron sucrose promotes endothelial injury and dysfunction and monocyte adhesion/infiltration // *Am. J. Nephrol.*, 2012. – Vol. 35, N 2. – P. 114-119.
30. Prozialeck W., Edwards J., Nebert D., Woods J., Barchowsky A., Atchison D. The vascular system as a target of metal toxicity // *Toxicol Sci.*, 2008. – Vol. 102, N 2. – P. 207-218.
31. Jomova K., Jenisova Z., Feszterova M., et al. Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease // *J. Appl. Toxicol.*, 2011. – Vol. 31, N 2. – P. 95-107.
32. Ellinsworth D.C. Arsenic, reactive oxygen, and endothelial dysfunction // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2015. – Vol. 353, N 3. – P. 458-464.
33. Souza A., Bastos D., Santos F., et al. Arsenic aggravates oxidative stress causing hepatic alterations and inflammation in diabetic rats // *Life Sci.*, 2018. – Vol. 209. – P. 472-480. doi: 10.1016/j.lfs.2018.08.054.

34. Lim K., Shin Y., Kang S., et al. Potentiation of vasoconstriction and pressor response by low concentration of monomethylarsonous acid (MMA(III)) // *Toxicol. Lett.*, 2011. – Vol. 205, N 3. – P. 250-256.
35. Zhou J., Li H., Fu Y., et al. Arsenic trioxide induces procoagulant activity through phosphatidylserine exposure and microparticle generation in endothelial cells // *Thromb. Res.*, 2011. – Vol. 127, N 5. – P. 466-472.
36. Moon K/, Navas-Acien A., Grau-Pérez M., et al. Low-moderate urine arsenic and biomarkers of thrombosis and inflammation in the strong heart study // *PloS One*, 2017. – Vol. 12, N 8. – P. e0182435. doi: 10.1371/journal.pone.0182435.
37. Huang Yu., He Q. Inhibition of c-Src-protects paraquat induced microvascular endothelial injury by modulating caveolin-1 phosphorylation and caveolae mediated transcellular permeability // *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2017. – Vol. 52. – P. 62-68. doi: 10.1016/j.etap.2017.01.023.
38. Shen H., Wu N., Wang Y., Zhao Y. Chloroquine attenuates paraquat-induced lung injury in mice by altering inflammation, oxidative stress and fibrosis // *Int. Immunopharmacol.*, 2017. – Vol. 46. – P. 16-22. doi: 10.1016/j.intimp.2017.02.020.
39. Aires R., Capettini L., Silva J., et al. Paraquat poisoning induces TNF- α -dependent iNOS/NO mediated hyporesponsiveness of aorta to vasoconstrictors in rats // *PLoS One*, 2013. – Vol. 8, N 9. – P. e73562. doi: 10.1371/journal.pone.0073562.
40. Yu L.J., Jian X.D., Zhang Z.C., et al. Clinical analysis of lower limb thrombosis caused by paraquat poisoning // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Hy Bing Za Zhi.*, 2018. – Vol. 36, N 1. – P. 58-60.
41. Kern J. K., Geier D.A., Audhia T., et al. Evidence of parallels between mercury intoxication and the brain pathology in autism // *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*, 2012. – Vol. 72, N 2. – P. 113-153.
42. Omanwar S., Fahim M. Mercury exposure and endothelial dysfunction: an interplay between nitric oxide and oxidative stress // *Int. J. Toxicol.*, 2015. – Vol. 34, N 4. – P. 300-307.
43. Pollard K., Cauvi D., Toomey C., Hultman P., Kono D. Mercury-induced inflammation and autoimmunity // *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.*, 2019. – Vol. 1863, N 12. – P. 129299. doi: 10.1016/j.bbagen.2019.02.001.
44. Anders D., Keiser B., Benton B., Melber A., Olivera D., Holmes W., Paradiso D., Anderson D., Ray R. Transient receptor potential (TRP) channels as a therapeutic target for intervention of respiratory effects and lethality from phosgene // *Toxicol. Lett.*, 2016. – Vol. 244. – P. 21-27. doi: 10.1016/j.toxlet.2015.11.004.

