

Ендотеліопротекція у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з COVID-19: аспекти застосування різних терапевтичних стратегій

О.Б. Динник¹, С.Є. Мостовий^{2, 3}, Н.М. Бобок⁴, В.Є. Медведєв⁵

1. ТОВ «Інститут еластографії», м. Київ, Україна

2. Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

3. Медичний центр «Медбуд», м. Київ, Україна

4. Instytutum AG, м. Цуг, Швейцарія

5. Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Коронавірусна хвороба – 2019 (COVID-19) та ішемічна хвороба серця (ІХС) є пандемічними, їх синергія значно впливає на популяційні захворюваність і смертність. Щоразу більша кількість доказів свідчить, що COVID-19 може погіршувати стан пацієнтів з ІХС саме через поглиблення ендотеліальної дисфункції. У цій статті ми розглянули механізми розвитку ендотеліальної травми та роль різних терапевтичних стратегій у захисті ендотелію й покращенні прогнозу в пацієнтів з ІХС, інфікованих вірусом SARS-CoV-2.

МЕТА. Визначити роль різних терапевтичних засобів, а також модифікації способу життя (рух і дієта) у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 для покращення ендотеліальної функції, прогнозу та виживання цієї когорти хворих.

РЕЗУЛЬТАТИ. Ендотеліопротекція є важливою терапевтичною стратегією в лікуванні пацієнтів з ІХС і COVID-19. Використання статинів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, сартанів, нових антикоагулянтів, L-аргініну, сулодексиду, цитиколіну, ресвератролу, вживання цільових харчових продуктів і ходьба можуть сприяти зменшенню ендотеліальної дисфункції, зниженню ризику ускладнень і покращенню прогнозу в цих пацієнтів. Комплексний підхід до лікування, включно з медикаментозною терапією та корекцією способу життя, є ключем до ефективного управління станом ендотелію в пацієнтів з ІХС і COVID-19.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ендотеліопротекція, ішемічна хвороба серця, COVID-19, ендотелій, ендотеліїт, коагулопатії, стрес зсуву, глюкозотоксичність, оксид азоту, L-аргінін, статини, середземноморська дієта, поліфеноли, антистаріння.

Endothelial protection in patients with coronary heart disease in combination with COVID-19: aspects of the different therapeutic strategies

O.B. Dynnyk¹, S.Ye. Mostovyi^{2, 3}, N.M. Bobok⁴, V.Ye. Medvediev⁵

1. LLC "Institute of Elastography", Kyiv, Ukraine

2. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

3. Medical Center "Medbud", Kyiv, Ukraine

4. Instytutum AG, Zug, Switzerland

5. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

BACKGROUND. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and coronary heart disease (CHD) are pandemics, their synergy significantly affects population morbidity and mortality. Growing evidence suggests that COVID-19 may worsen the state of the CHD precisely by aggravating endothelial dysfunction. In this article, we review the mechanisms of endothelial injury and the role of different therapeutic strategies in protecting the endothelium and improving prognosis in the treatment of CHD patients infected with SARS-CoV-2.

OBJECTIVE. The role of different therapeutic agents, as well as lifestyle modifications (exercise and diet) in patients with CHD in combination with COVID-19, was determined to improve endothelial function, prognosis and survival of this cohort of patients.

RESULTS. Endothelial protection is an important therapeutic strategy in the treatment of patients with CHD and COVID-19. The use of statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, sartans, new anticoagulants, L-arginine, sulodexide, citicoline, resveratrol, targeted foods, and walking can help reduce endothelial dysfunction, the risk of complications and improve the prognosis of these lesions. A comprehensive approach to treatment, including drug therapy and lifestyle modification, is the key to effective management of the endothelium condition in the case of CHD and COVID-19.

KEY WORDS: endothelioprotection, coronary heart disease, COVID-19, endothelium, endotheliitis, coagulopathy, share stress, glucose toxicity, nitric oxide, L-arginine, statins, Mediterranean diet, polyphenols, anti-aging.

Вступ

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) є головним механізмом, що лежить в основі багатьох серцево-судинних захворювань (ССЗ), включно з ішемічною хворобою серця (ІХС). Саме з ЕД бере початок патологічний серцево-судинний континуум аж до термінальної стадії ураження серця [1, 2]. Ситуація ускладнюється при поєднанні ІХС з коронавірусною хворобою – 2019 (COVID-19), спричиненою збудником SARS-CoV-2. Доведено, що цей вірус не тільки зумовлює респіраторні ураження, але й значно впливає на серцево-судинну систему (ССС), плазмовий і тромбоцитарний гемостаз. Ендотеліальні клітини є важливою мішенню для SARS-CoV-2, що призводить до розвитку ендотеліїту [3]. Це спричиняє тромботичні ускладнення, котрі часто спостерігаються в пацієнтів з COVID-19 і постковідними ускладненнями. Поліорганність і полісистемність ураження при COVID-19 більшість дослідників пов'язують з ендотеліїтом і руйнуванням гематотканинних бар'єрів, зокрема гематоенцефалічного [4]. Можливість підтримання ендотеліальної функції в таких пацієнтів, усвідомлене застосування ендотеліопротекторів стають надзвичайно актуальними.

Мета огляду: визначити чинники ураження ендотеліальної функції та роль різних терапевтичних засобів, а також модифікації способу життя (рух і дієта) у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 для покращення ендотеліальної функції, прогнозу та виживання цієї когорти хворих.

Матеріали та методи

В основу дослідження лягли результати пошуку в мережі «Інтернет» за допомогою Google Scholar, Scopus, CrossRef і PubMed з використанням ключових слів: «ендотеліопротекція», «ішемічна хвороба серця», «COVID-19», «ендотеліальна дисфункція», «ендотеліїт», «стрес зсуву», «глюкозотоксичність», «оксид азоту», «середземноморська дієта», «антистаріння».

Результати та їх обговорення

Ендотеліальна травма

Ураження ендотелію у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 може бути описане кількома механізмами.

1. *Артеріальна гіпертензія та стрес зсуву.* Підвищений тиск крові в артеріях, що за законом Бернуллі відповідно підвищує швидкість пульсувального плинку крові, може механічно пошкоджувати ендотеліальні клітини через стрес зсуву (shear stress) [4]. Стрес зсуву має два компоненти: стабільний, що виникає при постійному рівномірному потоці рідини, та пульсувальний, що спостерігається при змінному

потоці, наприклад в артеріях, де кров має пульсувальний і реверсний характер під впливом серцевого викиду та скорочень артерій м'язового типу («периферичне артеріальне серце» за В.М. Яновським).

Цитоскелет ендотеліоцитів здатен рецептувати деформації від стресу зсуву й відповідати адекватно каскадом біохімічних реакцій задля адаптації. У нормі пропорційний деформації ендотеліоцитів синтез оксиду азоту (NO) в ділянці артерії, що піддається дії підвищеного стресу зсуву, забезпечує відповідне збільшення просвіту артерії завдяки потокозалежній міорелаксації. За тим самим законом Бернуллі збільшення просвіту судини сприяє зниженню швидкості, а отже, зменшенню травми ендотелію. Буквально здоровий ендотелій сам себе рятує від дії надмірного стресу зсуву та запобігає травмі (ендотеліопротекція). ЕД унеможлиблює адекватну адаптацію артерії до високого тиску, і це замикає згубне коло травми ендотелію, що є головним пусковим механізмом атерогенезу. Злущений ендотелій або такий, що вільно циркулює в крові, є маркером судинної травми [5].

Оголена базальна мембрана судинної стінки через численні сигнальні молекули стимулює в печінці синтез і секрецію в кров значної кількості ліпопротеїнів низької (ЛПНЩ) і дуже низької щільності (ЛПДНЩ) [6]. Механізм адаптивної реакції ендотелію на потік крові є фундаментальним для розуміння глобального функціонування ССС і впливу на здоров'я ендотелію. Ось чому, власне, надмірні й неперсоніфіковані кардіоавантаження можуть бути шкідливими з огляду на додаткову травму ендотелію за вже наявної ЕД на тлі COVID-19.

Важливим аспектом в ендотеліопротекції є те, що стрес зсуву може активувати різні сигнальні шляхи в ендотеліальних клітинах, які впливають на експресію генів, пов'язаних із запаленням і судинним тонусом. За підвищеного стресу зсуву відбувається активація ендотелію, що може призвести до залучення імунних клітин і прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-1, ІЛ-6), фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α). Ендотелій є як місцем, так і джерелом запальних реакцій, спричинених серцево-судинними чинниками ризику, часто опосередкованими через активні форми кисню (АФК) й ангіотензин II [7].

З огляду на викладені вище факти стає очевидним, що у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 стрес зсуву може виступати провідним чинником впливу на регуляцію ендотеліальної функції та загальний стан ССС. Дослідження впливу стресу зсуву на ендотелій і його десквамацію залишаються ключовою темою в кардіології та судинній біології [8].

2. *Запалення.* Гострі та хронічні запальні й алергічні процеси в організмі можуть призводити до травматизації ендотеліальних клітин, особливо через атаку циркулювальних

імунних комплексів і гістаміну. Така імунна агресія супроводжується підвищенням експресії адгезійних молекул і цитокінів, що спричиняє інфільтрацію імунних клітин у стінку судин. Ще одним пусковим чинником запалення може виступати все той самий стрес зсуву за класичним патофізіологічним сценарієм: альтерація судинної стінки, ексудація та проліферація. Атеросклероз позиціонується в сучасній кардіології саме як хронічний запальний процес у судинах, який має чіткий судинний континуум, що починається від моменту ендотеліальної травми та неухильно трансформується з утворенням атеросклеротичних бляшок у коронарних й інших басейнах з виникненням гострого коронарного синдрому, цереброваскулярних подій, вітальних аритмій, раптової смерті й інших ускладнень [9].

3. Окислювальний стрес і локальна ішемія стінки артерій. Окислювальний стрес виникає, коли вільні радикали перевищують здатність антиоксидантних систем нейтралізувати їх. Через мітохондріальну дисфункцію в крові накопичуються АФК [10]. АФК ушкоджують клітинні структури, включно з ендотелієм, гладкими м'язами медії, *vasa vasorum* [11]. Ішемія відтинків артерій провокує саме в цих локусах сценарій атерогенезу. Варто згадати згубну дію потужного вазоконстриктора мікроциркуляторного русла – нікотину та йому подібних чинників. Зміни жорсткості мембран формених елементів крові, зниження їхнього дзета-потенціалу, седиментація тромбоцитів та еритроцитів (монетні стовпчики) як при COVID-19, так і при гіперглікемії призводять до мікротромбоутворення в мікроциркуляторному руслі стінок магістральних макросудин *vasa vasorum*. Буквально мікроангіопатія запускає сценарій макроангіопатії [12].

4. Дисліпідемія та гіперліпідемія. Високий рівень ліпідів у крові, особливо тригліцеридів, ЛПНЩ і ЛПДНЩ, їх окиснення АФК можуть провокувати їх атаку на ендотелій судин, активний перенос у субендотеліальні шари судинної стінки. Це спричиняє експресію тканинних судинних макрофагів, трансформацію міоцитів медії. Місця травми ендотелію провокують rolling, адгезію й міграцію циркулювальних лімфоцитів, що додає активності запаленню та прогресивному пошкодженню в стінці судини з подальшим накопиченням окиснених форм ліпідів у пінистих клітинах і формуванням бляшок [13].

