

doi : 10.52485/19986173_2021_3_70
УДК 616.441-008.63

Гринь Н.О., Серебрякова О.В., Серкин Д.М.

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 672000, г. Чита, ул. Горького, 39А

Резюме. В обзоре обобщены данные литературы об эндотелиальной дисфункции при гипотиреозе. Представлены материалы о действии оксида азота на эндотелий сосудов и о способах определения дисфункции эндотелия инвазивным и неинвазивным методами. Обобщены данные о влиянии функции щитовидной железы на эндотелий, в частности рассмотрены вопросы эндотелийзависимой вазодилатации при субклиническом гипотиреозе.

Ключевые слова: эндотелий сосудов, дисфункция эндотелия, оксид азота, гипотиреоз, щитовидная железа.

Grin' N.O., Serebryakova O.V., Serkin D.M.

MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN HYPOTHYROIDISM: REVIEW OF LITERATURE

Chita State Medical Academy; 39A Gorky St, Chita, Russia, 672000

Abstract: The review summarizes literature data on endothelial dysfunction in hypothyroidism. There are presented materials on action of nitric oxide on vascular endothelium and on methods for determination of endothelial dysfunction by invasive and non-invasive methods. Data on the effect of thyroid function on the endothelium are summarized, in particular, issues of endothelium-dependent vasodilation in subclinical hypothyroidism are considered.

Keywords: vessel endothelium, endothelial dysfunction, nitric oxide, hypothyroidism, thyroid gland.

Эндотелий играет фундаментальную роль в контроле тонуса сосудистой стенки, проницаемости, гемостаза и фибринолиза. Этот процесс включает активацию определенного количества мембранных рецепторов в эндотелиальной клетке различными стимулами и активацию сложных внутриклеточных сигнальных путей и завершается синтезом и высвобождением вазоактивных веществ [1, 2]. Таким образом, эндотелий считается чувствительным органом, поскольку кровотока и вещества, которые в нем транспортируются (гормоны, жирные кислоты, белки, катехоламины и т. д.), стимулируют специфические рецепторы на клеточной мембране эндотелиальных клеток, нарушая их функцию [3, 4].

Здоровый эндотелий не только модулирует тонус гладкомышечных клеток сосудов, но также подавляет ряд проатерогенных процессов, включая адгезию и агрегацию тромбоцитов, миграцию моноцитов, окисление липопротеинов низкой плотности, синтез цитокинов, воспалительных клеток, а также пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток [5]. Здоровый эндотелий обладает противовоспалительными и антитромботическими свойствами, которые важны для предотвращения атеросклероза и коронарных синдромов [6].

Оксид азота (NO) является одним из основных вазодилаторов, продуцируемых эндотелием, отвечает за 70% вазодилатации и вырабатывается под действием фермента синтазы оксида азота эндотелия (eNOS) на субстрат L-аргинин. NO диффундирует в гладкомышечные клетки, где взаимодействует с атомом железа гемовой группы молекулы гуанилатциклазы, что приводит к активации этого фермента, который действует на гуанозинтрифосфат (ГТФ), трансформируя его в активированное циклическое гуанозинмонофосфатное соединение (цГМФ). Повышение концентрации цГМФ в мышечных клетках приводит к снижению внутриклеточного кальция и, как следствие, расслаблению сосудов [7, 8]. В исходных условиях NO постоянно выделяется здоровыми эндотелиальными клетками.

Помимо вазодилатирующего свойства, NO также снижает проницаемость сосудов, адгезию тромбоцитов и моноцитов, окисление и воспаление тканей, активацию тромбогенных факторов, пролиферацию и миграцию, а также экспрессию проатерогенных цитокинов [9].

Наиболее важный фактор высвобождения NO возникает в результате повреждения от напряжения сдвига, вызванного увеличением скорости кровотока, что приводит к расширению сосудов, пропорциональному количеству NO, высвобождаемого эндотелием [10]. Эндотелиальные клетки содержат Ca^{2+} - K^{+} каналы в мембране, открывающиеся в ответ на напряжение сдвига [11]. Процесс расширения сосудов называется эндотелий-зависимой вазодилатацией. Исследования выявили напряжение сдвига как важный фактор, определяющий функцию эндотелия [12]. При наличии классических факторов риска, таких как гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, курение и сахарный диабет, а также так называемых возникающих (неклассических) факторов риска, таких как гомоцистеин, липопротеин-а и С-реактивный белок (СРБ) в эндотелии вызывают окислительный стресс, стимулирующий высвобождение NO [13].

Поврежденный эндотелий обнажает тканевой фактор, который запускает каскад коагуляции и высвобождает мультимеры фон Виллебранда, которые участвуют в первичном гемостазе. Эндотелиальные клетки в состоянии повреждения высвобождают эндотелин-1, провоспалительный пептид и мощный сосудосуживающий агент из крупных и мелких артерий и вен. В дополнение к сосудосуживающему действию, данный пептид увеличивает концентрацию растворимых молекул межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1) и молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1), а также стимулирует моноциты секретировать провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α и вещества, которые увеличивают продукцию супероксидов нейтрофилами. Провоспалительные цитокины стимулируют выработку и активацию белков, ответственных за адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов, E-селектинов.

