

Эндотелиальная дисфункция и регуляторные пептиды

© Е.В. ШИХ, Е.В. РЕБРОВА

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания, такие как острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения, занимают лидирующие позиции в структуре причин смертности во всем мире. В основе патогенеза данных заболеваний лежит мультифокальное поражение эндотелия сосудов, аномальное усиление окислительного стресса, развития воспаления, гиперактивность ренин-ангиотензиновой системы, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, а знание патогенетических точек приложения определяет возможность проведения рациональной фармакотерапии данных заболеваний. Учитывая количество побочных эффектов, связанных с применением синтетических лекарственных препаратов, все более возрастает интерес к биорегуляторным пептидам в составе комплексной терапии, которые являются источником для разработки лекарственных средств природного происхождения. В обзоре представлены данные о потенциале пептидных биорегуляторов с антиоксидантными, противовоспалительными и модулирующими ренин-ангиотензиновую систему (РАС), представлены фармакодинамические свойства этой группы препаратов, определяющие их фармакодинамические эффекты. Биорегуляторные пептиды являются перспективным направлением коррекции эндотелиальной дисфункции в комплексной терапии заболеваний, основанном на модуляции окислительного стресса, воспаления и гиперактивности РАС.

Ключевые слова: регуляторные пептиды, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания, Славинорм.

Информация об авторах:

Ших Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Реброва Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4374-9754>

Автор, ответственный за переписку: Реброва Е.В. — e-mail: katrina1987@rambler.ru

Как цитировать:

Ших Е.В., Реброва Е.В. Эндотелиальная дисфункция и регуляторные пептиды. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2023;16(2):205–210. <https://doi.org/10.17116/kardio202316021205>

Endothelial dysfunction and regulatory peptides

© E.V. SHIKH, E.V. REBROVA

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Cardiovascular diseases, such as acute myocardial infarction or acute cerebrovascular accident, occupy leading positions in the structure of causes of death worldwide. The pathogenesis of these diseases is based on a multifocal lesion of the vascular endothelium, including an abnormal increase in oxidative stress, the development of inflammation, hyperactivity of the renin-angiotensin system, which leads to the development of endothelial dysfunction, and knowledge of pathogenetic application points determines the possibility of rational pharmacotherapy of these diseases. Considering the number of side effects associated with synthetic drugs, there is an increasing interest in bioregulatory peptides as part of complex therapy, which are a source for the development of medicines of natural origin. This review presents data on the potential of peptide bioregulators with antioxidant, anti-inflammatory and modulating renin-angiotensin system (RAS), presents the pharmacodynamic properties of this group of drugs that determine their pharmacodynamic effects. Bioregulatory peptides are a promising direction for the correction of endothelial dysfunction and treatment as part of the complex therapy of diseases that it is based on, based on the modulation of oxidative stress, inflammation and hyperactivity of the RAS.

Keywords: regulatory peptides, endothelial dysfunction, cardiovascular diseases, Slavinorm.

Information about the authors:

Shikh E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Rebrova E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4374-9754>

Corresponding author: Rebrova E.V. — e-mail: katrina1987@rambler.ru

To cite this article:

Shikh EV, Rebrova EV. Endothelial dysfunction and regulatory peptides. *Russ. Jour. of Card. and Cardiovasc. Surg. = Kard. i serd.-sosud. khir.* 2023;16(2):205–210. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kardio202316021205>

Патология сердечно-сосудистой системы занимает лидирующие позиции в структуре причин заболеваемости и смертности населения [1]. Совместное количество причин смерти в 2013 г. от развития острого инфаркта миокарда и нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу составило 249,7 смертей на 100 000 человек и 28,2% от всех смертей в мире [2]. Ключевым патогенетическим звеном сердечно-сосудистых заболеваний является развитие атеросклероза, предрасполагающим сосудистым фактором служит стойкое повышение артериального давления выше 140/90 мм рт.ст. и развитие артериальной гипертензии [3]. В патогенезе как атеросклероза, так и артериальной гипертензии определяющее значение играет нарушение функции эндотелия, клетки которого опосредуют воспалительные и иммунные процессы, регулируют адгезию лейкоцитов, проницаемость и тонус сосудов, участвуют в системе гемостаза, стимулируют процессы ангиогенеза [4]. Таким образом, нормальная функция эндотелия является ключевым фактором поддержания здоровья и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Длительная комбинированная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний неразрывно связана с риском развития побочных эффектов [5], что определяет возросший интерес к созданию и применению альтернативных методов лечения на основе природных источников, которые традиционно считаются более безопасными, чем синтезированные лекарственные средства [6]. Белки и пептиды природного происхождения, обладающие регуляторными свойствами, являются источником для разработки лекарственных средств природного происхождения [7].