5. Дисбаланс ендотеліальних факторів. Ендотелій виробляє різноманітні фактори, зокрема вазодилатори й вазоконстриктори (NO, H₂S і ендотеліні). Їх дисбаланс призводить до порушення найважливішої функції ендотелію – регуляції судинного тону. Утворений з L-аргініну за участю ферменту NO-синтази (NOS) NO паракринно активує в гладком'язових клітинах медії гуанілатциклазу. Остання стимулює синтез циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), що й забезпечує вазодилатацію. Ефекти NO залежать від його концентрації, місця вироблення, ступеня дифузії крізь судинну стінку, здатності взаємодіяти з кисневими радикалами, рівня інактивації. Існує два рівні секреції NO: 1) базальна секреція NO, що у фізіологічних умовах підтримує тонус судин у спокої та забезпечує неадгезивність ендотелію щодо формених елементів крові [14]; 2) стимульована секреція NO (стимулами виступають ацетилхолін, брадикінін, гіпоксія, механічна деформація – стрес зсуву), що забезпечує вазодилатацію у відповідь на плин крові [15].

Пригнічення синтезу фізіологічних концентрацій NO відіграє найважливішу роль у механізмах ініціації та прогресування каскаду ендотеліальних порушень. Вазопрокторні функції NO, крім участі у вазодилатації, полягають у модуляції вивільнення вазоактивних медіаторів, пригніченні адгезії лейкоцитів і тромбоцитів до судинної стінки. Це відбувається за допомогою інгібування експресії молекул адгезії VCAM-1, ICAM-1, E-селектину, зниження стабільності мРНК моноцитарного хемотаксичного фактора. Механізми антипроліферативної дії NO беруть участь у ремоделюванні судинної стінки шляхом пригнічення мітогенезу та проліферації прилеглих до ендотелію гладком'язових клітин і фібробластів [16, 17]. Окрім того, NO інгібує експресію прозапальних генів судинної стінки, зокрема транскрипційного фактора NF-κB. Важливою є участь NO в пригніченні активації, секреторних функцій, адгезії й агрегації тромбоцитів шляхом підвищення в них рівня цГМФ [18-20].

Головна роль NO як вазоактивної речовини, що походить власне з ендотелію, полягає саме в забезпеченні ендотеліального гомеостазу. Асиметричний диметиларгінін (ADMA), аналог L-аргініну, є природним продуктом метаболізму, що циркулює в крові. Підвищені рівні ADMA пригнічують синтез NO ендотелієм і таким чином спричиняють атерогенез. Чітко встановлено зв'язок ADMA з дисфункцією ендотелію й те, що цей чинник є незалежним предиктором майбутніх серцево-судинних подій [21, 22].

6. Глюкозотоксичність. Значну роль в ендотеліальній травмі відіграє глюкозотоксичність. Високий рівень глюкози сам по собі, а також побічні продукти глюкози індукують ЕД як великих судин, так і мікроциркуляторного русла. Токсичні побічні продукти глюкози охоплюють кінцеві продукти прогресивної глікації (AGEs) – групи модифікованих білків та/або ліпідів, які стають глікованими після впливу цукрів, і метаболіти глюкози, що утворюються за допомогою поліолового шляху. Ці пов'язані з глюкозою ендотеліотоксини значною мірою індукують апоптоз і підвищення проникності ендотеліальних клітин, зміни ендотеліального глікокаліксу. Наслідком дисфункції ендотелію клубочків нирок є альбумінурія. Крім того, високий уміст глюкози та побічних продуктів погіршує здатність до відновлення ендотелію, зменшення кількості й функції ендотеліальних клітин-попередників (ЕКП).

Ураження структурної та функціональної цілісності ендотелію через глюкозотоксичність призводять неухильно до розвитку кардіометаболічних захворювань (серцево-судинний континуум). ЕКП є циркулювальними компонентами ендотелію, які відіграють важливу роль у гомеостазі судин. Вони підтримують ендотеліальні структури та функції, здатні диференціюватися в зрілі ендотеліоцити й відновлювати пошкоджений ендотеліальний шар. На сьогодні вже запропоновано деякі терапевтичні підходи для усунення дисфункції ЕКП [24].

Механізми ендотеліальної токсичності високим умістом глюкози / побічних продуктів глюкози також охоплюють зміни в синтезі факторів росту, як-от TGF-β і VEGF, індукцію окислювального стресу, запалення та зниження біодоступності NO. Розуміння цих механізмів дає змогу представити й потенційні методи лікування для зменшення дисфункції

ендотелію при цукровому діабеті та метаболічному синдромі [25].

7. *Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ)*. Високий рівень гомоцистеїну (ГГЦ) пов'язаний з підвищеним ризиком судинних захворювань. Докази цього впливають з епідеміологічних досліджень, які показують, що ГГЦ асоціюється з передчасними периферичними, коронарними та цереброваскулярними подіями незалежно від інших чинників ризику [26]. Можливі механізми, за допомогою яких гомоцистеїн спричиняє пошкодження судин, охоплюють пошкодження ендотелію, дисфункцію ДНК ендотеліоцитів і міоцитів, проліферацію гладком'язових клітин, посилення окислювального стресу, зниження активності глутатіонпероксидази, утворення АФК й індукторів запалення. ГГЦ спричиняє пряме пошкодження ендотеліальних клітин як *in vitro*, так й *in vivo*. Клінічно це проявляється порушенням потокозалежної вазодилатації через зниження синтезу та біодоступності NO. Порушення метаболізму NO проковує й посилює атеротромбогенез і окислювальний стрес. Пошкодження ендотелію є ключовим аспектом і передує клінічним проявам захворювання. Крім того, ЕД, що зумовлена ГГЦ, також підсилює прояви атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, ішемічно-реперфузійних ушкоджень і нейродегенеративних захворювань [27]. Гомоцистеїн є попередником сірководню (H_2S), який утворюється в процесі транссульфування, що каталізується ферментами цистатіонін- β -синтазою та цистатіонін- γ -ліазою. H_2S – це фізіологічний важливий газотрансмітер, який нещодавно ідентифіковано як новий медіатор у серцево-судинному гомеостазі. H_2S є потужним поліфункціональним вазодилатором і синергічно з NO регулює просвіт судин, захист ендотелію від окислювального стресу, ішемічних реперфузійних ушкоджень і хронічного запалення [28]. На сьогодні вже запропоновано низку молекул-донорів H_2S , що забезпечують повільне й поступове вироблення та внутрішньоклітинне вивільнення H_2S [24].

8. *Гіперурикемія*. Сечова кислота (СК) у людини є кінцевим продуктом метаболізму пуринів. Не викликає сумніву кореляція гіперурикемії з ЕД та серцево-судинними подіями [29]. Синтез СК каталізується ксантинооксидазою. У процесі метаболізму пуринів одночасно із СК утворюються й АФК, включно із супероксидом. Реакція супероксиду з NO призводить до зниження біодоступності NO та збільшення вироблення пероксинітриду. Ці реактивні окислювачі можуть погіршувати функцію ендотелію. Отже, ксантинооксидаза може бути терапевтичною мішенню при лікуванні ЕД. Клінічні дослідження показали відновлення ЕД у пацієнтів із серцево-судинними чинниками ризику при лікуванні інгібіторами ксантинооксидази [30].

Однак до кінця ще не з'ясовано, чи СК сама по собі є незалежним причинним фактором ризику ЕД, чи через дію АФК. Експериментально показано, що СК активно всмоктується ендотеліальними клітинами за допомогою специфічних транспортерів, які експресовані в ендотеліальних клітинах. Отже, вона самостійно здатна спричинити ЕД через підвищений окислювальний стрес й індукцію запалення. Проте показано кооперативний вплив СК на ЕД через її тісний зв'язок з іншими відомими серцево-судинними чинниками ризику. Крім того, наявний складний зв'язок

між ЕД та СК, що пояснюється потужними антиоксидантними властивостями останньої. Показано також, що ГГЦ і гіперурикемія можуть мати синергізм у пошкодженні судинного ендотелію [31].

На нашу думку, найважливішим джерелом гіперурикемії при метаболічному синдромі є розпад аденозинтрифосфату (АТФ) до аденіну. АТФ – це нуклеотид, який складається з аденіну, рибози та трьох залишків фосфорної кислоти. По суті аденін є пурином, що вивільняється при передаванні фосфорної кислоти від АТФ до молекул глюкози та фруктози в процесі окислювального фосфорилування в мітохондріях. У разі розвитку метаболічного синдрому й цукрового діабету 2 типу катастрофічно надмірне надходження глюкози та фруктози в організм виснажує запаси АТФ і тим самим є біохімічною причиною гіперурикемії [32-34].

9. *Старіння й ендотелій*. Відомо, що старіння органів і систем організму людини відбувається нерівномірно й ССС глобально старіє першою. Старіння є важливим чинником ризику для розвитку багатьох ССЗ, як-от атеросклероз і гіпертензія, із загальною основною обставиною – прогресивне зниження функції ендотелію [35].

Дисфункція ендотелію судин виникає в процесі старіння людини й супроводжується погіршенням балансу між судинорозширювальними та вазоконстрикторними речовинами, що виробляються ендотелієм. Атерогенез є процесом, залежним від віку. Одним з можливих зв'язків між старінням і функцією ендотелію є запальна відповідь у концепції патологічного серцево-судинного континууму [1, 2]. Тканини стінки судин стають мішенями токсичності активних форм кисню й азоту, прозапальних ІЛ й активованих лейкоцитів. Подальша регенерація в ушкоджених судинах є джерелом вікасоційованих транскрипційних похибок і призводить до патологічних змін при відновленні тканин стінки судин, у тому числі й ендотелію. Сам запальний стрес зумовлює передчасне старіння ендотеліоцитів та інших структур судин [36]. Базальне вивільнення NO, яке забезпечується помірними фізичними вправами, вважається найпотужнішим захистом від вікового ремоделювання компонентів ССС [37]. Із віком знижується потенціал регенерації судин через зниження кількості й активності циркулювальних ЕКП, здатних розпізнавати пошкодження в моношарі ендотелію (хоумінг). Вікові атеросклеротичні стенотичні зміни артерій активують сигнали самонаведення ЕКП, і цей феномен можна було б використати в стратегії відновлення судин за допомогою селективної клітинної терапії [38]. Щоб уникнути післязапальних і вікових змін, які призводять до передчасного старіння ендотелію, фармакологічний захист ендотелію агентами, зокрема донаторами NO, здатними модулювати його активність, здається нам вирішальним [39].

Існує достатньо доказів, що COVID-19 може ініціювати та прискорювати багатофакторні процеси старіння судин. Розбіжності між хронологічним і судинним віком можуть означати кращий або гірший стан судин. Клітини ендотелію, які старіють, набувають пов'язаного зі старінням секреторного фенотипу. В ендотелії, що старіє, спостерігаються окислювальний стрес, ЕД, дисрегуляція коагуляції та лейкоцитарна інфільтрація. Усі ці механізми призводять до посилення кальцифікації та жорсткості судин.

Коронавірус SARS-CoV-2, проникаючи в ендотеліоцити за допомогою рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2), завдає ендотелію прямої та непрямой шкоди. Непряме пошкодження виникає через гіперзапалення. Пряма шкода зумовлена впливом на рецептори АПФ-2, що може спричинити вазоконстрикцію й окислювальний стрес. Стає очевидним, що COVID-19 і старіння судин мають спільні патофізіологічні шляхи [40, 41]. Оскільки популяція людей похилого віку постійно зростає, з'ясування клітинних і молекулярних механізмів судинної дисфункції з віком має вирішальне значення для кращого спрямування відповідних і зважених стратегій, які використовують фармакологічні втручання та зміни способу життя для зниження ризику розвитку ССЗ у цієї популяції. Тут варто згадати фразу сера Вільяма Ослера (1849-1919): «Вам стільки років, на скільки старі ваші артерії» [42].