Повреждение эндотелия приводит к изменениям гомеостаза сосудов с последующей эндотелиальной дисфункцией, характеризующейся меньшей эндотелий-зависимой вазодилатацией, повышенной локальной адгезией клеток, гиперреактивностью сосудов (спазм сосудов), образованием париетальных тромбов в областях атероматоза и окклюзии артерий. Таким образом, эндотелиальная дисфункция возникает на ранней стадии атеросклеротического процесса, что может быть ключом к его началу [14].

Было описано несколько биохимических маркеров и функциональных методов для оценки функции эндотелия.

Лабораторные маркеры представлены молекулами, концентрации которых изменяются при активации эндотелия: воспалительные цитокины, молекулы адгезии, регуляторы тромбоза, а также маркеры повреждения и восстановления эндотелия [15]. Можно непосредственно количественно определять NO и/или его метаболиты в плазме и моче. Также применяется исследование уровня циркулирующих эндотелиальных «факторов» (эндотелин, E-селектин, фактор фон Виллебранда, ангиотензин II, маркеры окислительного стресса и т. д.).

Уровни E-селектина, молекул адгезии 1 типа повышаются в связи с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Аналогичным образом, лиганд CD40, ИЛ-1, ФНО-альфа, интерферон, хемоаттрактивный белок моноцитов типа 1, фактор фон Виллебранда, тканевый антиген, активирующий плазминоген, и ингибитор активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1) может отражать дисбаланс между повреждением эндотелия и восстановлением. Циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК) стали новым методом оценки функции эндотелия. Редко обнаруживаемые в периферической крови нормальных людей, ЦЭК увеличиваются в различных ситуациях, таких как сердечно-сосудистые заболевания, онкологические заболевания, инфекции и воспалительные состояния [16]. Следовательно, клиническое применение этих маркеров ограничено из-за их неспецифичности.

Оценка функции эндотелия в клинической практике проводится косвенно, путем анализа реакции расширения сосудов артерии (например, плечевой или бедренной) или

области (например, предплечья), которая следует за стимулом, который, как известно, вызывает эндотелиальные клетки для производства вазодилатирующих веществ.

Эндотелиальную дисфункцию можно оценить с помощью инвазивных методов, например, реактивности коронарных сосудов к ацетилхолину и плетизмографии, или неинвазивными методами [17]. В первых клинических испытаниях использовались инвазивные методы посредством катетеризации коронарных артерий, оценки изменения диаметра сосудов и кровотока после локальной инфузии эндотелийзависимых стимуляторов вазодилатации, таких как ацетилхолин [18,19]. Несмотря на прямую оценку коронарного кровообращения, клиническое применение ограничено его инвазивным характером.

Другой инвазивный метод – плетизмография венозной окклюзии для измерения кровотока от предплечья в ответ на инфузию ацетилхолина в плечевую артерию. Сосудорасширяющий ответ на фармакологическую инфузию можно наблюдать с помощью этого метода, однако он включает катетеризацию плечевой артерии с риском осложнений [20].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является системным процессом, и хорошо продемонстрированная корреляционная связь между сосудистой реакцией коронарных артерий и периферической васкуляризацией позволила разработать менее инвазивные методы [21]. Один из них, неинвазивный тест для оценки функции эндотелия (FMD тест), введенный Selernajer с соавторами [22] в 1992 г., который сейчас используется многочисленными исследователями по всему миру. Эту оценку можно выполнить, с помощью ультразвукового исследования плечевой артерии до и после пробы с реактивной гиперемией, которая является стимулом для возникновения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). Реактивная гиперемия возникает после периода ишемии, вызванной окклюзией плечевой артерии накачанной манжетой, вызывая прогрессирующее высвобождение вазодилаторных медиаторов через ишемизированную ткань. Когда происходит восстановление артериального кровотока, появляется реактивная гиперемия, при этом кровоток увеличивается со 100% до 300% по отношению к исходному уровню, что способствует напряжению сдвига на эндотелии и позволяет проникать внутриклеточному кальцию, который активирует фермент eNOS, высвобождая NO. Этот механизм зависит от целостности эндотелия [23]. Техническая процедура определения ЭЗВД состоит из измерения продольного диаметра плечевой артерии в исходных условиях и через 60 секунд после снятия окклюзии [24]. Полученные данные представляют собой процент расширения после реактивной гиперемии по отношению к исходному уровню. Дисфункцией эндотелия считается, когда увеличение дилатации было менее 10%.

Патогенез связи между эндотелиальной дисфункцией и гипотиреозом сложен и еще не установлен. Сердечно-сосудистая система является специфической мишенью для действия гормонов щитовидной железы. Таким образом, нарушение функции щитовидной железы сопровождается глубокими изменениями сердечно-сосудистой гемодинамики. И гладкомышечные клетки сосудов (ГМК), и эндотелий играют важную роль в модуляции сосудистого тонуса, являясь потенциальными мишенями для действия гормонов щитовидной железы [25].