В 70-е годы прошлого века акад. В.Х. Хавинсон и соавт. разработали методику получения из тканей животных особых веществ, названных цитомединами, которые представляют собой пептиды с молекулярной массой от 1 до 10 кДа. Чуть позже была создана промышленная технология, позволившая полностью удалить из готовой субстанции высокомолекулярные соединения, что практически полностью нивелировало риск развития нежелательных лекарственных реакций [7].

Пептидные биорегуляторы представляют собой полипептиды животного происхождения, обладающие регуляторной функцией. В состав входит от 2 до 50 аминокислот, соединенных пептидной связью. Для пептидных биорегуляторов характерна ткане/органо-специфичность, плеiotропность эффектов, отсутствие токсичности и активность в низких дозах [8, 9], что объясняет возросший интерес к их применению в качестве безопасных лекарственных средств в составе комплексной терапии [10–12].

Механизм действия

Биорегуляторные пептиды опосредуют свое действие двумя путями — через рецепторный и нереперторный (внеклеточный и внутриклеточный) механизмы. Пептидные биорегуляторы на поверхности мембран клеток взаимодействуют с GPC-рецепторами (G-protein-coupled receptors), запуская сигнальный внутриклеточный каскад — регуляцию функциональной активности белков-ферментов, транспортных белков клеточной мембраны, белков-рецепторов, белков, формирующих межклеточные контакты, белков-комедиа-торов, модулирующих эффекты классических нейромедиа-

торов на уровне ткани [13]. Благодаря малым размерам молекулы регуляторных пептидов способны проникать внутрь клетки и в ядро, где связываются с молекулой ДНК, строго соответствуя определенному ее участку, оказывают эпигенетическое действие, влияя на экспрессию генов [14].

К настоящему времени изучены различные механизмы влияния пептидных регуляторов на эндотелиальные функции. Продемонстрирована антиоксидантная активность пептидов, основанная на антирадикальных и металло-хелатирующих свойствах. Антиоксидантное действие пептидов, полученных из куриного яйца, проявлялось антигипертензивными и вазодилатирующими эффектами [15]. Было доказано, что глутатион восстанавливает процессы релаксации аорты в моделях на животных и у пациентов с эндотелиальной дисфункцией [16–18]. Влияя на оксидативный стресс, регуляторные пептиды повышают биодоступность вазодилатирующего оксида азота (NO), снижают образование провоспалительного токсичного пероксинитрита (ONOO⁻) [19, 20]. Однако в клинических исследованиях доказано, что пептиды способны и непосредственно стимулировать выработку эндотелиального NO, вызывая вазорелаксацию [21]. Некоторые пептиды обладают выраженным противовоспалительным действием, ослабляя взаимодействие лейкоцитов и клеток эндотелия сосудов, что в условиях атеросклероза поддерживает эндотелиальную функцию [22].

Пептиды участвуют в регуляции системы ренин-ангиотензина. Некоторые пептиды являются антагонистами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), способствуют снижению артериального давления, уровней ангиотензина II в плазме крови спонтанно гипертензивных животных [23–25]. Изучены пептиды, ингибирующие связывание ангиотензина II с рецептором к ангиотензину II 1-го типа, уменьшающие количество этих рецепторов в почках, а также снижающие уровни АПФ, ренина, ангиотензина II [26, 27].

Выделены пептиды, проявляющие выраженные ангиогенные свойства. Например, выделен пептид, состоящий из 4 аминокислотных остатков, который связывается с рецептором GRP78 (Glucose-regulated protein) на поверхности эндотелиальной клетки, запускает митоген-активированный протеин-киназный сигнальный путь, что стимулирует миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, рост новых капилляров и уменьшение апоптоза на фоне ишемии ткани даже на фоне сахарного диабета [28].

Биологические ткани, жидкости содержат большое число пептидов, составляющие «пептидные пулы». Совокупность пептидов, образованных в результате деградации белков определенной ткани или органа, называется пептидомом. Эти пулы образуются как из специализированных белков-предшественников, так и из белков с иными функциями (ферментов, структурных, транспортных белков и др.). Состав пептидных пулов устойчиво воспроизводится при нормальных условиях и не обнаруживает индивидуальных отличий, что определяет сходство пептидомов мозга, сердца, легких, селезенки и других органов у разных особей. При этом пептидные пулы разных тканей достоверно различаются, а состав аналогичных тканевых пулов у разных видов животных и человека весьма схож. При развитии патологических процессов, а также в результате стрессов, старения или применения фармакологических препаратов, состав пептидных пулов меняется. Это свойство пептидомов может использоваться