10. *ЕД і системний ендотеліт у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19.* Вірусна інфекція SARS-CoV-2 може інфікувати ендотеліальні клітини через рецептор АПФ-2, що призводить до їх пошкодження й апоптозу. Це підтверджується виявленням вірусних частинок у ендотеліальних клітинах різних органів. Інфікування ендотелію спричиняє вивільнення прозапальних цитокінів (ІЛ-1, -2R, -4, -6, -8 і -10, ФНП- α), що посилює запалення та призводить до подальшого пошкодження судинної стінки. Це може зумовлювати розвиток системного запалення та синдрому вивільнення цитокінів (цитокіновий шторм) [4, 23]. Пошкодження ендотелію змінює його антикоагулянтні властивості, перетворюючи поверхню судин (дзета-потенціал) з антитромботичної на протромботичну. Це спричиняє утворення тромбів і мікротромбів, що може призводити до порушення макро- й мікроциркуляції в органах [3, 8].

ЕД, активація лейкоцитів, відкладення компонентів комплементу та споживання тромбоцитів зумовлюють розвиток протромботичного стану (імунотромбозу), що може спричинити серйозні тромботичні ускладнення, а також порушення мікроциркуляції, вазоконстрикцію, ішемію органів, запалення та набряк тканин. Дослідження показали, що нуклеокапсидний білок SARS-CoV-2 активує ендотеліальні клітини людини через сигнальні шляхи TLR2/NF- κ B і MAPK. Дисфункція ендотелію, спричинена SARS-CoV-2, призводить до значного тромбоутворення та закупорення малих судин у легенях, нирках, серці, печінці й інших органах мікротромбами, що порушує їхні функції. Ураження ендотелію в пацієнтів з COVID-19 змінює його поверхню з антитромботичної на протромботичну. Коли субендотеліальний матрикс оголюється, його компоненти – адгезивні білки (як-от фактор фон Віллебранда, колаген, фібронектин) – беруть участь у формуванні первинного тромбу та подальшій гіперкоагуляції [3, 43].

У постковідний період ушкодження ендотелію судин, що було зумовлене цитокінами та вільними радикалами в умовах гіперімунної реакції, призводить до системного запалення. Пацієнти після одужання демонструють підвищений рівень цитокінів (ІЛ-2, -4, -6, -17) у сироватці крові порівняно з контролем, що свідчить про продовження запального процесу. Цитокіни підвищують проникність гематоенцефалічного бар'єра, що може спричинити інфекцію астроцитів

і мікроглії, активуючи нейрозапалення та нейродегенерацію. Дослідження виявили чіткий зв'язок між маркерами окислювального стресу та тяжкістю коронавірусної інфекції. Зростання вироблення АФК і зниження антиоксидантного захисту мають вирішальне значення в патогенезі COVID-19. Активація NF- κ B під впливом АФК призводить до прозапальної відповіді в організмі. Шлях передачі сигналів NF- κ B, активований SARS-CoV 3CLpro, є важливою складовою патофізіології цього вірусу. Крім того, протеаза SARS-CoV білок 3a також асоціюється з активацією мітохондріальних шляхів загибелі клітин [36]. Ураження ендотелію є складним процесом, що охоплює окислювальний стрес, запалення, гіперліпідемію, гіпертензію, стрес зсуву, глюкозотоксичність, ГГЦ та дисбаланс ендотеліальних факторів. Ці механізми взаємодіють один з одним і можуть спричинити розвиток ССЗ у хворих на ІХС з COVID-19.

Стратегії ендотеліопротекції

На сьогодні не сформовано ефективних протоколів лікування ЕД на засадах доказової медицини при хронічному коронарному синдромі, гіперхолестеринемії, гіпертонічній хворобі, серцевій недостатності у хворих на ІХС з гострою COVID-19 або постковідним синдромом.

Основними терапевтичними стратегіями ведення пацієнтів після COVID-19 визнано лікування основних захворювань і зменшення вираженості ознак персистивного запалення ендотелію й ЕД [3, 25, 28, 44].

Визнаними основними ознаками ЕД є:

1. Порушення біодоступності NO, зумовлене зменшенням експресії або інактивацією ендотеліальної NOS (eNOS), а також зниженням його синтезу. Це передбачає й зменшення кількості рецепторів на поверхні ендотеліоцитів, які зазвичай стимулюють утворення NO, та підвищену деградацію NO, що призводить до його руйнування до досягнення цільових клітин.
2. Зростання активності АПФ на поверхні ендотеліоцитів.
3. Підвищення вироблення ендотеліоцитами ендотеліну-1 та інших вазоконстрикторних речовин.
4. При значному ураженні ендотелію порушується його цілісність, через що з'являються ділянки без ендотеліальної вистілки в інтимі (деендотелізація). Це дає змогу нейрогормонам обходити ендотелій і безпосередньо взаємодіяти з гладком'язовими клітинами, зумовлюючи їх скорочення. У цьому контексті важливими є розроблення й застосування терапевтичних стратегій, які впливають на функцію ендотелію. Ендотеліопротекція передбачає використання різних фармакологічних агентів, спрямованих на відновлення та підтримання функцій ендотелію, зокрема підвищення вироблення NO, зменшення окислювального стресу й запалення, а також на запобігання тромбозу в системі мікроциркуляції.

До основних лікарських засобів, що застосовуються з цією метою, належать інгібітори АПФ, сартани, антагоністи кальцієвих каналів (АКК), статини, β -адреноблокатори, антагоністи альдостерону, антиагреганти, антикоагулянти та специфічні ендотеліопротектори, як-от сулодексид і цитиколін. Лікування ускладнень COVID-19 донорами NO також є об'єктом з патогенетичного погляду.

Кожен із цих препаратів має свої унікальні механізми дії, спрямовані на захист і відновлення ендотелію. Наприклад, інгібітори АПФ і сартани сприяють зниженню артеріального тиску та запобігають ремоделюванню судин, знижуючи ризик тромбозу й запалення [45]. АКК знижують тонус судин, покращуючи кровообіг і зменшуючи ризик ішемії.

Статини проявляють різноманітні плейотропні ефекти, позитивно впливаючи на ендотелій, а також можуть покращувати зсідання крові й активність тромбоцитів. Блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) сприяють покращенню ендотеліальної функції та мають антикоагулянтні властивості, зменшуючи експресію тканинного фактора в ендотеліальних клітинах. Вважається доцільним продовжувати приймання інгібіторів АПФ та/або блокаторів рецепторів ангіотензину II у пацієнтів з COVID-19, якщо вони вже отримували ці препарати за показаннями [46]. Статини відомі своєю здатністю знижувати холестерин, але також вони мають плейотропні ефекти, як-от антиоксидантна та протизапальна дії, що позитивно впливає на ендотелій.

Вибір оптимальної терапії для хворих на COVID-19 потребує врахування специфічних механізмів дії ендотеліопротекторів. Це може суттєво покращити прогноз пацієнтів і знизити ризик ускладнень [47-51].

У своїй роботі ми насамперед хотіли би привернути увагу до модифікації способу життя з метою покращення стану ендотеліальної функції у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19, а саме до відмови від шкідливих звичок (гіпераліментация цукру та крохмалю, паління тютюну, вживання наркотичних засобів і алкоголю), прихильності до певних принципів харчування й персоналізованого дозованого фізичного навантаження, особливо ходьби в помірному темпі відразу після основних прийомів їжі (теренкур).

Фізична активність

Фізичні навантаження сприяють помітному збільшенню кровотоку в скелетних м'язах, щоб відповідати метаболічним вимогам, і це явище називається робочою гіперемією, що досягається збільшенням вазодилатації.

Оскільки значна вазодилатація скелетних м'язів потенційно може призвести до артеріальної гіпотензії, активність симпатичної нервової системи мусить зрости, щоб адекватно підвищити серцевий викид і артеріальний тиск під час динамічних вправ. Однак посилена симпатична вазоконстрикція стримує кровотік скелетних м'язів, тому внутрішньом'язові артерії мають здатність пригнічувати симпатичну активність для підтримання гіперемії під час фізичного навантаження. Цікаво, що механічне стиснення внутрішньом'язової судинної мережі аналогічно стресу зсуву плинину крові в магістральних артеріях сприяє посиленню вазодилатації через активацію синтезу NO в мікроциркуляторному руслі скелетних м'язів. Гіперполяризація ендотелію, що виникає в дистальних артеріолах, розповсюджується в проксимальному напрямку до магістральних артерій, які саме живлять ці м'язи. Це явище збільшує загальний кровотік у скелетних м'язах під час їх скорочень [52].

Однією з фундаментальних переваг фізичних тренувань є існування інсулінозалежного й інсулінонезалежного

шляхів активного поглинання глюкози з крові під час скорочень скелетних м'язів [53]. Ґрунтуючись на цих засадах, ми запропонували 2023 року простий і доступний усім (і пацієнтам, і лікарям) принцип нормалізації енергетичного метаболізму в пацієнтів з кардіометаболічними ризиками: «З'їв глюкозу – негайно її спали помірною ходьбою!». Відому рекомендацію ходити пішки 10 000 кроків на добу ми пропонуємо розподілити на 3-4 прогулянки по 20-30 хвилин, але принципово – відразу після їди. Слід зауважити, що фізичне навантаження спрямоване передусім на зменшення рівня глюкози в крові, яка має пряму цитотоксичну дію як на шар ендотелію судин, так і на циркулювальні прогеніторні ендотеліальні клітини. Активне скорочення великої маси скелетних м'язів нижніх кінцівок мусить перехопити постпрандіальну глюкозу й мінімізувати ризик глюкозотоксичності. Зниження глікемії відповідно сприяє й зниженню в крові концентрацій інсуліну, кортизолу, альдостерону, метанефринів та інших сполук, які мають негативний вплив на ендотеліальну функцію. Принцип «З'їв – спали!» також зменшує надходження глюкози як субстрату для синтезу *de novo* тригліцеридів і холестерину в печінці [60].

Судинорозширювальна дія інсуліну сприяє поглиннанню глюкози скелетними м'язами, і попередні дослідження показали, що гостра та хронічна фізична активність покращує стимульовану інсуліном вазодилатацію й поглинання глюкози. Оскільки цей ефект вправ здебільшого проявляється в судинних руслах, які під час фізичних навантажень мають високу перфузію, було припущено, що підвищені напруга зсуву ендотеліальних клітин і біодоступність NO, пов'язані з кровотоком, є основними механізмами, за допомогою яких фізична активність посилює стимульовану інсуліном вазодилатацію [54]. Слід зазначити, що фізичні тренування знижують вплив таких маркерів запалення, котрі травмують ендотелій, як ФНП-к, С-реактивний білок (СРБ) та ІЛ-18, у скелетних м'язах і жировій масі. Цей ефект важливий для підвищення експресії GLUT-4, IRS-1 і чутливості до інсуліну. Крім прямих переваг у інсулінозалежному шляху поглинання глюкози, фізичне тренування збільшує максимальну аеробну здатність [53].