Некоторые исследования демонстрируют роль ГМК в обеспечении сосудорасширяющего действия гормона трийодтиронина (Т3). В исследовании, проведенном на изолированных ГМК, Т3 способствовал вазодилатации [26]. Аналогичным образом Yoneda и соавторы [27] продемонстрировали усиление вазодилатации коронарной артерии крысы после инъекции Т3 и тироксина (Т4). Однако сосудорасширяющий эффект Т3 в изолированных резистентных сосудах был ослаблен за счет дисфункции эндотелия артерий, что указывает на особую роль, которую играет эндотелий в опосредовании сосудорасширяющего эффекта [28]. В этой среде инкубация эндотелиальных клеток с Т3 способна вызвать быстрый вазодилаторный эффект, модулируя экспрессию и функцию NO [29]. Napoli и др. [30] продемонстрировали острый эффект инфузии Т3 на эндотелий-зависимую вазодилатацию у эутиреоидных пациентов.

Мало что известно о взаимодействии тиреотропного гормона (ТТГ) с эндотелиальными клетками. Известно, что рецептор ТТГ присутствует не только в щитовидной железе, но и в других местах, например, в ГМК [31]. Прямое действие ТТГ на эндотелиальные клетки человека наблюдалось при демонстрации значительного увеличения циклического АМФ после стимуляции ТТГ [32]. Dardano и др. [33] продемонстрировали, что резкое увеличение циркулирующего ТТГ после инфузии рекомбинантного ТТГ вызывает значительное изменение эндотелий-зависимой вазодилатации в проводящих артериях с сопутствующим снижением антиоксидантной активности плазмы. Была увеличена выработка воспалительных цитокинов даже при нормальном уровне гормонов щитовидной железы.

Популяционное Роттердамское исследование доказало, что субклинический гипотиреоз – важный фактор риска атеросклероза и инфаркта миокарда у пожилых женщин [34]. В исследовании было рандомизировано 11149 женщин старше 60 лет, средний возраст которых составил $69,0 \pm 7,5$ лет. Исходно учитывались показатели тиреоидного статуса, подробно анамнестические данные. Субклинический гипотиреоз диагностировался при повышении уровня ТТГ более 4,0 мМЕ/л при наличии нормального уровня свободного Т4. Антитела к тиреоидной пероксидазе считали повышенными при их уровне более 10 МЕ/мл. Субклинический гипотиреоз был выявлен у 10,8% обследованных женщин и был ассоциирован с атеросклерозом аорты (OR: 1,7) и инфарктом миокарда в анамнезе (OR: 2,3). Хотя многие из этих сердечно-сосудистых изменений могут гипотетически ухудшить прогноз, результаты когортных и ретроспективных исследований не всегда указывают на повышение смертности [35]. Согласно результатам этого исследования, субклинический гипотиреоз был независимым фактором риска кардиоваскулярных событий. Добавление к расчетам других изучаемых показателей, таких как индекс массы тела, уровень липопротеинов высокой плотности, цифры артериального давления, факта курения, прием β -адреноблокаторов, не изменило выявленных закономерностей.

Гипотиреоз, а также другие эндокринные заболевания (ожирение, сахарный диабет, акромегалия, синдром Кушинга) связаны с более высокой смертностью или более высокой частотой сердечно-сосудистых заболеваний [35].

Эндотелиальная дисфункция была идентифицирована как ранний маркер сердечно-сосудистых заболеваний, будучи предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, даже до проявления атеросклеротических изменений в артериях [22,36]. Таким образом, измерение функции эндотелия может на раннем этапе выявить лиц с высоким риском и использоваться в качестве параметра ответа на лечение, направленное на долгосрочное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и/или смертности.

Используя FMD тест плечевой артерии, Lekakis и др. [37] стали первыми, кто описал отрицательную связь между субклиническим гипотиреозом и эндотелий-зависимой вазодилатацией.

Недавно были продемонстрированы изменения ЭЗВД у пациентов с субклиническим гипотиреозом (СГ) и положительный эффект заместительной терапии левотироксином у этих пациентов [38]. Пациенты с субклиническим гипотиреозом (с ассоциированной дислипидемией и без нее) изучались по сравнению с двумя группами людей с нормальной функцией щитовидной железы (с дислипидемией и без нее). Было замечено, что сосудорасширяющий эффект ацетилхолина был значительно снижен в группе пациентов с СГ по сравнению с людьми с нормохолестеринемией, а также с гиперхолестеринемическими средствами и, следовательно, не объяснялся дислипидемией. Реакция на нитропруссид натрия и сосудистые параметры (артериальное давление, кровоток в контралатеральном предплечье и минимальное сосудистое сопротивление предплечья (MFVR)) были одинаковыми между группами. СГ сам по себе, по-видимому, связан с изменениями эндотелий-зависимой вазодилатации, а замещение левотироксина может способствовать значительному улучшению эндотелиальной дисфункции.

Некоторые авторы также продемонстрировали изменения опосредованной потоком дилатации у пациентов с явным гипотиреозом [37] и то, что лечение гипотиреоза улучшает

функцию эндотелия [38-41], но исследований в этой области все еще мало. В другом исследовании оценивался 21 пациент с гипотиреозом по сравнению с таким же числом здоровых людей с аналогичными ИМТ, возрастом и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, при этом не было выявлено статистически значимых различий в изменении диаметра плечевой артерии [42].