45. He D., Chen J., Shao Yi., Zhou F., Shen J. Adenovirus-delivered angiopoietin-1 ameliorates phosgene-induced acute lung injury via inhibition of NLRP3 inflammasome activation // *Inhal. Toxicol.*, 2018. – Vol.30, N 4-5. – P. 187-194.
46. Addis D.R., Lambert J.A., Ford D.A., Jilling T., Matalon S. Halogen gas exposure: toxic effects on the parturient // *Toxicol. Mech. Methods*, 2020. – P. 1-16. doi: 10.1080/15376516.2020.1736702.
47. Vion A., Rautou P., Durand F., Boulanger C., Valla D. Interplay of inflammation and endothelial dysfunction in bone-marrow transplantation: focus on hepatic veno-occlusive disease // *Sem. Thromb. Hemost.*, 2015. – Vol. 41, N 6. – P. 629-643.
48. Iqbal A., Iqbal M., Sharma S., Ansari M., Naimi A., Ali S., Haque S. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: old drug with a new vision // *Life Sci.*, 2019. – Vol. 218. – P. 112-131.
49. Chen M., Zhang C., Zhang J., et al. The involvement of DAMP-mediated inflammation in cyclophosphamide-induced liver injury and the protection of liquiritigenin and liquiritin // *Eur. J. Pharmacol.*, 2019. – Vol. 856. – P. 172421. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172421.
50. Sales A., Negrão M., Testa L., et al. Chemotherapy acutely impairs neurovascular and hemodynamic responses in women with breast cancer // *Am. J. Heart. Circ. Physiol.*, 2019. – Vol. 317, N 7. – P. H1-H12.
51. Krüger-Genge A., Steinbrecht S., Küpper J-H., Lendlein A., Jung F. Evidence for cytostatic effect of cyclophosphamide on human vein endothelial cells in cancer therapy: preliminary in vitro results // *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2018. – Vol. 69, N 1-2. – P. 267-276.
52. Leite L.N., do Vale G.T., Simplicio J.A., et al. Ethanol-induced erectile dysfunction and increased expression of pro-inflammatory proteins in the rat cavernosal smooth muscle are mediated by NADPH oxidase-derived reactive oxygen species // *Eur. J. Pharmacol.*, 2017. – Vol. 804. – P. 82-93. doi: 10.1016/J.ejphar.2017.03.024.
53. Bishehsari F., Magno E., Swanson G., et al. Alcohol and gut-derived inflammation // *Alcohol Res.*, 2017. – Vol. 38, N 2. – P. 163-171.
54. Eby J.M., Majetschak M. Effects of ethanol and ethanol metabolites on intrinsic function of mesenteric resistance arteries // *PLoS One*, 2019. – Vol. 14, N 3. – P. e0214336. doi: 10.1371/journal.pone.0214336.
55. Alves N., Yuan S., Breslin J. Sphingosine-1-phosphate protects against brain microvascular endothelial junctional protein disorganization and barrier dysfunction caused by alcohol // *Microcirculation*, 2019. – Vol. 26, N 1. – P. e12506. doi: 10.1111/micc.12506.

56. Liu R., Hong J., Xu X., et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention // *Nat. Med.*, 2017. – Vol. 23, N 7. – P. 859-868.
57. Tang W., Kitai T., Hazen L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease // *Circ. Res.*, 2017. – Vol. 120, N 7. – P. 1183-1196.
58. Lau W.L., Savoj J., Nakata M.B., Vaziri D. Altered microbiome in chronic kidney disease: systemic effects of gut-derived uremic toxins // *Clin. Sci. (Lond.)*, 2018. – Vol.132, N 5. – P. 509-522.
59. Мечников И.И. Продолжительность жизни животных // *Этюды оптимизма*. – М.: Наука, 1986. – с. 72.
60. Ивницкий Ю.Ю., Шефер Т.В., Рейнюк Т.В. Эндогенный аммиак в токсическом процессе. Развитие концепции эндотоксикоза. – Б.м.: Palmarium Academic Publishing, 2012. – 176 с. ISBN:978-3-8473-9499-0.
61. Yang D., Hazey J. W., David F. et al. Integrative physiology of splanchnic glutamine and ammonium metabolism // *Am. J. Endocrinol. Metab.*, 2000. – Vol. 278. – P. E469–E476.
62. Saleem T., Hassan M., Oriquat G., Soliman A., Youssef A., Ammari W. Blood gases, plasma ammonia levels and urine analysis; a potential for early detection of some inborn errors of metabolism // *Int. J. Biochem. Res.*, 2016. – Vol. 15, N 4. – P. 1-10.
63. Ганн М., Массен В. М., Ненцкий М., Павлов И. П. Экковский свищ вен нижней полой и воротной и его последствия для организма // *Арх. Биол. Наук*, 1892. – Т. 1, № 4. – С. 400-444.
64. Pagana K., Pagana T.J., eds. *Mosby's manual of diagnostic and laboratory tests*. – 5th ed. – St.Louis: Mosby Elsevier, 2014. – 1245 p.
65. Scott T., Kronsten T., Hughes R., Shawcross D. Pathophysiology of cerebral oedema in acute liver failure // *World J. Gastroenterol.*, 2013. – Vol. 19, N 48. – P. 9240-9255.
66. Skowrońska M., Albrecht J. Oxidative and nitrosative stress in ammonia neurotoxicity // *Neurochem. Int.*, 2013. – Vol. 62, N 5. – P. 731-737.
67. Tranah T.H., Manakkat G.K., Ryan J., Shawcross D.L. Systemic inflammation and ammonia in hepatic encephalopathy // *Metab. Brain Dis.*, 2013. – Vol.28, N 1. – P. 1-5.
68. Skwrońska M., Zielińska M., Wójcik-Stanaszek W., et al. Ammonia increases paracellular permeability of rat brain endothelial cells by a mechanism encompassing oxidative/nitrosative stress and activation of matrix metalloproteinases // *J. Neurochem.*, 2012. – Vol. 121, N 1. – P. 125-134.
69. Jayakumar A., Norenberg M. Hyperammonemia in hepatic encephalopathy // *J. Clin. Exp. Hepatol.*, 2018. – Vol. 8, N 3. – P. 272-280.