Харчування

Другим кроком у клінічній ендотеліопротекції мусить бути харчування. Доведено, що середземноморська дієта є однією з найкорисніших харчових стратегій для постійного підтримання здоров'я ССС загалом і нормальної ендотеліальної функції зокрема. Основні принципи цієї дієти передбачають обмеження в споживанні легкозасвоєваних вуглеводів, високе споживання свіжих овочів і фруктів, сирів, риби та морепродуктів (водорості), бобових, горіхів, оливкової олії, а також помірне споживання сухого червоного вина (ресвератрол). Водночас вона обмежує споживання червоного м'яса, цукру та цільномолочних оброблених продуктів [55, 56]. Одним з головних компонентів середземноморської дієти є оливкова олія першого й холодного віджиму, яка багата на мононенасичені та поліненасичені жирні кислоти у складі тригліцеридів (олеїнова кислота – до 80 %, лінолева й α -лінолева кислоти – до 20 %), поліфеноли та хлорофіл. Ці компоненти сприяють зниженню

рівня «поганого» холестерину (ЛПНЩ і ЛПДНЩ) та підвищенню рівня «хорошого» холестерину (ліпопротеїнів високої щільності). Комплекс цих речовин потужно покращує функцію ендотелію мікро- та макросудин. Антиоксиданти поліфеноли зменшують запалення й окислювальний стрес, що є важливим для підтримання здоров'я ендотелію, його стійкості до дії інших чинників, які травмують ендотелій [57]. Жир диких морських риб, особливо з полярних вод, є ще одним ключовим компонентом середземноморської дієти. Жир риб містить ω_3 -поліненасичені жирні кислоти. Відомі їхні потужні протизапальні й антиоксидантні властивості, що покращують функцію ендотелію та знижують жорсткість артеріальної стінки. Регулярне споживання ω_3 -жирних кислот знижує ризик розвитку ССЗ та покращує вазодилатаційну функцію ендотелію – «гренландський феномен».

Фрукти й овочі, які також становлять значну частину середземноморської дієти, містять велику кількість антиоксидантів, вітамінів і мінералів, які сприяють збереженню здоров'я судин. Складові цих продуктів зменшують окислювальний стрес і запалення в судинній стінці. Значна квота різноманітної клітковини в цій дієті відіграє роль холатосеквестрантів (сорбції холестерину та його похідних жовчних кислот із жовчі в просвіті кишківника), що відповідно знижує вміст холестерину в крові. Оздоровчий вплив клітковини як пробіотики на мікрофлору кишківника чинить позитивний ефект на судинний ендотелій через покращення імунітету макроорганізму, зниження агресії прозапальних чинників ентєрального походження, токсичних молекул, зокрема аміаку.

Загалом середземноморська дієта сприяє зменшенню ризику розвитку ССЗ та підтриманню загального здоров'я. Вона також відзначається гнучкістю й можливістю адаптації до різних кулінарних уподобань і місцевих продуктів, що робить її доступною для хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 [58, 59].

В Україні чимало виробників олій холодного віджиму, що мають навіть переваги перед оливковою в співвідношенні ω_3 - до ω_6 -жирних кислот (ляна, рижієва, конопляна й амарантова). «В Україні навіть легше дотримуватися середземноморської дієти, ніж на Середземному морі!» [60]. Деякі харчові продукти мають комплексну захисну дію. Зокрема, буряк, горіхи, насіння гарбуза та льону, оливки, водорості, гранати й чорниця містять велику кількість антиоксидантів, моно- та поліненасичених жирних кислот, вітамінів (С, В, Р, А, Е), клітковини й інших біологічно активних речовин, які сприяють захисту ендотелію. Включення цих продуктів у раціон може допомогти підтримати функцію ССС у пацієнтів з ІХС і COVID-19. Їжа не набуває статусу «суперпродукт» без причини. Цей статус надається тільки продуктам, часто на рослинній основі, які містять антиоксиданти. Поліфеноли – сполуки, що допомагають нейтралізувати вільні радикали, які можуть пошкодити клітинні білки та ДНК [61-64]. Чорні та червоні ягоди містять поліфеноли (антоціани й таніни), що теж мають ендотеліопротекторні властивості [60, 65]. Какао-боби, з яких роблять чорний шоколад, містять велику кількість флавоноїдів. Ці корисні сполуки мають потужні антиоксидантні властивості [61, 65]. Шпинат – одне з найкорисніших джерел зеаксантину

та лютеїну. Ці антиоксиданти широко вивчаються щодо їхньої користі для очей і капілярів сітківки. Буряк є корисним через високий вміст у ньому пігменту беталаїну (антиоксидант) і бетаїну (вітамін В7) [63, 64].

Окислювальний стрес діє як тригер атеросклерозу переважно через запалення. Астаксантин (один з найпотужніших антиоксидантів) є ефективним для продовження життя хворим на ІХС з COVID-19. Природними джерелами астаксантину є дріжджі та мікроводорості, а також сімейство червоних риб і ракоподібні. Астаксантин активує ген довголіття FOXO3. Крім того, він експресує гени, які борються з пошкодженням ДНК, структури білків, ліпідів і втратою функції стовбурових клітин [66].

Медикаментозні препарати

Медикаментозні стратегії ендотеліопротекції потребують окремого докладного огляду численних літературних джерел. Ми торкнемося лише головних груп і принципів.

Перша група медикаментів, що застосовуються для ендотеліопротекції, об'єднує препарати для контролю артеріальної гіпертензії та стресу зсуву – це широко відомі β -блокатори, інгібітори АПФ і сартани, АКК. Друга група – антагоністи альдостерону, або інгібітори РААС. Третя група – статини. Четверта група – антитромбоцитарні препарати. П'ята група – нові антикоагулянтні препарати. Шоста група – метаболічні засоби.

Бета-адреноблокатори

β -блокатори діють на β_1 -адренорецептори та зумовлюють ендотелієзалежну вазодилатацію, але небіволол діє на β_3 -адренорецептори та впливає на ендотелієнезалежну вазодилатацію. Карведилол, окрім β_1 -рецепторів, впливає на β_2 -рецептори, забезпечуючи додаткову вазодилатацію.

β -адреноблокатори мають декілька механізмів позитивного впливу на ендотелій, що сприяють покращенню функції судин і загального стану ССС. Основні механізми охоплюють: покращення вироблення NO, підвищення біодоступності NO (третє покоління β -блокаторів, як-от небіволол і карведилол). Це сприяє вазодилатації, зменшенню окислювального стресу та рівнів запальних маркерів, зокрема СРБ, і знижує запалення в судинній стінці. Деякі β -блокатори мають антиоксидантну активність, що допомагає зменшити рівні вільних радикалів і, відповідно, пошкодження ендотелію. Зменшення активації симпатичної нервової системи знижує вазоконстрикцію та зменшує тиск на судини, тобто стрес зсуву. Ефективне покращення функції ендотелію в пацієнтів з гіпертензією й іншими ССЗ робить β -блокатори важливим компонентом терапії для запобігання серцево-судинним ускладненням у хворих на ІХС із супутньою COVID-19 [49, 67].

Інгібітори АПФ

і блокатори рецепторів ангіотензину II (сартани)

Препарати цих груп широко використовуються в лікуванні артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності. Вони сприяють зниженню тиску та мають протизапальні й антиоксидантні властивості. Інгібітори АПФ і сартани можуть допомогти покращити ендотеліальну функцію, знизити

ризик розвитку серцево-судинних ускладнень і покращити загальний прогноз у пацієнтів з ІХС і COVID-19.

Інгібітори АПФ і сартани позитивно впливають на ендотелій через кілька механізмів:

- 1) підвищення біодоступності NO та зниження розпаду брадикініну, що сприяє виробленню NO, поліпшуючи вазодилатацію та знижуючи судинний тонус;
- 2) зменшення окислювального стресу завдяки зниженню утворення реактивних форм кисню, що допомагає захистити ендотеліальні клітини від пошкоджень;
- 3) антипроліферативний ефект: зниження активності ангіотензину II сприяє зниженню проліферації гладком'язових клітин судинної стінки, що запобігає розвитку атеросклерозу;
- 4) антифібротичний ефект: зниження утворення колагену та фіброзу в судинній стінці, що покращує її еластичність і функцію у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 [45].

Сартани знижують утворення АФК, рівні запальних маркерів, як-от СРБ, що сприяє зменшенню запалення судинної стінки та покращенню ендотеліальної функції у хворих на ІХС з COVID-19 [47, 67].

Ці механізми забезпечують багатогранний захист судинної системи, зменшують ризик розвитку ССЗ і покращують прогноз у пацієнтів з гіпертензією й іншими серцево-судинними патологіями [67, 68].

Антагоністи кальцієвих каналів

АКК позитивно впливають на ендотелій через декілька основних механізмів. Підвищення біодоступності NO: АКК сприяють підвищенню рівня NO, що забезпечує вазодилатацію та зниження судинного тонусу. Наприклад, амлодипін підвищує експресію eNOS, що збільшує вироблення NO [62]. Зниження окислювального стресу: такі АКК, як ніфедипін, амлодипін, лерканідипін, можуть зменшувати утворення реактивних форм кисню, захищаючи ендотеліальні клітини від окислювального пошкодження. Це сприяє зменшенню запалення та покращенню функціонального стану судинної стінки. Антиінфламаторний ефект: АКК знижують рівні запальних маркерів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-к) та зменшують активацію ендотеліальних клітин. Це допомагає зменшити запалення в судинній стінці й покращує ендотеліальну функцію [69]. Запобігання проліферації гладком'язових клітин: АКК інгібують проліферацію й міграцію гладком'язових клітин судинної стінки, що протидіє розвитку атеросклерозу та зберігає еластичність судин у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 [69, 70].

Антагоністи альдостерону, або інгібітори РААС

Інгібітори РААС, як-от спіронолактон та еплеренон, позитивно впливають на ендотелій завдяки кільком механізмам. Відомо, що альдостерон зумовлює окислювальний стрес через активацію мінералокортикоїдних рецепторів у судинних клітинах і це призводить до вироблення АФК. Антагоністи альдостерону блокують ці рецептори, що знижує рівень АФК та зменшує пошкодження ендотелію.

Альдостерон спричиняє запалення судин, стимулюючи інфільтрацію моноцитів і макрофагів, вироблення прозапальних цитокінів. Антагоністи альдостерону зменшу-

ють ці запальні процеси, що сприяє поліпшенню функції ендотелію. Альдостерон негативно впливає на ендотелій, зменшуючи біодоступність NO. Блокування мінералокортикоїдних рецепторів допомагає відновити нормальний рівень NO, що покращує ендотеліальну функцію та сприяє вазодилатації.

Антагоністи альдостерону запобігають ремоделюванню судин. Хронічна дія альдостерону призводить до судинного ремоделювання, включно з фіброзом і гіпертрофією судинної стінки. Численні дослідження підкреслюють важливість блокування дії альдостерону для захисту ендотеліальної функції та запобігання ССЗ у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 [71].

Статини

Статини, які є інгібіторами HMG-CoA-редуктази, відомі своїми ліпідознижувальними властивостями, але також мають потужні плейотропні ефекти, корисні для ендотеліопротекції. Вони зменшують запалення й окислювальний стрес. У пацієнтів з ІХС і COVID-19 статини можуть знизити ризик тромбоутворення та стабілізувати атеросклеротичні бляшки. Статини збільшують експресію й активність eNOS, і це підвищує рівень NO. Він є ключовим молекулярним регулятором судинного тонусу, який сприяє вазодилатації та зниженню судинного опору [20]. Статини зменшують активність NAD(P)H-оксидази та, як результат, вироблення супероксиданіону, який може взаємодіяти з NO й знижувати його біодоступність. Це зменшує окислювальний стрес у судинах [72].