Независимо от механизма, явное изменение эндотелий-зависимой вазодилатации было описано большинством авторов в артериях пациентов как с явным и субклиническим гипотиреозом, так и у лиц с ТТГ на верхнем уровне референса, а также была продемонстрирована отрицательная корреляция между эндотелиальной дисфункцией и уровнями ТТГ [37,43].

Патогенез эндотелиальной дисфункции при гипотиреозе сложен и еще полностью не установлен. Гипотиреоз может быть связан с гиперхолестеринемией и другой дислипидемией [44, 45], изменением артериального давления [46], повышенным уровнем СРБ [47, 48], повышенным уровнем гомоцистеина [49] и нарушением гемостаза крови [50]. Таким образом, наличие традиционных и нетрадиционных факторов риска может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, вызывая хроническое состояние агрессии, которое может вызвать аномальный ответ эндотелия: сужение сосудов, накопление воспалительных клеток, миграцию гладкомышечных клеток и увеличение выработки провоспалительных цитокинов.

Необходимы рандомизированные исследования с соответствующей методологией, чтобы лучше прояснить связь между эндотелиальной дисфункцией и гипотиреозом, а также влияние заместительной терапии левотироксином на эндотелий-зависимую дилатацию. Установление существования такой связи и преимущества терапии левотироксином для функции эндотелия может помочь в профилактике и лечении атеросклероза у пациентов с дисфункцией щитовидной железы.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Гринь Н.О. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Серкин Д.М. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, техническое редактирование, научное редактирование).

Серебрякова О.В. – 30% (анализ и интерпретация данных, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. 16. 1. 4-15.
2. Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А., Фомичева М.Л., Соколова Г.Г., Казызаева А.С., Батанина И.А. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. Acta Biologica Sibirica. 2016. 2. 1. 21-40. DOI: 10.17116/jnevro201711741107-111.
3. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. Казанский медицинский журнал. 2015. 96. 4. 659- 665. DOI: 10.17750/kmj2015-659.
4. Фатеева В.В., Воробьева О.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга. Журнал неврологии и психиатрии. 2017. 4. 107-111.
5. Hosseini S.M., Bakhtyari E.K., Heshmat-Ghahdarjani K., Khalili N. Evaluation of endothelial function in exogenous subclinical hyperthyroidism and the effect of treatment. Adv Biomed Res. 2016 Nov 28. 5. 173. doi: 10.4103/2277-9175.194800.

6. Daiber A., Steven S., Webe A., Shuvaev V.V., Muzykantov V.R., Laher I., Li H., Lamas S., Münzel T. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *British J Pharm.* 2017. 174. 1591–1619.
7. Storch A.S., de Mattos J.D., Alves R., Galdino I. dos S., Rocha H.N.M. Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. *Int. J. Cardiovasc Sci.* 2017. 30 (3). 262-273.
8. Тарасов А.А., Резникова Е.А., Давыдов С.И., Бочкарева О.И., Бабаева А.Р. Клиническое и прогностическое значение маркеров эндотелиальной дисфункции при атеросклероз-ассоциированных сосудистых поражениях. *Медицинский алфавит.* 2016. 3. 30 (293). 5-11.
9. Юсупов Д.М. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Научный обозреватель.* 2016. 11 (71). 52-54.
10. Vanhoutte P.M, Shimokawa H., Feletou M., Tang E.H. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf).* 2017 Jan. 219(1). 22-96. doi: 10.1111/apha.12646.
11. Areas G.P.T., Mazzuco A., Caruso F.R., Jaenisch R.B., Cabiddu R., Phillips S.A., Arena R., Borghi-Silva A. Flow-mediated dilation and heart failure: a review with implications to physical rehabilitation. *Heart Fail Rev.* 2019 Jan. 24(1). 69-80. doi: 10.1007/s10741-018-9719-7.
12. Афонасьева Т.М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики. *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке.* 2016. 18. 11. 101-104.
13. Сагайдачный А.А. Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2018. 17(3). 5–22. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22
14. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры. *Евразийское Научное Объединение.* 2018. 11-2 (45). 120-123.
15. Фатенков О.В., Симерзин В.В., Гаглыева И.В., Галкина М.А., Панишева Я.А., Красовская М.А., Сытдыков И.Х., Попова Я.О. Эндотелиальная дисфункция как предиктор субклинического и манифестного атеросклероза. *Наука и инновации в медицине.* 2018. 3 (11). 39-46.
16. Покровский А.В., Кульбак В.А., Федоров Е.Е. Эндотелиальная дисфункция как маркер осложнений в сосудистой хирургии. *Высокотехнологическая медицина.* 2017. 4 (4). 12-20.
17. Raitakari O., Clermayer D. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med.* 2000. 32(5). 293-304.
18. Пизов А.В., Пизов Н.А., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная дисфункция как ранний предиктор атеросклероза. *Медицинский алфавит.* 2019. 4. 35 (410). 28-33.
19. Oikonomou E., Siasos G., Tsigkou V., Bletsas E., Panoilia M.E., Oikonomou I.N., Simanidis I., Spinou M., Papastavrou A., Kokosias G., Zaromitidou M., Stampouloglou P., Spartalis M., Vavuranakis M., Stefanadis C., Papavassiliou A.G., Tousoulis D. Coronary Artery Disease and Endothelial Dysfunction: Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Curr Med Chem.* 2020. 27(7). 1052-1080. doi: 10.2174/0929867326666190830103219.
20. Anderson T.J, Phillips S.A. Assessment and prognosis of peripheral artery measures of vascular function. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015 Mar-Apr. 57(5). 497-509. doi: 10.1016/j.pcad.2014.11.005.
21. Tremblay J.C, Pyke K.E. Flow-mediated dilation stimulated by sustained increases in shear stress: a useful tool for assessing endothelial function in humans? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018 Mar 1. 314(3). 508-520. doi: 10.1152/ajpheart.00534.2017.
22. Hudgins L.C., Annavajjhala V., Kovanlikaya A., Frank M.D., Solomon A., Parker T.S., Cooper R.S. Non-invasive assessment of endothelial function in children with obesity and lipid disorders. *Cardiol Young.* 2016 Mar. 26(3). 532-8. doi: 10.1017/S1047951115000657.
23. Зайцев Д.Н. Патогенез сердечно-сосудистых нарушений при хроническом простатите [диссертация ... док. мед. наук]. Чита. ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Росздрава. 2013.
24. Delitala A.P., Scuteri A., Maioli M., Mangatia P., Vilardi L., Erre G.L. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors. *Minerva Med.* 2019 Dec. 110(6). 530-545. doi: 10.23736/S0026-4806.19.06292-X.