Таблица 1. БАВ, синтезируемые эндотелием [32]

Table 1. BAS synthesized by the endothelium [32]

Факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры сосудов	
Вазоконстрикторы	Вазодилататоры
Эндотелин	Оксид азота
Ангиотензин II	Простациклин
Тромбоксан A2	Эндотелиновый фактор деполаризации
Простагландин H2	Ангиотензин I
	Адреномедулин
Факторы гемостаза	
Протромбогенные	Антитромбогенные
Тромбоцитарный фактор роста	Оксид азота
Ингибитор тканевого активатора плазминогена	Тканевой активатор плазминогена
Фактор Виллебранда (VIII фактор свертывания)	Простациклин
Ангиотензин IV	Тромбомодулин
Эндотелин I	
Фибронектин	
Тромбоспондин	
Фактор активации тромбоцитов	
Факторы, влияющие на рост и пролиферацию	
Стимуляторы	Ингибиторы
Эндотелин	Оксид азота
Ангиотензин II	Простациклин
Супероксидные радикалы	Натрийуретический пептид С-типа
Эндотелиальный фактор роста	Гепариноподобные ингибиторы роста
Факторы, влияющие на воспаление	
Провоспалительные	Противовоспалительные
Фактор некроза опухоли альфа	Оксид азота
Супероксидные радикалы	
С-реактивный белок	

для диагностики различных патологических состояний, в частности болезней Ходжкина и Альцгеймера [29].

Оценивая роль пептидов в механизмах регуляции гомеостаза, следует подчеркнуть важное значение концепции регуляторного пептидного каскада. Согласно этой концепции, после эндогенного образования регуляторного пептида или экзогенного введения происходит высвобождение других пептидов, для которых исходный пептид служит индуктором. Следующей уникальной особенностью пептидной регуляции гомеостаза является процессинг полипептидов, который позволяет путем активизации пептидаз образовывать необходимое количество коротких пептидных фрагментов, обладающих более высокой биологической активностью, чем исходные соединения [30]. Именно эти особенности регуляции позволяют сохранить и увеличить достигнутый терапевтический эффект после завершения курса терапии пептидными биорегуляторами.

Функции и дисфункция эндотелия

В течение последних десятилетий доказана роль эндотелия сосудов в регуляции сосудистого тонуса, модуляции воспаления, стимулировании и ингибировании роста сосудов, участии в агрегации тромбоцитов и коагуляции, а также в развитии атеросклероза. К биологически активным факторам, вырабатываемым эндотелиальными клетками, относятся факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры (вазоконстрикторы и вазодилататоры), факторы гемостаза (протромбогенные и антитромбогенные), факторы,

влияющие на рост и пролиферацию (стимуляторы и ингибиторы) и факторы, влияющие на воспаление (провоспалительные и противовоспалительные) [31, 32]. При нормальной функции эндотелия поддерживается определенный баланс выработки противоположно направленных по своему действию вазоактивных агентов (табл. 1).

Уникальное расположение клеток эндотелия на границе с циркулирующей кровью определяет их чувствительность к таким повреждающим факторам, как высокое давление, гиперхолестеринемия, гипергликемия, окисленные формы ЛПНП, свободные радикалы и т.д. Это приводит к повреждению, нарушению функции эндотелия как эндокринного органа, и как следствие — развитию атеросклероза и различных ангиопатий [31, 32].

Эндотелиальная дисфункция — это широкий термин, который подразумевает нарушение баланса между противоположно направленными по своему действию факторами, вырабатываемыми эндотелием [32].

Эндотелиальная дисфункция является неспецифическим звеном патогенеза различных заболеваний, таких как атеросклероз, эссенциальная артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, системные заболевания соединительной ткани, злокачественные новообразования [33—35].

В настоящее время выделяют 4 типовые формы дисфункции эндотелия: 1) вазомоторная; 2) гемостатическая; 3) адгезионная; 4) ангиогенная [36]. Причем дисфункция эндотелия может проявляться как в виде недостаточной (гипофункции), так и избыточной секреторной функции [37]. Изолированные формы эндотелиальной дисфункции связаны преимущественно с врожденными нарушениями и, реже,

Таблица 2. Примеры преимущественно изолированных форм эндотелиальной дисфункции [38—45].**Table 2. Examples of predominantly isolated forms of endothelial dysfunction [38—45].**