Статини мають здатність знижувати рівень запальних маркерів, як-от СРБ, що сприяє зменшенню запальних процесів у судинній стінці та поліпшенню функції ендотелію [73].

Дослідження показали, що лікування статинами покращує ендотеліальну функцію як у коронарних, так і в периферичних артеріях. Це включає зниження судинного тонусу, підвищення вазорелаксації та зниження ризику тромбоутворення [72, 73].

Отже, статини, крім основної функції зниження рівня холестерину, мають комплексний позитивний вплив на ендотеліальну функцію через різні механізми, що сприяє загальному покращенню судинного здоров'я та зниженню ризику серцево-судинної смертності, а також розвитку інфарктів й інсультів у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19.

Антитромбоцитарні препарати

Аспірин має численні позитивні ефекти на ендотелій, головним чином через свої антиагрегантні та протизапальні властивості. Він інгібує циклооксигеназу-1 і знижує вироблення тромбоксану A₂, який спричиняє агрегацію тромбоцитів і вазоконстрикцію. Усе це зменшує ризик тромбозу й покращує вазодилатацію, що забезпечує зниження судинного опору та поліпшення кровотоку. Крім того, аспірин сприяє збільшенню вироблення ендотелієм простагландину I₂, що є потужним вазодилатором та інгібітором агрегації тромбоцитів. Завдяки цим механізмам аспірин зменшує ЕД, спричинену запаленням, покращуючи загальний стан судинної системи [74].

Клопідогрель є антагоністом рецептора аденозиндифосфату P2Y₁₂ на поверхні тромбоцитів, що запобігає

їх активації й агрегації. Це зменшує ймовірність утворення тромбів і покращує ендотеліальну функцію шляхом зниження тромботичного навантаження на ендотелій. Клопідогрель також має протизапальні властивості, знижуючи рівні прозапальних цитокінів, як-от ІЛ-1 β і ФНП- α , що зменшує запалення ендотелію та сприяє його нормальному функціонуванню. Це, своєю чергою, допомагає зберегти цілісність судинної стінки й запобігти атеросклеротичним ураженням у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 [74, 75].

Тикагрелор має декілька механізмів позитивного впливу на ендотелій. Він сприяє підвищенню активації eNOS і тим самим забезпечує збільшення вироблення NO; знижує рівні циркулювального епідермального фактора росту, що покращує активацію eNOS. Тикагрелор має протизапальні властивості, знижуючи рівні СРБ, ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6 та інших запальних медіаторів. Це зменшує запалення в судинній стінці й покращує ендотеліальну функцію. Препарат блокує рецептори P2Y₁₂ на поверхні тромбоцитів і знижує їх агрегацію та вивільнення медіаторів з α -гранул. Завдяки наведеним механізмам тикагрелор ефективно покращує функціональний стан ендотелію та зменшує ризик атеротромботичних подій у пацієнтів з COVID-19 у поєднанні з ССЗ [76].

Нові антикоагулянтні препарати

COVID-19 асоціюється з підвищеним ризиком тромбоутворення, що може погіршувати стан пацієнтів з ІХС. Використання нових антикоагулянтів, як-от ривароксабан і апіксабан, може бути ефективним у профілактиці та лікуванні тромбозів. Ці препарати мають менший ризик кровотеч порівняно з традиційними антикоагулянтами та можуть забезпечити кращий захист ендотелію.

Ривароксабан має позитивний вплив на ендотелій завдяки кільком механізмам. Він сприяє покращенню кровотоку та неоваскуляризації в мишей з ішемією нижніх кінцівок, зумовленою діабетом. Це досягається шляхом збільшення капілярної щільності та мобілізації ендотеліальних прогеніторних клітин (ЕПК) в умовах ішемії [70, 71]. Ривароксабан підвищує рівень eNOS і фактора росту ендотелію судин (VEGF), що сприяє покращенню васкулогенезу й ангиогенезу. Це особливо важливо для пацієнтів з діабетом. Ривароксабан поліпшує функції ЕПК: сприяє їх міграції та проліферації й утворенню трубочок ЕПК навіть в умовах гіперглікемії. Препарат також зменшує старіння ЕПК і додатково забезпечує збереження їхньої функціональної активності. Ривароксабан підвищував експресію рецепторів судинних ендотеліальних факторів росту (VEGFR-1, VEGFR-2, Tie-2) й E-селектину, а також фосфорилування Akt і eNOS. Пацієнти на ривароксабані продемонстрували кращу репарацію судин [30]. Ці механізми сприяють зниженню смертності та покращенню ендотеліальної функції в пацієнтів з ІХС у поєднанні з COVID-19, що приймають ривароксабан.

Апіксабан є прямим інгібітором фактора Ха та має кілька механізмів позитивного впливу на ендотелій. Зниження запалення: апіксабан знижує рівні запальних маркерів, як-от СРБ й ІЛ-6, що забезпечує покращення функції ендотелію та зменшення запальних процесів, які можуть призводити до пошкодження ендотелію [79]. Препарат

сприяє покращенню ендотеліальної функції шляхом зниження активності тромбіну, що є важливим фактором, який спричиняє дисфункцію ендотелію. Зниження рівня тромбіну допомагає зберегти цілісність ендотеліального шару та сприяє його регенерації [79, 80]. Антиоксидантна дія апіксабану проявляється в здатності знижувати окислювальний стрес у судинній стінці та захищати ендотеліальні клітини від пошкоджень, спричинених вільними радикалами [79, 80]. Апіксабан ефективно захищає ендотелій від мікроінфарктів й інших пошкоджень, зумовлених тромбоемболічними подіями [80, 81]. Використання апіксабану може покращити ендотеліальну функцію та зменшити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19.

Метаболічні препарати

L-аргінін є амінокислотою, яка служить субстратом для синтезу в ендотеліоцитах NO – потужного вазодилатора. Застосування препаратів L-аргініну допомагає знизити артеріальний тиск і стрес зсуву й тим самим захищає ендотелій у пацієнтів з ІХС і COVID-19. L-аргінін може ефективно усувати ЕД за таких станів, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і ССЗ. За цих патологічних станів у пацієнтів доступність власного L-аргініну може бути знижена, що призводить до зменшення вироблення NO та посилення окислювального стресу. Забезпечення додаткового зовнішнього джерела L-аргініну підтримує синтез ендотеліального NO, що може пом'якшити окислювальне пошкодження та відновити нормальну функцію ендотелію.

Дефіцит L-аргініну може призводити до ЕД, що є спільною рисою як ІХС, так і COVID-19 [3, 82]. Приймання L-аргініну здатне покращити ендотеліальну функцію в пацієнтів з ІХС, підвищуючи біодоступність NO та сприяючи вазодилатації. Це, своєю чергою, зменшує симптоми стенокардії та покращує толерантність до фізичних навантажень. У пацієнтів з COVID-19 спостерігається зниження рівня аргініну в плазмі, що спричиняє ЕД та судинні ускладнення. Підвищена активність аргінази в цих пацієнтів зменшує біодоступність аргініну для синтезу NO. Відновлення рівня аргініну або інгібування аргінази розглядають як потенційну терапевтичну стратегію для покращення ендотеліальної функції та зменшення судинних ускладнень у пацієнтів з ІХС і COVID-19 [82-84].

Сулодексид має антикоагулянтні, профібринолітичні й ангиопротекторні властивості. Він сприяє відновленню ендотеліальної функції, знижує в'язкість крові та покращує мікроциркуляцію. У пацієнтів з ІХС і COVID-19 застосування сулодексиду допомагає знизити ризик тромбоутворення та покращити функцію судин. Сулодексид позитивно впливає на ендотелій через кілька механізмів. Він сприяє відновленню глікокаліксу ендотеліоцитів: регенерація цього захисного шару покращує мікроциркуляцію, знижує проникність судин і зменшує запальні процеси [85]. Сулодексид знижує окислювальний стрес і захищає ендотеліальні клітини від пошкоджень вільними радикалами. Це покращує структуру та функцію ендотелію при таких хронічних захворюваннях, як діабет і атеросклероз [86]. Препарат зменшує рівень запальних цитокінів і молекул адгезії,

що також підтримує стабільність ендотелію й запобігає розвитку атеросклерозу та тромбоутворення [87]. Завдяки цим механізмам сулодексид є ефективним препаратом для покращення ендотеліальної функції, особливо в пацієнтів з ІХС і супутньою COVID-19.

Пентоксифілін відомий своїми вазодилататорними й антиагрегаційними властивостями. Він також має ендотеліопротекторні ефекти. Пентоксифілін підвищує деформованість еритроцитів, що зменшує в'язкість крові та її реологію. Це позитивно впливає на мікроциркуляцію та знижує навантаження на ендотеліальні клітини [88]. Пентоксифілін блокує токсичний вплив ФНП- α на клітини ендотелію та зменшує запальні процеси в судинах. Завдяки антиоксидантним властивостям пентоксифілін знижує окислювальний стрес і захищає ендотелій від ушкоджень.

Гіперкоагуляція та тромботичні ускладнення є одними з провідних чинників обтяженого перебігу COVID-19. Завдяки здатності покращувати мікроциркуляцію й антиагрегантним властивостям пентоксифілін може знижувати ризик тромбозів, а також сприяти покращенню як ранніх, так і віддалених наслідків COVID-19. Противірусний, протизапальний, антиоксидантний, імуномодулювальний, бронхолітичний і респіраторний підтримувальний ефект і захисна роль при органічній недостатності разом з основними функціями пентоксифіліну означають кращу циркуляційну оксигенацію й дають змогу розглядати його як багатонадійний препарат для лікування COVID-19 на тлі ІХС, особливо як ад'ювантну терапію в поєднанні з іншими препаратами [89, 90].

Нікотинова кислота (вітамін PP, ніацин) має певні ендотеліопротекторні властивості. Вона розширює судини, покращує мікроциркуляцію крові, знижує рівень холестерину в крові. Це допомагає знизити ризик атеросклерозу та покращити загальний стан ССС, що особливо важливо для пацієнтів з ішемічними порушеннями периферичного кровотоку. Нікотинова кислота сприяє відновленню ендотелію – нормалізує кисневий обмін і активізує окислювальні процеси. Вона допомагає покращити стан пацієнтів із хронічними порушеннями коронарного та мозкового кровообігу й іншими судинними патологіями [91]. Отже, нікотинова кислота може виступити ефективним засобом для підтримання здоров'я судин і запобігання розвитку судинних захворювань завдяки своїм здатностям покращувати кровообіг і захищати ендотелій судин у пацієнтів з ІХС і супутньою COVID-19.

Фосфокреатин є важливим метаболітом, який відіграє ключову роль у енергетичному забезпеченні клітин, особливо в міокарді. Він також має ендотеліопротекторні властивості, що робить його цікавим об'єктом для досліджень у контексті ССЗ. Фосфокреатин відіграє фундаментальну роль у ресинтезі АТФ – джерела енергії для скорочення міокарда та скелетних м'язів. Недостатнє постачання енергії, зумовлене уповільненням окислювального метаболізму, є основною причиною пошкодження міоцитів.