25. Ahmadi N., Ahmadi F., Sadiqi M., Ziemnicka K., Minczykowski A. Thyroid gland dysfunction and its effect on the cardiovascular system: a comprehensive review of the literature. *Endokrynol Pol.* 2020. 71(5). 466-478. doi: 10.5603/EP.a2020.0052.
26. Razvi S., Jabbar A., Pingitore A., Danzi S., Biondi B., Klein I., Peeters R., Zaman A., Iervasi G. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Apr 24. 71(16). 1781-1796. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
27. Mullur R., Liu Y.Y., Brent G.A. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev.* 2014 Apr. 94(2). 355-82. doi: 10.1152/physrev.00030.2013.
28. Danzi S, Klein I. Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014 Jun. 43(2). 517-28. doi: 10.1016/j.ecl.2014.02.005.
29. Biondi B., Cappola A.R., Cooper D.S. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA.* 2019 Jul 9. 322(2). 153-160. doi: 10.1001/jama.2019.9052.
30. Khan R., Sikanderkhel S., Gui J., Adeniyi A.R., O'Dell K., Erickson M., Malpartida J., Mufti Z., Khan T., Mufti H., Al-Adwan S.A., Alvarez D., Davis J., Pendley J., Patel D. Thyroid and Cardiovascular Disease: A Focused Review on the Impact of Hyperthyroidism in Heart Failure. *Cardiol Res.* 2020 Apr. 11(2). 68-75. doi: 10.14740/cr1034.
31. Sellitti D.F., Dennison D., Akamizu T., Doi S.Q., Kohn L.D., Koshiyama H. Thyrotropin regulation of cyclic adenosine monophosphate production in human coronary artery smooth muscle cells. *Thyroid.* 2000. 10. 219-25. doi: 10.1089/thy.2000.10.219. PMID: 10779136.
32. Rajagopalan V., Gerdes A.M. Role of thyroid hormones in ventricular remodeling. *Curr Heart Fail Rep.* 2015 Apr. 12(2). 141-9. doi: 10.1007/s11897-014-0246-0. PMID: 25492377.
33. Lozano-Cuenca J., López-Canales O.A., Aguilar-Carrasco J.C., Villagrana-Zesati J.R., López-Mayorga R.M., Castillo-Henkel E.F., López-Canales J.S. Pharmacological study of the mechanisms involved in the vasodilator effect produced by the acute application of triiodothyronine to rat aortic rings. *Braz J Med Biol Res.* 2016 Jul 25 49(8) 5304. doi: 10.1590/1414-431X20165304.
34. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J., Drexhage H.A., Hofman A., Witteman J.C. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000 Feb 15. 132(4). 270-78. doi: 10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004.
35. Волкова И.Р. Субклинический гипотиреоз как фактор сердечно-сосудистого риска у больных ишемической болезнью сердца [диссертация ... док. мед. наук]. СПб.: ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Росздрава. 2015.
36. Kang J., Kim H.L., Seo J.B., Lee J.Y., Moon M.K., Chung W.Y. Endothelial function estimated by digital reactive hyperemia in patients with atherosclerotic risk factors or coronary artery disease. *Heart Vessels.* 2018 Jul.33(7). 706-712. doi: 10.1007/s00380-018-1118-4.
37. Omid N., Khorgami M., Tajrishi F.Z., Seyedhoseinpour A., Pasbakhsh P.. The Role of Thyroid Diseases and their Medications in Cardiovascular Disorders: A Review of the Literature. *Curr Cardiol Rev.* 2020. 16(2). 103-116. doi: 10.2174/1573403X15666191008111238.
38. Sue L.Y., Leung A.M. Levothyroxine for the Treatment of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Oct 21. 11. 591588. doi: 10.3389/fendo.2020.591588.
39. Razvi S., Jabbar A., Pingitore A., Danzi S., Biondi B., Klein I., Peeters R., Zaman A., Iervasi G. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Apr 24. 71(16). 1781-96. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
40. Ahmadi N., Ahmadi F., Sadiqi M., Ziemnicka K., Minczykowski A. Thyroid gland dysfunction and its effect on the cardiovascular system: a comprehensive review of the literature. *Endokrynol Pol.* 2020. 71(5). 466-478. doi: 10.5603/EP.a2020.0052.
41. Chrysant S.G. The current debate over treatment of subclinical hypothyroidism to prevent cardiovascular complications. *Int J Clin Pract.* 2020 Jul. 74(7). e13499. doi: 10.1111/ijcp.13499.