70. McClung H., Sloan H., Powers P., et al. Early changes in the permeability of the blood-brain barrier produced by toxins associated with liver failure // *Pediatr. Res.*, 1990. – Vol. 28, N 3. – P. 227-231.
71. Ochoa-Sanchez R., Rose C. Pathogenesis of hepatic encephalopathy in chronic liver disease // *J. Clin. Exp. Hepatol.*, 2018. – Vol. 8, N 3. – P. 262-271.
72. Shi K., Wang F., Jiang H., et al. Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients // *Dig. Dis. Sci.*, 2014. – Vol. 59. – P. 2109–2117. doi: 10.1007/s10620-014-3202-7.
73. Brown G.C. The endotoxin hypothesis of neurodegeneration // *J. Neuroinflammation*, 2019. – Vol. 16. – P. 180. doi: 10.1186/s12974-019-1564-7.
74. Rubin L.J., Parker J.L., Adams H.R. Bacterial lipopolysaccharide (endotoxin) and myocardial dysfunction // *Cardiovascular toxicology*. — 4th ed. / Ed. by D. Acosta. — London and New York: Tailor & Francis, 2005. — P. 216-262.
75. Iba T., Levy J.H., Hirota T., et al. Protection of the endothelial glycocalyx by antithrombin in endotoxin-induced rat model of sepsis // *Thromb. Res.*, 2018. – Vol. 171. – P. 1-6. doi: 10.1016/j.thromres.2018.09.042.
76. Pfalzgraff A., Weindl G. Intracellular lipopolysaccharide sensing as a potential therapeutic target for sepsis // *Trends Pharmacol. Sci.*, 2019. – Vol. 40. – P. 187–197.
77. Morris M.C., Gilliam E.A., Li L. Innate immune programming by endotoxin and its pathological consequences // *Front. Immunol.*, 2015. – Vol. 5. – P. 680. doi: 10.3389/fimmu.2014.00680.
78. Widerman R.F., Erf G.F. Chapman M.E. Intravenous endotoxin triggers pulmonary vasoconstriction and pulmonary hypertension in broiler chickens // *Poult. Sci.*, 2001. – Vol. 80, N 5. – P. 647-655.
79. Vutukuri R., Brunkhorst R., Kestner R., et al. Alteration of sphingolipid metabolism as a putative mechanism underlying LPS-induced BBB disruption // *J. Neurochem.*, 2018. – Vol. 144. – P. 172–85.
80. Wang L., Cao Y., Gorshcov B. Et al. Ablation of endothelial Pfkfb3 protects mice from acute lung injury in LPS-induced endotoxemia // *Pharmacol. Res.*, 2019. – Vol. 146. – P. 104292. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104292.
81. Lau W.L., Savoj J., Nakata M.B., Vaziri D. Altered microbiome in chronic kidney disease: systemic effects of gut-derived uremic toxins // *Clin. Sci. (Lond.)*, 2018. – Vol. 132, N 5. – P. 509-522.