Кардіопротекторна дія фосфокреатину зумовлена явищами стабілізації сарколеми, збереженням клітинного пулу аденінових нуклеотидів, що забезпечується шляхом інгібування ферментів, які беруть участь у катаболізмі нуклеотидів, інгібування розпаду фосфоліпідів в ішемізованому

міокарді та покращення мікроциркуляції. Фосфокреатин має низку ендотеліопротекторних ефектів: знижує рівень окислювального стресу в ендотеліальних клітинах, зменшує утворення вільних радикалів. Препарат сприяє покращенню мікроциркуляції, що є важливим для підтримання нормального кровообігу та доставлення кисню до тканин. Це є важливим у пацієнтів із серцевою недостатністю або ІХС у поєднанні з COVID-19. Фосфокреатин має здатність захищати ендотелій від ушкоджень, спричинених ішемією та реперфузією [92, 93].

Цитиколін є нейропротектором, який сприяє стабілізації клітинних мембран і поліпшенню енергетичного обміну в клітинах. Використання цитиколіну може бути корисним у пацієнтів з ІХС і COVID-19 для підтримання функції клітин ендотелію. Доведено, що цитиколін (також відомий як CDP-холін) позитивно впливає на ендотеліальні клітини, сприяючи регенерації й ангиогенезу. Механізм його дії включає пригнічення апоптичних шляхів, як-от каспаза, та модуляції експресії про- й антиапоптичних генів. Зокрема, цитиколін знижує експресію проапоптичних генів (наприклад, каспаз і BNP3) та підвищує експресію антиапоптичних генів (наприклад, TNFRSF25 і NAI1) [94].

Препарат сприяє ангиогенезу, індуюючи міграцію та диференціацію ендотеліальних клітин у трубкоподібні структури, що є критичними етапами ангиогенезу. Цей ефект опосередкований активацією рецепторного шляху HER2, який активує сигнальний шлях ERK1/2. Ці сигнальні каскади є важливими для виживання, міграції та формування трубочок в ендотеліальних клітинах [94]. Дослідження показали, що цитиколін захищає ендотеліальні клітини мікросудин головного мозку людини (hCMEC/D3) від пошкоджень, спричинених гіпоксією, сприяючи виживанню клітин і покращуючи процеси ревазуляризації в умовах ішемії. Таке поєднання антиапоптичних і проангіогенних ефектів дає змогу припустити, що цитиколін може бути корисним у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19.

Левосимендан – це препарат, який використовується для лікування серцевої недостатності. Він має не лише позитивний інотропний ефект, але й ендотеліопротекторні властивості, що є важливим аспектом його дії. Препарат зменшує окислювальний стрес і рівні маркерів запалення (СРБ й ІЛ) [95]. Левосимендан демонструє здатність захищати ендотелій від дисфункції, що може виникати внаслідок серцевої недостатності, через активацію K-АТФ-каналів і вазодилатацію [96]. Левосимендан покращує мікроциркуляцію. Його здатність покращувати ендотеліальну функцію та зменшувати запалення може сприяти поліпшенню загального стану хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19, особливо в пацієнтів із серцевою недостатністю.

Кверцетин – це флавоноід, який міститься в багатьох рослинних продуктах, зокрема в цибулі, яблуках, ягодах і зеленому чаї. Він відомий антиоксидантними, протизапальними й ендотеліопротекторними властивостями. Антиоксидантна активність кверцетину реалізується шляхом зниження окислювального стресу. Кверцетин запобігає окисленню ЛПНЩ, що є важливим механізмом у розвитку атеросклерозу [97]. Препарат також має властивості знижувати запалення в ендотеліальних клітинах. Він інгібує

вироблення прозапальних цитокінів, як-от ФНП- α й ІЛ-6 [98]. Кверцетин може покращувати вазодилатацію та знижувати артеріальний тиск, що свідчить про його ендотеліопротекторні властивості. Додавання кверцетину до раціону покращує ендотеліальну функцію в пацієнтів з гіпертензією [99]. Кверцетин також може захищати ендотеліальні клітини від апоптозу, що є важливим для підтримання цілісності ендотелію. Препарат має значний ендотеліопротекторний ефект завдяки своїм антиоксидантним і протизапальним властивостям і може бути рекомендований для хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19.

Поліфеноли. Ресвератрол – природний поліфенол, знайдений у шкірках темного винограду, червоному вині, чорниці й інших ягодах і фруктах. Він має потужні антиоксидантні та протизапальні властивості. Ресвератрол може покращити функцію ендотелію завдяки здатності знизити окислювальний стрес і запалення, що є корисним для пацієнтів з ІХС і COVID-19. Антиоксидантний ефект ресвератролу досягається шляхом нейтралізації вільних радикалів, підвищення активності антиоксидантних ензимів, як-от супероксиддисмутаза й каталаза, та збільшення вироблення NO [62]. Ресвератрол стимулює eNOS, що забезпечує підвищення рівня NO. Останній є потужним вазодилатором, який сприяє розслабленню судин і покращує кровообіг, знижуючи ризик атеросклерозу та тромбозу. Ресвератрол знижує рівні запальних цитокінів, як-от ІЛ-6 і ФНП- α , що сприяє зменшенню запалення в судинній стінці. Антиапоптичний ресвератрол захищає ендотеліальні клітини від апоптозу, зокрема через активацію шляхів PI3K/Akt і SIRT1, які сприяють виживанню клітин і підтриманню їхніх функцій. Ресвератрол забезпечує підвищення ефективності роботи мітохондрій, зменшуючи їх дисфункцію та підвищуючи вироблення АТФ, що є критично важливим для підтримання енергетичного балансу ендотеліальних клітин [61]. Ці механізми свідчать про те, що ресвератрол може бути потужним засобом для профілактики та лікування ЕД, яка супроводжує різні ССЗ, особливо в сполученні з COVID-19.

Обговорення

ЕД, що спостерігається в пацієнтів з ІХС, стає ще актуальнішою на тлі COVID-19. Взаємодія між цими двома хворобами підкреслює важливість розуміння механізмів, які лежать в основі ЕД, і можливостей її корекції. Відзначено, що SARS-CoV-2 має тропізм до ендотеліальних клітин; це призводить до розвитку ендотеліїту, запалення та тромбоутворення, котрі можуть погіршувати перебіг ІХС [3, 4, 23].

Модифікація способу життя (відмова від паління й інших шкідливих звичок), збільшення дозованих фізичних навантажень (ходьба до 10 000 кроків на добу, особливо відразу після їди, теренкур, скандинавська ходьба), раціональне харчування (середземноморська дієта й такі її компоненти, як клітковина, ненасичені жирні кислоти, беталаїн, антоціани, L-аргінін, астаксантин, кверцетин, вітаміни тощо) можуть бути вкрай корисними для реабілітації пацієнтів з ІХС і COVID-19 [83, 84].

Серед фармакологічних засобів, що використовуються для підтримання ендотеліальної функції, особливо важливими є інгібітори АПФ і сартани. Вони не лише знижують

артеріальний тиск і, відповідно, стрес зсуву, але й мають протизапальні властивості, які можуть бути корисними для пацієнтів з COVID-19. Ці препарати можуть знижувати ризик тромбоутворення та покращувати ендотеліальну функцію, що є критично важливим у контексті двох синергічних захворювань.

Статини, відомі своїми ендотеліопротекторними властивостями, демонструють потужні плейотропні ефекти, включно з ліпідознижувальною, антиоксидантною та протизапальною діями. Це робить їх перспективними для використання в пацієнтів з COVID-19, оскільки вони можуть допомогти в зменшенні ризику серцево-судинних подій. Водночас АКК можуть поліпшити кровообіг і зменшити ризик ішемії, що є важливим для пацієнтів з ІХС.

Важливим аспектом є також використання специфічних ендотеліопротекторів, як-от сулодексид і цитиколін. Ці препарати можуть забезпечити додатковий захист ендотелію та покращити гемостаз, що є критично важливим для пацієнтів з COVID-19, які мають високий ризик тромбоутворення.

Однак варто зазначити, що вибір терапії має бути індивідуалізованим і враховувати клінічні особливості кожного пацієнта. Потрібно провести додаткові дослідження для визначення оптимальних схем лікування та їх впливу на прогноз у пацієнтів з коморбідними станами.

На сьогодні існує велика кількість наукових доказів, які свідчать про те, що ЕД є загальним знаменником більшості клінічних проявів COVID-19, як у гострій фазі, так і під час реконвалесценції. Це підтверджується сильним взаємозв'язком між запаленням, окислювальним стресом і ЕД. Хоча поточні терапевтичні стратегії в гострій фазі переважно зосереджені на блокуванні реплікації вірусу й обмеженні запалення, цілком імовірно, що нові підходи, спрямовані на протидію ЕД, можуть бути дієвим варіантом, особливо у фазі одужання. Звісно, що потрібні додаткові докази для з'ясування ролі статинів, інгібіторів РААС, антиоксидантів, реабілітації та втручання, заснованих на фізичних вправах, у цій клінічній ситуації [4]. Стратегія антистаріння цілком доречно також має бути залучена до профілактики та корекції ЕД [42].

Отже, підтримання ендотеліальної функції в пацієнтів з ІХС і COVID-19 є складним, але важливим завданням. Використання ендотеліопротекторів може суттєво поліпшити клінічний стан таких пацієнтів і знизити ризик розвитку серйозних ускладнень. Подальші дослідження в цій галузі можуть відкрити нові горизонти в лікуванні та профілактиці ССЗ в умовах синергії пандемії.

Висновок

Ендотеліопротекція є важливим аспектом лікування пацієнтів з ІХС і COVID-19. Персоніфікована фізична активність, чіткий вибір препаратів (статинів, інгібіторів АПФ, сартанів, нових антикоагулянтів, L-аргінину, сулодексиду, цитиколіну, ресвератролу) та свідоме споживання певних харчових продуктів може сприяти покращенню ендотеліальної функції, зниженню ризику ускладнень і покращенню прогнозу в цих пацієнтів. Комплексний підхід до лікування, включно з медикаментозною терапією та модифікацією способу життя індивіда, є ключем до ефективного управління станом пацієнтів з ІХС і COVID-19.