42. Udovcic M., Pena R.H., Patham B., Tabatabai L., Kansara A.. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2017 Apr-Jun. 13(2). 55-59. doi: 10.14797/mdcj-13-2-55.
43. Niknam N., Khalili N., Khosravi E., Nourbakhsh M. Endothelial dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism and the effects of treatment with levothyroxine. *Adv Biomed Res.* 2016 Mar 16. 5. 38. doi: 10.4103/2277-9175.178783.
44. Delitala A.P., Fanciulli G., Maioli M., Delitala G. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. *Eur J Intern Med.* 2017 Mar.38. 17-24. doi: 10.1016/j.ejim.2016.12.015.
45. Hussain A., Elmahdawi A.M., Elzeraidi N.E., Nouh F., Alghathafi K. The Effects of Dyslipidemia in Subclinical Hypothyroidism. *Cureus.* 2019 Nov 16. 11(11). 6173. doi: 10.7759/cureus.6173.
46. Palmeiro C., Davila M.I., Bhat M., Frishman W.H., Weiss I.A. Subclinical hyperthyroidism and cardiovascular risk: recommendations for treatment. *Cardiol Rev.* 2013 Nov-Dec. 21(6). 300-8. doi: 10.1097/CRD.0b013e318294f6f1.
47. Marchiori R.C., Pereira L.A., Naujorks A.A., Rovaris D.L., Meinerz D.F., Duarte M.M., Rocha J.B. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment. *BMC Endocr Disord.* 2015 Jun 23. 15. 32. doi: 10.1186/s12902-015-0032-3.
48. Dong X., Yao Z., Hu Y., Yang N., Gao X., Xu Y., Wang G. Potential harmful correlation between homocysteine and low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypothyroidism. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jul. 95(29). e4291. doi: 10.1097/MD.0000000000004291.
49. Akbaba G., Berker D., Isik S., Tuna M.M., Koparal S., Vural M., Yilmaz F.M., Topcuoglu C., Guler S. Changes in the before and after thyroxine treatment levels of adipose tissue, leptin, and resistin in subclinical hypothyroid patients. *Wien Klin Wochenschr.* 2016 Aug. 128(15-16). 579-85. doi: 10.1007/s00508-015-0865-9.
50. Homoncik M., Gessler A., Ferlitsch A., Jilma B., Vierhapper H. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017. 92. 3006-12.

References:

1. Vasina L.V., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Endothelial dysfunction and its main markers. Regional blood circulation and microcirculation. 2017. 16. 1. 4–15. in Russian.
2. Vorob'eva E.N., Vorob'ev R.I., Sharlaeva E.A., Fomicheva M.L., Sokolova G.G., Kazyzaeva A.S., Batanina I.A. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: risk factors, methods of diagnosis and correction. *Acta Biologica Sibirica.* 2016. 2. 1. 21-40. DOI: 10.17116/jnevro201711741107-111. in Russian.
3. Mel'nikova Yu.S., Makarova T.P. Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases. *Kazan Medical Journal.* 2015. 96. 4. 659- 665. DOI: 10.17750/kmj2015-659. in Russian.
4. Fateeva V.V., Vorob'eva O.V. Markers of endothelial dysfunction in chronic cerebral ischemia. *Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017. 4. 107-111. in Russian.
5. Hosseini S.M., Bakhtyari E.K., Heshmat-Ghahdarjani K., Khalili N. Evaluation of endothelial function in exogenous subclinical hyperthyroidism and the effect of treatment. *Adv Biomed Res.* 2016 Nov 28. 5. 173. doi: 10.4103/2277-9175.194800.
6. Daiber A., Steven S., Webe A., Shuvaev V.V., Muzykantov V.R., Laher I., Li H., Lamas S., Münzel T. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *British J Pharm.* 2017. 174. 1591– 1619.
7. Storch A.S., de Mattos J.D., Alves R., Galdino I. dos S., Rocha H.N.M. Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. *Int. J. Cardiovasc Sci.* 2017. 30 (3). 262-273.
8. Tarasov A.A., Reznikova E.A., Davydov S.I., Bochkareva O.I., Babaeva A.R. Clinical and prognostic significance of markers of endothelial dysfunction in atherosclerosis-associated vascular lesions. *Medical alphabet.* 2016. 3. 30 (293). 5-11. in Russian.
9. Yusupov D.M. The role of endothelial dysfunction in the development of cardiovascular diseases. *Scientific observer.* 2016. 11 (71). 52-54. in Russian.