82. Matsumoto T., Takayanagi K., Kojima M., Taguchi K., Kobayashi T. Acute exposure to indoxyl sulfate impairs endothelium-dependent vasorelaxation in rat aorta // *Int. J. Med. Sci.*, 2019. – Vol. 20. doi:10.3390/ijms20020338.
83. Lin C.J., Wu C.J., Wu P.C., et al. Indoxyl sulfate impairs endothelial progenitor cells and might contribute to vascular dysfunction in patients with chronic kidney disease // *Kidney Blood Press Res.*, 2016. – Vol. 41., N 6 – P. 1025–1036.
84. Cosola C., Rocchetti M.T., Cupisti A., Gesualdo L. Microbiota metabolites: Pivotal players of cardiovascular damage in chronic kidney disease // *Pharmacol. Res.* 2018. – Vol. 130. – P. 132–142.
85. Chiu C.A., Lu L.F., Yu T.H., et al. Increased levels of total P-Cresylsulphate and indoxyl sulphate are associated with coronary artery disease in patients with diabetic nephropathy // *Rev. Diabet. Stud.*, 2010. – Vol. 7. – P. 275–284.
86. Gondouin B., Cerini C., Dou L., et al. Indolic uremic solutes increase tissue factor production in endothelial cells by the aryl hydrocarbon receptor pathway // *Kidney Int.*, 2013. – Vol. 84. – P. 733–744. doi: 10.1038/ki.2013.133.
87. Sun C.Y., Hsu H.H., Wu M.S. P-cresol sulfate and indoxyl sulfate induce similar cellular inflammatory gene expressions in cultured proximal renal tubular cells // *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2013. – Vol. 28, N 1. – P. 70–78.
88. Zhu W., Gregory J.C., Org E., et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk // *Cell*, 2016. – Vol. 65. – P. 111–124.
89. Seldin M.M., Meng Y., Qi H., et al., Trimethylamine N-oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- κ B // *J. Am. Heart Assoc.*, 2016. – Vol. 5, N 2. – P. e00276. doi: 10.1161/JAHA.115.002767.
90. Heianza Y, Ma W., Manson J., Rexrode K., Qi L. Gut microbiota metabolites and risk of major adverse cardiovascular disease events and death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies // *J. Am. Heart Assoc.*, 2017. – Vol. 6, N 7. – P. e004947. doi: 10.1161/JAHA.116.004947.
91. Ogawa T., Kimoto M., Sasaoka K. Purification and properties of a new enzyme, NG,NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase, from rat kidney // *J. Biol. Chem.*, 1989 – Vol.2. – P. 4:10205–10209.
92. Masuda H., Goto M., Tamaoki S., Azuma H. Accelerated intimal hyperplasia and increased endogenous inhibitors for NO synthesis in rabbits with alloxan-induced hyperglycaemia // *Br. J. Pharmacol.*, 1999. – Vol. 12. – P. 211–218.