Література/References

- Katerenchuk I.P. Cardiovascular continuum – risk factors and endothelial dysfunction: tasks and opportunities of the family doctor regarding the influence at the primary level. *Practical Angiology*. 2008; 5 (16): 47-52.
- Chopey I.V., Rosul M.M., Gechko M.M., Chubirko K.I., Korabelshchikova M.O., Ivano N.V. Cardiovascular continuum: the role of the family doctor in the prevention of cardiovascular diseases. *Wiadomości Lekarskie*. 2014; 67 (2; Pt. 2): 243-247.
- Bondar M.V., Pylypenko M.M., Loskutov O.A. Endothelium is the main target of coronavirus infection. *Infusion & Chemotherapy*. 2022; 1: 32-39. DOI: 10.32902/2663-0338-2022-1-32-39.
- Ambrosino P., Calcaterra I.L., Mosella M., Formisano R., D'Anna S.E., et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a unifying mechanism and a potential therapeutic target. *Biomedicines*. 2022; 10: 812. DOI: 10.3390/biomedicines10040812.
- Sivak V.V., Dynnyk O.B., Mostovyi S.Ye., Myshanych O.M., Tymofieieva N.V. Method for determining freely circulating endothelial cells in the blood. Patent No.: 25012. Published: 07/25/2007. IPC: G01N 33/50.
- Omoigui S. The interleukin-6 inflammation pathway from cholesterol to aging – role of statins, bisphosphonates and plant polyphenols in aging and age-related diseases. *Immunity & Ageing*. 2007; 4 (1): 1-22. DOI: 10.1186/1742-4933-4-1.
- Segal S. Frontiers in microcirculation: control processes and clinical applications. *Microcirculation*. 2010; 17 (3): 159-163. DOI: 10.1111/j.1549-8719.2010.00028.x.
- Souilhol C., Serbanovic-Canic J., Fragiadaki M., et al. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes. *Nat. Rev. Cardiol*. 2020; 17: 52-63. DOI: 10.1038/s41569-019-0239-5.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420 (6917): 868-874. DOI: 10.1038/nature01323.
- Antonucci S., Di Sante M., Tonolo F., Pontarollo L., Scalcon V., et al. The determining role of mitochondrial reactive oxygen species generation and monoamine oxidase activity in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Antioxid. Redox Signal*. 2021; 34: 531-550. DOI: 10.1089/ars.2019.7929.
- Michael A., Gimbrone Jr., Garcia-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circulation Research*. 2016; 118 (4): 620-636. DOI: 10.1161/circresaha.115.306301.
- Lowenstein C.J., Solomon S.D. Severe COVID-19 is a microvascular disease. *Circulation*. 2020; 142: 1609-1611. DOI: 10.1161/circulationaha.120.050354.
- Choudhury R.P., Witztum J.L. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*. 2005; 5 (3): 245-254. DOI: 10.1038/nri1595.
- Lüscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 1997; 24 (12): 887-898. DOI: 10.1111/j.1440-1681.1997.tb02730.x.
- Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Feletou M., Tang E.H. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update. *Acta Physiol. (Oxf)*. 2017; 219 (1): 22-96. DOI: 10.1111/apha.12646. Epub 2016 Jan 25.
- Sase K., Michel T. Expression and regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 1997; 7 (1): 28-37.
- Rassaf T., Preik M., Kleinbongard P., Lauer T., HeiB C., et al. Evidence for *in vivo* transport of bioactive nitric oxide in human plasma. *J. Clin. Invest*. 2002; 109 (9): 1241-1248. DOI: 10.1172/JCI14995.
- Bassenge E. Clinical relevance of endothelium-derived relaxing factor (EDRF). *Br. J. Clin. Pharmacol*. 1992; 34: 375-425. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1992.tb04147.x.
- Malakhov V.A., Zavgorodnyaya A.N. Endotelialnyye mekhanizmy patogeneza tserebrovaskulyarnoy patologii. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2006; 2 (52): 33-39.
- Lüscher T.F., Tanner F.C. Endothelial regulation of vascular tone and growth. *Am. J. Hypertens*. 1993 Jul; 6 (7; Pt. 2): 283S-293S. DOI: 10.1093/ajh/6.7.283S.
- Böger R.H., Maas R., Schulze F., Schwedhelm E. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a prospective marker of cardiovascular disease and mortality. An update on patient populations with a wide range of cardiovascular risk. *Pharmacol. Res*. 2009; 60: 481-487. PMID: 19596069. DOI: 10.1016/j.phrs.2009.07.001.
- Serban C., Sahebkar A., Ursoniu S., Mikhailidis D.P., Rizzo M., et al. A systematic review and meta-analysis of the effect of statins on plasma asymmetric dimethylarginine concentrations. *Sci. Rep*. 2015 May 13; 5: 9902. DOI: 10.1038/srep09902. PMID: 25970700.
- Xu S.-W., Ilyas I., Weng J.-P. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2023; 44: 695-709. DOI: 10.1038/s41401-022-00998-0.
- Peyter A.C., Armengaud J.B., Guillot E., Zyzdorczyk C. Endothelial progenitor cells dysfunctions and cardiometabolic disorders: from mechanisms to therapeutic approaches. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22: 6667. DOI: 10.3390/ijms22136667.
- Dou L., Jourde-Chiche N. Endothelial toxicity glucose review endothelial toxicity of high glucose and its by-products in diabetic kidney disease. *Toxins*. 2019; 11 (578): 1-16. DOI: 10.3390/toxins11100578.
- Pushpakumar S., Kundu S., Sen U. Endothelial dysfunction: the link between homocysteine and hydrogen sulfide. *Curr. Med. Chem*. 2014; 21 (32): 3662-3672.
- Koklesova L., Mazurakova A., Samec M., Biringer K., Samuel S.M., et al. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person. *EPMA Journal*. 2021; 12: 477-505.
- Santilli F., Davi G., Patrono C. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase, folate status and atherothrombosis: a mechanistic and clinical perspective. *Vascular Pharmacology*. 2016; 78: 1-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2015.06.009>.
- Ciarambino T., Crispino P., Giordano M. Hyperuricemia and endothelial function: is it a simple association or do gender differences play a role in this binomial? *Biomedicines*. 2022; 10: 3067. DOI: 10.3390/biomedicines10123067.
- Arrigo F.G., Cicero A.F.G., Pirro M., Watts G.F., Mikhailidis D.P., et al. Effects of allopurinol on endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Drugs*. Springer International Publishing AG, part of Springer Nature, on-line 2017. DOI: 10.1007/s40265-017-0839-5.r.
- Maruhashi T., Hisatome I., Kihara Y., Higashi Y. Hyperuricemia and endothelial function: from molecular background to clinical perspectives. *Atherosclerosis*. 2018; 278: 226-231. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.007.
- Emmerson B.T. Effect of oral fructose on urate production. *Ann. Rheum. Dis*. 1974; 33 (3): 276-280. DOI: 10.1136/ard.33.3.276.
- Greene H.L., Wilson F.A., Hefferan P., Terry A.B., Moran J.R., et al. ATP depletion, a possible role in the pathogenesis of hyperuricemia in glycogen storage disease type I. *J. Clin. Invest*. 1978; 62 (2): 321-328. DOI: 10.1172/JCI109132. PMID: 276529.
- Johnson R.J., Nakagawa T., Sanchez-Lozada L.G., Shafiq M., Sundaram S., et al. Sugar, uric acid and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes*. 2013; 62: 3307-3315. DOI: 10.2337/db12-1814.
- Herrera M.D., Mingorance C., Rodriguez R., de Sotomayor M.A. Endothelial dysfunction and aging: an update. *Ageing Res. Rev*. 2010; 9 (2): 142-152. DOI: 10.1016/j.arr.2009.07.002.
- Versari D., Daghini E., Virdis A., Ghiadoni L., Taddei S. The ageing endothelium, cardiovascular risk and disease in man. *Exp. Physiol*. 2009 Mar; 94 (3): 317-321. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.043356.
- Schiattarella G.G., Perrino C., Magliulo F., Carbone A., Bruno A.G., et al. Physical activity in the prevention of peripheral artery disease in the elderly. *Front. Physiol*. 2014; 3 (5): 1-12. DOI: 10.3389/fphys.2014.00012.
- Chade A.R., Zhu X.-Y., Krier J.D., Jordan K.L., Textor S.C., et al. Endothelial progenitor cells homing and renal repair in experimental renovascular disease. *Stem Cells*. 2010; 28: 1039-1047. DOI: 10.1002/stem.426.
- d'Alessio P. Aging and the endothelium. *Experimental Gerontology*. 2004; 39 (2): 165-171. DOI: 10.1016/j.exger.2003.10.025.
- Badaras I., Laučytė-Cibulskienė A. Vascular aging and COVID-19. *Angiology*. 2023 Apr; 74 (4): 308-316. DOI: 10.1177/00033197221121007.
- Behrooz L., Ho J.E., Hamburg N.M. Vascular aging after COVID-19: a story of lasting injury or prolonged healing? *Circ. Res*. 2022 Apr 29; 130 (9): 1286-1288. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321028.
- Donato A.J., Machin D.R., Lesniewski L.A. Mechanisms of dysfunction in the aging vasculature and role in age-related disease. *Circulation Research*. 2018; 123: 825-848. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312563.
- Pelle M.C., Zaffina I., Lucà S., Forte V., Trapanese V., et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: potential mechanisms and possible therapeutic options. *Life*. 2022; 12: 1605. DOI: 10.3390/life12101605.
- Cherniy V.I., Cherniy T.V., Fokina D.O. Neurological manifestations of long-COVID. Principles of treatment. Methodological recommendations for neurological manifestations of long-COVID. DNU "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" DUS. Kyiv. 2021. 43 p. DOI: 10.31612/guidelines-2022-5.
- Enseleit F., Lüscher T.F., Ruschitzka F. Angiotensin-converting enzyme inhibition and endothelial dysfunction: focus on ramipril. *European Heart Journal Supplements*. 2003; 5 (Issue Suppl. A): A31-A36. DOI: 10.1016/S1520-765X(03)90061-7.
- Osovska N.Yu., Oliynyk L.A. Post-COVID changes in the structure of the heart and the effectiveness of the vasodilator Sydnofarm (results of our own study). *Ukr. Med. Journal*. 2021; 3 (143) – V/VI: 2-8. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.143.207060.
- Titova N.S. Olmesartan medoxomil is an effective sartan with unique additional effects: a review of the evidence base. *Hypertension*. 2022; 14 (3): 6-16. DOI: 10.22141/2224-1485.14.3.2021.237281.
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10234): 1417-1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