10. Vanhoutte P.M, Shimokawa H., Feletou M., Tang E.H. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017 Jan. 219(1). 22-96. doi: 10.1111/apha.12646.
11. Areas G.P.T., Mazzuco A., Caruso F.R., Jaenisch R.B., Cabiddu R., Phillips S.A., Arena R., Borghi-Silva A. Flow-mediated dilation and heart failure: a review with implications to physical rehabilitation. *Heart Fail Rev*. 2019 Jan. 24(1). 69-80. doi: 10.1007/s10741-018-9719-7.
12. Afonas'eva T.M. Endothelial dysfunction. Early diagnosis opportunities. *Journal of Scientific Articles Health and Education in the XXI Century*. 2016. 18. 11. 101-104. in Russian.
13. Sagaidachnyi A.A. Reactive hyperemia test: methods of analysis, mechanisms of reaction and prospects. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2018. 17(3). 5-22. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22 in Russian.
14. Stepanova T.V., Ivanov A.N., Popykhova E.B., Lagutina D.D. Endothelial dysfunction and its markers. *Eurasian Scientific Association*. 2018. 11-2 (45). 120-123. in Russian.
15. Fatenkov O.V., Simerzin V.V., Gagloeva I.V., Galkina M.A., Panisheva Ya.A., Krasovskaya M.A., Sytdykov I.Kh., Popova Ya.O. Endothelial dysfunction as a predictor of subclinical and overt atherosclerosis. *Science and innovation in medicine*. 2018. 3 (11). 39-46. in Russian.
16. Pokrovskiy A.V., Kul'bak V.A., Fedorov E.E. Endothelial dysfunction as a marker of complications in vascular surgery. *High-tech medicine*. 2017. 4 (4). 12-20. in Russian.
17. Raitakari O., Clermayer D. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med*. 2000. 32(5). 293-304.
18. Pizov A.V., Pizov N.A., Skachkova O.A., Pizova N.V. Endothelial dysfunction as an early predictor of atherosclerosis. *Medical alphabet*. 2019. 4. 35 (410). 28-33. in Russian.
19. Oikonomou E., Siasos G., Tsigkou V., Bletsas E., Panoilia M.E., Oikonomou I.N., Simanidis I., Spinou M., Papastavrou A., Kokosias G., Zaromitidou M., Stampouloglou P., Spartalis M., Vavuranakis M., Stefanadis C., Papavassiliou A.G., Tousoulis D. Coronary Artery Disease and Endothelial Dysfunction: Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Curr Med Chem*. 2020. 27(7). 1052-1080. doi: 10.2174/0929867326666190830103219.
20. Anderson T.J, Phillips S.A. Assessment and prognosis of peripheral artery measures of vascular function. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015 Mar-Apr. 57(5). 497-509. doi: 10.1016/j.pcad.2014.11.005.
21. Tremblay J.C, Pyke K.E. Flow-mediated dilation stimulated by sustained increases in shear stress: a useful tool for assessing endothelial function in humans? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018 Mar 1. 314(3). 508-520. doi: 10.1152/ajpheart.00534.2017.
22. Hudgins L.C., Annavajjhala V., Kovanlikaya A., Frank M.D., Solomon A., Parker T.S., Cooper R.S. Non-invasive assessment of endothelial function in children with obesity and lipid disorders. *Cardiol Young*. 2016 Mar. 26(3). 532-8. doi: 10.1017/S1047951115000657.
23. Zaytsev D.N. Pathogenesis of cardiovascular disorders in chronic prostatitis [dissertation]. Chita. Chita State Medical Academy. 2013. in Russian.
24. Delitala A.P., Scuteri A., Maioli M., Mangatia P., Vilardi L., Erre G.L. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors. *Minerva Med*. 2019 Dec. 110(6). 530-545. doi: 10.23736/S0026-4806.19.06292-X.
25. Ahmadi N., Ahmadi F., Sadiqi M., Ziemnicka K., Minczykowski A. Thyroid gland dysfunction and its effect on the cardiovascular system: a comprehensive review of the literature. *Endokrynol Pol*. 2020. 71(5). 466-478. doi: 10.5603/EP.a2020.0052.
26. Razvi S., Jabbar A., Pingitore A., Danzi S., Biondi B., Klein I., Peeters R., Zaman A., Iervasi G. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 24. 71(16). 1781-1796. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
27. Mullur R., Liu Y.Y., Brent G.A. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2014 Apr. 94(2). 355-82. doi: 10.1152/physrev.00030.2013.
28. Danzi S., Klein I. Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014 Jun. 43(2). 517-28. doi: 10.1016/j.ecl.2014.02.005.
29. Biondi B., Cappola A.R., Cooper D.S. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA*. 2019 Jul 9. 322(2). 153-160. doi: 10.1001/jama.2019.9052.