93. Malyszko J., Matuszkiewicz-Rowinska J. Endothelium, asymmetric dimethylarginine, and atherosclerosis in chronic kidney disease // *Polish Arch. Intern. Med.*, 2018. – Vol. 128, N 3. – 145-147.
94. Oliva-Damaso E., Oliva-Damaso N., Rodriguez-Esparragon F., et al. Asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginines in chronic kidney disease: a clinical approach // *Int. J. Mol. Sci.*, 2019. – Vol. 20. – P. 3668. doi:10.3390/ijms20153668.
95. Liu X., Xu X., Shang R., Chen Y. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease // *Nitric Oxide*, 2018. – Vol. 78. – P. 113-120. doi:10.1016/j.niox.2018.06.004.
96. Zeng Y., Pan Q., Wang X. Impaired mitochondrial fusion and oxidative phosphorylation triggered by high glucose is mediated by Tom22 in endothelial cells // *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2019. – Vol. 2019, article ID 4508762. doi: 10.1155/2019/4508762.
97. Haspula D., Vallejos A., Moore T., Tomar N., Dash R., Hoffmann B. Influence of a hyperglycemic microenvironment on a diabetic versus healthy rat vascular endothelium reveals distinguishable mechanistic and phenotypic responses // *Front. Physiol.*, 2019. – Vol. 10, article 558. doi: 10.3389/fphys.2019.00558.
98. Daiber A., Steven S., Vujacic-Mirski K., et al. Regulation of vascular function and inflammation via cross talk of reactive oxygen and nitrogen species from mitochondria or NADPH oxidase-implications for diabetes progression // *Int. J. Mol. Sci.*, 2020. – Vol. 21, N 10. – P. E3405. doi: 10.3390/ijms21103405.
99. Drake-Holland A.J., Noble M.I. The important new drug target in cardiovascular medicine – the vascular glycocalyx // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*, 2009. – Vol. 9. – P. 118–123.
100. Haidari M., Zhang W., Willerson J.T., Dixon, R.A. Disruption of endothelial adherens junctions by high glucose is mediated by protein kinase C-dependent vascular endothelial cadherin tyrosine phosphorylation // *Cardiovasc. Diabetol.*, 2014. – Vol. 13. – P. 105.
101. Sena C.M., Pereira A.M., Seicia R. Endothelial dysfunction — a major mediator of diabetic vascular disease // *Biochim. Biophys. Acta*, 2013. – Vol.1832. – P. 2216–2231.
102. Goligorsky M.S. Vascular endothelium in diabetes // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2017. – Vol. 312. – P. 266–275.
103. Ganguly P., Alam S.F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease // *Nutrition J.*, 2015. – Vol. 14. – P. 6. doi: 10.1186/1475-2891-14-6.
104. Baszczuk A, Kopczyński Z, Thielemann A. Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia // *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2014. –Vol. 68. – P. 91–100. doi: 10.5604/17322693.1087521.

105. Hirano T. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia // J. Atheroscler. Thromb., 2018. – Vol. 25, N 9. – P. 771-782.

106. Exner M., Hermann M., Hofbauer R., et al. Semicarbazide-sensitive amine oxidase catalyzes endothelial cell-mediated low density lipoprotein oxidation // Cardiovasc. Res., 2001. – Vol. 50, N 3. – P. 583-588.

107. Abdo A.I., Rayner B.S., van Reyk D.M., Hawkins C.L. Low-density lipoprotein modified by myeloperoxidase oxidants induces endothelial dysfunction // Redox. Biol., 2017. – Vol. 13. – P. 623-632. doi: 10.1016/j.redox.2017.08.004.

108. Dias H.K.I., Brown C.L.R., Polidori M.C.; Lip G.Y.H., Griffiths H.R. LDL-lipids from patients with hypercholesterolaemia and Alzheimer's disease are inflammatory to microvascular endothelial cells: Mitigation by statin intervention // Clin. Sci., 2015. – Vol. 129. – P. 1195–1206.

109. Цветкова М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н. Роль незатерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // Артериальная гипертензия, 2010. – Т. 16, № 1. – С. 93-103.

110. Ghosh A., Gao L., Thakur A., Siu P., Lai C. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction // J. Biomed. Sci., 2017. – Vol. 24, N 50. doi: 10.1186/s12929-017-0357-5.

111. Schönfeld P., Reiser G. Why does brain metabolism not favor burning of fatty acids to provide energy? – Reflections on disadvantages of the use of free fatty acids as fuel for brain // J. Cereb. Blood Flow Metab., 2013. – Vol. 33, N 10. – P. 1493-1499.

112. Wang L., Chen Y., Li X., Zhang Y., Gulbins E., Zhang Y. Enhancement of endothelial permeability by free fatty acid through lysosomal cathepsin B-mediated Nlrp3 inflammasome activation // Oncotarget, 2016. – Vol. 7. – P. 73229–73241.

113. Oteng A., Kersten S. Mechanism of action of trans fatty acids // Adv. Nutr., 2020, -- Vol. 11, N 3. – P. 697-708.

114. Lipski M., Deuel J., Baek J., et al. Human Hp-1 and Hp-2 phenotype-specific haptoglobin therapeutics are both effective in vitro and in guinea pigs to attenuate hemoglobin toxicity // Antioxidants & redox signaling, 2013. – Vol. 19, N 14. – P. 1619-1633.

115. Chiabrando D., Vinchi F., Fiorito V., Mercurio S., Tolosano E. Heme in pathophysiology: a matter of scavenging, metabolism and trafficking across cell membranes // Front. Pharmacol., 2014. – Vol. 5. – P. 61. doi: 10.3389/fphar.2014.00061.

116. Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб.: ООО «Фолиант», 2004. – 720 с.