49. Evans P.C., Rainger G.E., Mason J.C., et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116 (14): 2177-2184. DOI: 10.1093/cvr/cvaa230.
50. Libby P., Lüscher T.G. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur. Heart J.* 2020 Sep 1; 41 (32): 3038-3044. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa623.
51. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007; 115 (10): 1285-1295. DOI: 10.1161/circulationaha.106.652859.
52. Hong K.-S., Kim K. Skeletal muscle contraction-induced vasodilation in the microcirculation. *Journal of Exercise Rehabilitation.* 2017; 13 (5): 502-507. DOI: 10.12965/jer.1735114.557.
53. Alvim R.O., Cheuhen M.R., Machado S.R., Sousa A.G.P., Santos P.C.J.L. General aspects of muscle glucose uptake. *Annals of the Brazilian Academy of Sciences.* 2015; 87 (1): 351-368. DOI: 10.1590/0001-3765201520140225.
54. Walsh L.K., Ghiarone T., Olver T.D., Medina-Hernandez A., Edwards J.C., et al. Increased endothelial shear stress improves insulin-stimulated vasodilatation in skeletal muscle. *J. Physiol.* 2019; 597 (1): 57-69. DOI: 10.1113/JP277050.
55. Martínez-González M.A., Gea A., Ruiz-Canela M. The Mediterranean diet and cardiovascular health. *Circulation Research.* 2019; 1: 779-798. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313348.
56. Román G.C., Jackson R.E., Gadhia R., Román A.N. Mediterranean diet: the role of long-chain ω -3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease. *Revs. J. Rev. Neurol.* 2019; 175 (10): 724-741. DOI: 10.1016/j.neuro.2019.08.005. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31521398.
57. Yamagata K. Polyphenols regulate endothelial functions and reduce the risk of cardiovascular disease. *Curr. Pharm. Des.* 2019; 25 (22): 2443-2458. DOI: 10.21174/1381612825666190722100504.
58. Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J., Covas M.-I., Corella D., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1279-1290. DOI: 10.1056/NEJMoa1200303.
59. Cuevas A.M., Germain A.M. Diet and endothelial function. *Biol. Res.* 2004; 37 (2): 225-230. DOI: 10.4067/s0716-97602004000200008.
60. Dynnyk O.B. Fat of your body. Fat of your liver. Simple overcoming. Publishing house of the VIT "Medicine of Ukraine". Kyiv. 2023. 82 p.
61. Gimblet C.J., Kruse N.T., Geasland K., et al. Effect of resveratrol on endothelial function in patients with ckd and diabetes: a randomized controlled trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2024; 19 (2): 161-168. DOI: 10.2215/CJN.0000000000000337.
62. Parsamanesh N., Asghari A., Sardari S., Tasbandi A., Jamialahmadi T., et al. Resveratrol and endothelial function: a literature review. *Pharmacological Research.* 2021; 170: 105725. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105725.
63. Chen L., Zhu Y., Hu Z., Wu S., Jin C. Beetroot as a functional food with huge health benefits: antioxidant, antitumor, physical function, and chronic metabolomics activity. *Food Sci. Nutr.* 2021; 9: 6406-6420. DOI: 10.1002/fsn3.2577.
64. Al-Dosari M., Alqasoumi S., Ahmad M., Al-Yahya M., Ansari M.N., Rafatullah S. Effect of beta vulgaris L. On cholesterol rich diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Farmacologia.* 2011; 59 (5): 669-678.
65. Rudrapal M., Rakshit G., Singh R.P., Garse S., Khan J., Chakraborty S. Dietary polyphenols: review on chemistry/sources, bioavailability/metabolism, antioxidant effects, and their role in disease management. *Antioxidants (Basel).* 2024; 13 (4): 429. DOI: 10.3390/antiox13040429.
66. Turck D., Castenmiller J., de Henauw S., Hirsch-Ernst K.I., Kearney J., et al. Safety of astaxanthin for its use as a novel food in food supplements. *EFSA Journal.* 2020; 18 (2): 2-9. DOI: 10.2903/j.efsa.2020.5993.
67. Silva I.V.G., de Figueiredo R.C., Rios D.R.A. Effect of different classes of anti-hypertensive drugs on endothelial function and inflammation. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019; 20: 3458. DOI: 10.3390/ijms20143458.
68. Higashi Y., Chayama K., Yoshizumi M. Angiotensin II type I receptor blocker and endothelial function in humans: role of nitric oxide and oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry – Cardiovascular & Hematological Agents.* 2005; 3 (2): 133-148. DOI: 10.2174/1568016053544363.
69. Tocci G., Desideri G., Roca E., et al. How to improve effectiveness and adherence to antihypertensive drug therapy: central role of dihydropyridinic calcium channel blockers in hypertension. *High Blood Press Cardiovasc. Prev.* 2018; 25: 25-34. DOI: 10.1007/s40292-017-0242-z.
70. Radenkovic M., Stojanovic M., Prostran M. Calcium channel blockers in restoration of endothelial function: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Current Medicinal Chemistry.* 2019; 26 (29): 5579-5595. DOI: 10.2174/0929867325666180713144806.
71. Crompton M., Skinner L.J., Satchell S.C., Butler M.J. Aldosterone: essential for life but damaging to the vascular endothelium. *Biomolecules.* 2023; 13 (6): 1004. DOI: 10.3390/biom13061004.
72. Endres M., Laufs U. Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms. *Stroke.* 2004; 35 [suppl. I]: 2708-2711. DOI: 10.1161/01.STR.0000143319.73503.38.
73. Morofuji Y., Nakagawa S., Ujifuku K., Fujimoto T., Otsuka K., et al. Beyond lipid-lowering: effects of statins on cardiovascular and cerebrovascular diseases and cancer. *Pharmaceuticals.* 2022; 15 (151). DOI: 10.3390/ph15020151.
74. Farrah J., Mateen F.J., Shuaib A. Progress in clinical neurosciences: the 'Antiplatelet' agents and the role of the endothelium. *Can. J. Neurol. Sci.* 2007; 34: 270-279. DOI: 10.1017/S0317167100006685.
75. Shah J., Liu S., Yu W. Contemporary antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: a narrative review of current literature and guidelines. *Stroke and Vascular Neurology.* 2022 Oct; 7 (5): 406-414. DOI: 10.1136/svn-2021-001166.
76. Gimbel M., Qaderdan K., Willemsen L., Hermanides R., Bergmeijer T., et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2020; 25: 395 (10233): 1374-1381. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30325-1.
77. Wu T.C., Chan J.S., Lee C.Y., et al. Rivaroxaban, a factor Xa inhibitor, improves neovascularization in the ischemic hindlimb of streptozotocin-induced diabetic mice. *Cardiovascular Diabetology.* 2015; 14 (81): 2-10. DOI: 10.1186/s12933-015-0243-y.
78. Sohma R., Sakuma M., Obi S., et al. Effects of the factor Xa inhibitor rivaroxaban on the differentiation of endothelial progenitor cells. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2023; 23 (282): 1-12. DOI: 10.1186/s12872-023-03318-4.
79. Raymond J., Imbert L., Cousin T., Duflot T., Varin R., et al. Pharmacogenetics of direct oral anticoagulants: a systematic review. *Journal of Personalized Medicine.* 2021; 11 (37): 1-11. DOI: 10.3390/jpm11010037.
80. Atzemian N., Kareli D., Ragia G., Manolopoulos V.G. Distinct pleiotropic effects of direct oral anticoagulants on cultured endothelial cells: a comprehensive review. *Front. Pharmacol.* 2023; 14: 1244098. DOI: 10.3389/fphar.2023.1244098.
81. Deitzelzweig S., Kang A., Jiang J., Gao C., Luo X., et al. Clinical impact of switching or continuation of apixaban or rivaroxaban among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Clinical Medicine.* 2024; 13 (4): 1073. DOI: 10.3390/jcm13041073.
82. Durante V. Targeting arginine in COVID-19-induced immunopathology and vasculopathy. *Metabolites.* 2022; 12 (3): 240. DOI: 10.3390/metabo12030240.
83. Mostovyi S.Ye., Zhaivoronok M.M., Safonova O.M. Ultrasound criteria for assessing the correction of metabolic-associated steatotic liver disease and hepatic blood flow disorders using arginine in patients with ischemic heart disease in combination with coronavirus disease. *Gastroenterologia.* 2024; 58 (2): 93-101. DOI: 10.22141/2308-2097.58.2.2024.601.
84. Grimes J.M., Khan S., Badeaux M., et al. Arginine depletion as a therapeutic approach for patients with COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 102: 566-570. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.100.
85. Li T., Liu X., Zhao Z., Ni L., Liu C. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget.* 2017; 8: 91350-91361.
86. Ors Yildirim N., Yildirim A.K., Demeli E.M., Dastan A.O., Pehlivanoglu B., et al. Sulodexide inhibits arterial contraction via the endothelium-dependent nitric oxide pathway. *Journal of Clinical Medicine.* 2024; 13 (8): 2332. DOI: 10.3390/jcm13082332.
87. Ying J., Zhang C., Wang Y., Liu T., Yu Z., et al. Sulodexide improves vascular permeability via glycocalyx remodelling in endothelial cells during sepsis. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1172892. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1172892.
88. Stadnik S.M. A comprehensive approach to the treatment of cognitive disorders in patients with arterial hypertension. *Health of Ukraine.* 2024; 4 (71): 23-25.
89. Petrenko I. Vascular endothelium and microcirculation as targets of COVID-19: what do pathophysiology and clinical experience of the first year of the pandemic teach us? *Health of Ukraine.* 2021; 7 (500): 37.
90. Seirafianpour F., Mozafarpour S., Fattahi N., Sadeghzadeh-Bazargan A., Hanifiha M., Goodarzi A. Treatment of COVID-19 with pentoxifylline: could it be a potential adjuvant therapy? *Dermatol. Ther.* 2020 Jun 26; 33 (4): e13733. DOI: 10.1111/dth.13733.
91. Warnholtz A., Wild P. Effects of oral niacin on endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled INEF study. *Atherosclerosis.* 2009; 204 (1): 216-21. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.003.
92. Chu P., Han G., Ahsan A., Sun Z., Liu S., et al. Phosphocreatine protects endothelial cells from Methylglyoxal induced oxidative stress and apoptosis via the regulation of PI3K/Akt/eNOS and NF- κ B pathway. *Vascular Pharmacology.* 2017; 91: 26-35. DOI: 10.1016/j.vph.2016.08.012.

ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

93. Kumphune S., Seenak P., Paiyabhrom N., Worawat Songjang W., Pankhong P., et al. Cardiac endothelial ischemia/reperfusion injury-derived protein damage-associated molecular patterns disrupt the integrity of the endothelial barrier. *Heliyon*. 2024; 10 (2): e24600 (1-12). DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e24600.
94. Krupinski J., Abudawood M., Matou-Nasri S., et al. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular/human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1. *Vascular Cell*. 2012; 4: 20 (1-11).
95. Kipka H., Schaflinger R., Tomasi R., Pogoda K., Mannell H. The effects of the levosimendan metabolites OR-1855 and OR-1896 on endothelial pro-inflammatory responses. *Biomedicines*. 2023; 11 (3): 918. DOI: 10.3390/biomedicines11030918.
96. Burkhoff D., Rich S., Pollesello P., Papp Z. Levosimendan-induced venodilation is mediated by opening of potassium channels. *ESC Heart Failure*. 2021; 8 (6): 4454-4464. DOI: 10.1002/ehf2.13669.
97. Zhang W., Zheng Y., Yan F., Dong M., Ren Y. Research progress of quercetin in cardiovascular disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023; 10: 1203713 (1-17). DOI: 10.3389/fcvm.2023.1203713.
98. Czernichow S., Hercberg S. Interventional studies concerning the role of antioxidant vitamins in cardiovascular diseases: a review. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*. 2001; 5 (3): 188-195. PMID: 11458291.
99. Li Y., Han N., Hou P., Zhao F-Q., Liu H. Roles of MAPK and Nrf2 signaling pathways in quercetin alleviating redox imbalance induced by hydrogen peroxide in mammary epithelial cells. *Animal Nutriomics*. 2024; 1: e1. DOI: 10.1017/anr.2024.2.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Динник Олег Борисович

Головний лікар ТОВ «Інститут еластографії».

Канд. мед. наук.

5, просп. Голосіївський, м. Київ, 03039, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8066-631X

Мостовий Сергій Євгенійович

Докторант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; лікар-кардіолог Медичного центру «Медбуд».

Канд. мед. наук.

17, просп. Лобановського, м. Київ, 03037, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-8783-3819

Бобок Наталія Миколаївна

Головна наукова співробітниця Institutum AG.

Канд. мед. наук.

Зуг, Швейцарія.

ORCID iD: orcid.org/0009-0002-3478-5195

Медведев Володимир Єгорович

Професор кафедри радіології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шуплика.

Д-р мед. наук.

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0009-0002-0165-6303

Dynnyk Oleh Borysovych

Chief Medical Officer of the LLC "Institute of Elastography".

PhD.

5, Holosiivskyi ave., Kyiv, 03039, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8066-631X

Mostovyi Sergii Yevgeniiovich

Doctoral Student of the Department of Internal Medicine No. 1, Bogomolets National Medical University; Cardiologist of the Medical Center "Medbud".

PhD.

17, Lobanovskiyi ave., Kyiv, 03037, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-8783-3819

Bobok Nataliia Mykolaivna

Chief Scientific Officer of the "Institutum AG".

PhD.

Zug, Switzerland.

ORCID iD: orcid.org/0009-0002-3478-5195

Medvediev Volodymyr Yehorovich

Professor of the Department of Radiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine.

MD.

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0009-0002-0165-6303

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Динник Олег Борисович

5, просп. Голосіївський, м. Київ, 03039, Україна.

E-mail: obdynnyk@gmail.com

DOI: 10.32902/2663-0338-2025-1-24-37