30. Khan R., Sikanderkhel S., Gui J., Adeniyi A.R., O'Dell K., Erickson M., Malpartida J., Mufti Z., Khan T., Mufti H., Al-Adwan S.A., Alvarez D., Davis J., Pendley J., Patel D. Thyroid and Cardiovascular Disease: A Focused Review on the Impact of Hyperthyroidism in Heart Failure. *Cardiol Res.* 2020 Apr. 11(2). 68-75. doi: 10.14740/cr1034.
31. Sellitti D.F., Dennison D., Akamizu T., Doi S.Q., Kohn L.D., Koshiyama H. Thyrotropin regulation of cyclic adenosine monophosphate production in human coronary artery smooth muscle cells. *Thyroid.* 2000. 10. 219-25. doi: 10.1089/thy.2000.10.219. PMID: 10779136.
32. Rajagopalan V., Gerdes A.M. Role of thyroid hormones in ventricular remodeling. *Curr Heart Fail Rep.* 2015 Apr. 12(2). 141-9. doi: 10.1007/s11897-014-0246-0. PMID: 25492377.
33. Lozano-Cuenca J., López-Canales O.A., Aguilar-Carrasco J.C., Villagrana-Zesati J.R., López-Mayorga R.M., Castillo-Henkel E.F., López-Canales J.S. Pharmacological study of the mechanisms involved in the vasodilator effect produced by the acute application of triiodothyronine to rat aortic rings. *Braz J Med Biol Res.* 2016 Jul 25 49(8) 5304. doi: 10.1590/1414-431X20165304.
34. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J., Drexhage H.A., Hofman A., Witteman J.C. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000 Feb 15. 132(4). 270-278. doi: 10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004.
35. Volkova I.R. Subclinical hypothyroidism as a factor of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease [dissertation]. Saint Petersburg. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University. 2015. In Russian.
36. Kang J., Kim H.L., Seo J.B., Lee J.Y., Moon M.K., Chung W.Y. Endothelial function estimated by digital reactive hyperemia in patients with atherosclerotic risk factors or coronary artery disease. *Heart Vessels.* 2018 Jul.33(7). 706-712. doi: 10.1007/s00380-018-1118-4.
37. Omid N., Khorgami M., Tajrishi F.Z., Seyedhoseinpour A., Pasbakhsh P.. The Role of Thyroid Diseases and their Medications in Cardiovascular Disorders: A Review of the Literature. *Curr Cardiol Rev.* 2020. 16(2). 103-116. doi: 10.2174/1573403X15666191008111238.
38. Sue L.Y., Leung A.M. Levothyroxine for the Treatment of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Oct 21. 11. 591588. doi: 10.3389/fendo.2020.591588.
39. Razvi S., Jabbar A., Pingitore A., Danzi S., Biondi B., Klein I., Peeters R., Zaman A., Iervasi G. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Apr 24. 71(16). 1781-1796. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
40. Ahmadi N., Ahmadi F., Sadiqi M., Ziemnicka K., Minczykowski A. Thyroid gland dysfunction and its effect on the cardiovascular system: a comprehensive review of the literature. *Endokrynol Pol.* 2020. 71(5). 466-478. doi: 10.5603/EP.a2020.0052.
41. Chrysant S.G. The current debate over treatment of subclinical hypothyroidism to prevent cardiovascular complications. *Int J Clin Pract.* 2020 Jul. 74(7). e13499. doi: 10.1111/ijcp.13499.
42. Udovicic M., Pena R.H., Patham B., Tabatabai L., Kansara A.. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist Deakey Cardiovasc J.* 2017 Apr-Jun. 13(2). 55-59. doi: 10.14797/mdcj-13-2-55.
43. Niknam N., Khalili N., Khosravi E., Nourbakhsh M. Endothelial dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism and the effects of treatment with levothyroxine. *Adv Biomed Res.* 2016 Mar 16. 5. 38. doi: 10.4103/2277-9175.178783.
44. Delitala A.P., Fanciulli G., Maioli M., Delitala G. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. *Eur J Intern Med.* 2017 Mar.38. 17-24. doi: 10.1016/j.ejim.2016.12.015.
45. Hussain A., Elmahdawi A.M., Elzeraidi N.E., Nouh F., Alghathafi K. The Effects of Dyslipidemia in Subclinical Hypothyroidism. *Cureus.* 2019 Nov 16. 11(11). 6173. doi: 10.7759/cureus.6173.
46. Palmeiro C., Davila M.I., Bhat M., Frishman W.H., Weiss I.A. Subclinical hyperthyroidism and cardiovascular risk: recommendations for treatment. *Cardiol Rev.* 2013 Nov-Dec. 21(6). 300-8. doi: 10.1097/CRD.0b013e318294f6f1.

47. Marchiori R.C., Pereira L.A., Naujorks A.A., Rovaris D.L., Meinerz D.F., Duarte M.M., Rocha J.B. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment. *BMC Endocr Disord.* 2015 Jun 23. 15. 32. doi: 10.1186/s12902-015-0032-3.
48. Dong X., Yao Z., Hu Y., Yang N., Gao X., Xu Y., Wang G. Potential harmful correlation between homocysteine and low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypothyroidism. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jul. 95(29). e4291. doi: 10.1097/MD.00000000000004291.
49. Akbaba G., Berker D., Isik S., Tuna M.M., Koparal S., Vural M., Yilmaz F.M., Topcuoglu C., Guler S. Changes in the before and after thyroxine treatment levels of adipose tissue, leptin, and resistin in subclinical hypothyroid patients. *Wien Klin Wochenschr.* 2016 Aug. 128(15-16). 579-85. doi: 10.1007/s00508-015-0865-9.
50. Homoncik M., Gessl A., Ferlitsch A., Jilma B., Vierhapper H. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017. 92. 3006-12.