117. Nath K., Belcher J., Nath M., et al. Role of TLR4 signaling in the nephrotoxicity of heme and heme proteins // Am.J. Physiol.Renal Physiol., 2018. – Vol. 314, N 5. – P. F906-F914.

118. Jenwy V., Eaton J., Balla G., Balla J. Natural history of the bruise: formation, elimination, and biological effects of oxidized hemoglobin // *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2013. – Vol. 2013. – P. 703571. doi: 10.1155/2013/703571.
119. Лейн Н. Кислород. Молекула, изменившая мир: Пер. с англ.. – М.: Издательство «Э», 2016. – с. 190.
120. Hopmann K., Cardey B., Gladwin M., Kim-Shapiro D., Ghosh A. Hemoglobin as a nitrite anhydrase: modelling methemoglobin-mediated N2O3 formation // *Chemistry*, 2011. – Vol. 17, N. 23. – P. 6348-6358.
121. Merle N., Paule R., Leon J., et al. P-selectin drives complement attack on endothelium during intravascular hemolysis in TLR-4/heme-dependent manner // *PNAS*, 2019. – Vol. 116, N 13. – P. 6280-6285.
122. Cholette J., Pietropaoli A., Henrichs K., et al. Elevated free hemoglobin and decreased haptoglobin levels are associated with adverse clinical outcomes, unfavorable physiologic measures, and altered inflammatory markers pediatric in pediatric cardiac surgery patients // *Transfusion*, 2018. – Vol. 58, N 7. – P. 1631-1639.
123. Chen G., Zhang D., Fuchs T., et al. Heme-induced neutrophil extracellular traps contribute to the pathogenesis of sickle cell disease // *Blood*, 2014. – Vol.123, N 24. – P.3818-3827.
124. Shi K., Wang F., Jiang H., et al. Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients // *Dig. Dis. Sci.*, 2014. – Vol. 59. – P. 2109–2117. doi: 10.1007/s10620-014-3202-7.
125. Green C.E., Turner A.M. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Respir. Res.*, 2017. – Vol. 18, N 1. – P. 20. doi: 10.1186/s12931-017-0505-1.
126. Szucs B., Szucs C., Petrekanits M., Varga J. Molecular characteristics and treatment of endothelial dysfunction in patients with COPD review article // *Int. J. Mol. Sci.*, 2019. – Vol. 20, N 18. P. 4329. doi: 10.3390/ijms20184329.
127. Chiabrando D., Vinchi F., Fiorito V., Mercurio S., Tolosano E. Heme in pathophysiology: a matter of scavenging, metabolism and trafficking across cell membranes // *Front. Pharmacol.*, 2014. – Vol. 5. – P. 61. doi: 10.3389/fphar.2014.00061.
128. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension // *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2017. – Vol. 956. – P. 511–540.
129. Malerba M., Nardin M., Radaeli A., Montuschi P., Carpagano G.E., Clini E. The potential role of endothelial dysfunction and platelet activation in the development of thrombotic risk in COPD patients // *Expert Rev. Hematol.*, 2017. – Vol. 10. – P. 821–832.

130. Vairappan B. Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress // *World J. Hepatol.*, 2015. – Vol. 7. – P. 443–459.
131. Mitra R., O’Neil G.L., Harding I.C., Cheng M.J., Mensah, S.A., Ebong E.E. Glycocalyx in atherosclerosis- relevant endothelium function and as a therapeutic target // *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2017. – Vol. 19, N 12. – P. 63. doi: 10.1007/s11883-017-0691-9.
132. Fu Q., Colgan S.P., Shelley C.S. Hypoxia: The force that drives chronic kidney disease // *Clin. Med. Res.*, 2016. – Vol. 14. – P. 15–39.
133. Wadkin J.C.R., Patten D.A., Kamarajah S.K., et al. CD151 supports VCAM-1-mediated lymphocyte adhesion to liver endothelium and is upregulated in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2017.–Vol.313.–P.138–149.
134. Gavin J.B., Maxwell L., Edgar, S.G. Microvascular involvement in cardiac pathology // *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1998. – Vol 30. – P. 2531–2540.
135. Frijns C.J.M., Kappelle L.J. Inflammatory cell adhesion molecules in ischemic cerebrovascular disease // *Stroke*, 2002. – Vol. 33. – P. 2115–2122.
136. Lutz J., Menke J., Sollinger D., Schinzel H., Thürmel K. Haemostasis in chronic kidney disease // *Nephrol. Dial. Transpl.*, 2014. – Vol. 29. – P. 29–40.
137. Wiseman S., Marlborough F., Doubal F., Webb D.J., Wardlaw J. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis // *Cerebrovasc. Dis.*, 2014. – Vol. 37. – P. 64–75.
138. Remková A., Remko M. Homocysteine and endothelial markers are increased in patients with chronic liver diseases // *Eur. J. Intern. Med.*, 2009. – Vol. 20. – P. 482–486.
139. Besedina A. NO-synthase activity in patients with coronary heart disease associated with hypertension of different age groups // *J. Med. Biochem.*, 2016. – Vol. 35. – P. 43–49.
140. Ikonomidis I., Voumvourakis A., Makavos G., et al. Association of impaired endothelial glycocalyx with arterial stiffness, coronary microcirculatory dysfunction, and abnormal myocardial deformation in untreated hypertensives // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 2018. doi: 10.1111/jch.13236.
141. Hernandez N.M., Casselbrant A., Joshi M., Johansson B.R., Sumitran-Holgersson S. Antibodies to kidney endothelial cells contribute to a “leaky” glomerular barrier in patients with chronic kidney diseases // *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.*, 2012. – Vol. 302. – P. 884–894.
142. Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V., Endothelial barrier and its abnormalities in cardiovascular disease // *Front. Physiol.*, 2015. – Vol. 6. – P. 365.

143. Ветряков О.В., Халимов Ю.Ш., Быков В.Н., Фисун А.Я. Влияние различных степеней нормобарической гипоксии на физическую работоспособность человека // Вестник Российской Военно-медицинской Академии, 2018. – Т. 62, № 2. – с. 7-9.

144. Ivnitsky J.J., Schäfer T.V., Rejniuk V.L. Promotion of the toxic action of cyclophosphamide by digestive tract luminal ammonia in rats // ISRN Toxicology, 2011. – Vol. 2011, Article ID 450875, 4 pages, doi:10.5402/2011/450875.

145. Ивницкий Ю.Ю., Шефер Т.В., Тяптин А.А., Рейнюк В.Л. Изменения химического состава крови и головного мозга крыс при моделировании миелоабляционного режима применения циклофосфана // Токсикол. Вестник, 2019. – Т. 156, № 3. – С.13-18.

146. Кармишин А.М., Киреев В.А., Насонова Н.А., Березин Г.И., Афанасьев Р.В. Математические методы фармакологии, токсикологии и радиобиологии. – Воронеж: Издательство «Истоки», 2009. – 256 с.

147. Карпунина Н.С., Туев А.В. Chlamydothilapneumonie и атерогенез: свидетель или подозреваемый? // Мед. Альманах, 2010. – Т. 4, № 13. – С. 252-257.

148. Ferrer, R.; Mateu, X.; Maseda, E.; Yébenes, J.C.; Aldecoa, C.; De Haro, C.; Ruiz-Rodriguez, J.C.; Garnacho-Montero, J. Non-oncotic properties of albumin. A multidisciplinary vision about the implications for critically ill patients // Expert Rev. Clin. Pharmacol., 2018. – Vol. 11. – P. 125–137.

149. Kuck J.L., Bastarache J.A., Shaver C.M., et al. Ascorbic acid attenuates endothelial permeability triggered by cell-free hemoglobin // Biochem. Biophys. Res. Commun., 2018. – Vol. 495, N 1. – P. 433-437.

150. Wang W., Wu Q., Sui Y., Wang Y., Qiu. Rutin protects endothelial dysfunction by disturbing Nox4 and ROS- sensitive NLRP3 inflammasome // Biomed. Pharmacother., 2017. – Vol. 86. – P. 32-40. doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.134.

151. Pingali U., Nutalapati C., Illendulla V. Evaluation of the effect of fish oil alone and with combination with a proprietary chromium complex on endothelial dysfunction, systemic inflammation and lipid profile in type 2 diabetes mellitus – a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study // Diabetes Metab. Syndr. Obes., 2020. – Vol. 13. – P. 31-42. doi: 10.2147/DMSO.S220046.

152. Rodella L., Lamon B.D., Sangras B., Goodman A.T., Falck J.R., Abraham N.G. Carbon monoxide and biliverdin prevent endothelial cell sloughing in rats with type I diabetes // Free Radic. Biol. Med., 2006. – Vol. 40, N 12. – P. 2198-2205.