Тип дисфункции эндотелия	Врожденные нарушения	Приобретенные нарушения
Вазомоторная	Первичная легочная гипертензия, связанная с дефицитом NO-синтазы, эссенциальная артериальная гипертензия, связанная с дефицитом NO-синтазы	Вазоспастическая стенокардия, микроваскулярная стенокардия, синдром Рейно
Гемостатическая	Болезнь Виллебранда	Синдром Труссо (за счет гиперэкспрессии тканевого фактора)
Адгезионная	Первичный иммунодефицит, связанный с дефицитом E-селектина	Септический шок (за счет гиперэкспрессии молекул адгезии)
Ангиогенная	Агенезия, а(гипо)плазия, наследственная геморрагическая телеангиэктазия за счет мутации в гене эндоглина и TGF- β	Ретинопатия недоношенных за счет избытка VEGF, пролиферативная ретинопатия за счет избытка VEGF

Примечание. TGF- β (transforming growth factor beta) — трансформирующий фактор роста бета; VEGF (Vascular endothelial growth factor) — фактор роста эндотелия.

с приобретенными. Врожденные нарушения чаще ассоциируются с гиподисфункцией эндотелия, поскольку связаны с недостаточностью образования тех или иных эндотелиальных факторов, тогда как приобретенные — с его гиперфункцией, что связано с преимущественной активацией эндотелия под влиянием различных повреждающих факторов. Проявления дисфункции эндотелия, направленность и выраженность этих изменений могут различаться в зависимости от заболевания. В табл. 2 приведены примеры преимущественно изолированных форм дисфункции эндотелия. Однако случаи изолированной эндотелиальной дисфункции достаточно редки, и, как правило, при большинстве заболеваний наблюдается комбинированное нарушение функции эндотелия.

NO играет ведущую роль в поддержании функции эндотелия и обладает вазодилатирующими, антитромбогенными свойствами, подавляет пролиферацию гладкой мускулатуры и ингибирует адгезию лейкоцитов к поверхности активированного эндотелия [32, 46]. Снижение биодоступности NO, синтезируемого эндотелиальными клетками, является ключевым фактором эндотелиальной дисфункции и неспецифическим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний [47], а развитие окислительного стресса, нарушение регуляции воспаления и активация ренин-ангиотензиновой системы опосредуют эндотелиальную дисфункцию в целом и являются потенциальными мишенями действия пептидных биорегуляторов.

Рынок пептидных препаратов

Лекарственные средства пептидной природы широко применяются во всем мире и в структуре глобального фармацевтического рынка занимают особое место между «малыми молекулами» (лекарственными средствами, полученными в процессе химического производства, низкомолекулярные вещества) и биологическими препаратами. На их долю приходится 5% мирового фармацевтического рынка, а мировые продажи пептидных препаратов в 2019 г. превысили 50 млрд долларов США [48].

Количество пептидных препаратов, получивших одобрение управлением FDA (Food Drug Administration), устойчиво растет в течение последних десятилетий и темп ежегодного роста рынка составляет в среднем 7,7% [47, 49].

В России недавно зарегистрирован Славинорм — лекарственный препарат на основе комплекса регуляторных пептидов с патогенетическим ангиогенным действием, получаемый из сосудов крупного рогатого скота. Доклинические исследования биологической активности препарата Славинорм продемонстрировали тканеспецифическое действие на стенки сосудов, стимуляцию ангиогенеза и улучшение микроциркуляции, значительное уменьшение процессов перекисного окисления липидов, нормализацию показателей свертывающей системы крови и фибринолиза, наличие выраженного антиатерогенного действия, противоишемического эффекта, уменьшение симптомов артериальной гипертензии. При культивировании эндотелиальных клеток человека продемонстрировано протективное действие препарата Славинорм в условиях индукции апоптоза и гибели клеток. Препарат поддерживает репаративные процессы клеток эндотелия человека, миграцию в зону повреждения и процессы неоангиогенеза. По результатам проведенных клинических исследований препарат Славинорм показал благоприятный профиль безопасности (количество нежелательных явлений статистически не отличалось от группы плацебо) и доказал свою эффективность для лечения пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (продемонстрировано увеличение дистанции безболезненной ходьбы в группе Славинорма на 46,2%; увеличение максимально проходимой дистанции на 52 м; увеличение лодыжечно-плечевого индекса на 11,8%; улучшение общего состояния, проходимого расстояния и скорости ходьбы при оценке пациентом по шкале WIQ) [50].

Заключение

Применение ангиотропных биорегуляторных пептидов является перспективным терапевтическим направлением комплексного лечения заболеваний, в основе патогенеза которых лежит эндотелиальная дисфункция. Ангиопротекторные механизмы действия регуляторных пептидов основаны на способности модулировать окислительный стресс, процессы воспаления, активность PAC и неоангиогенез. По-прежнему остается технически трудно изучаемой фармакокинетика данной группы препаратов,

недостаточно исследованы тонкости молекулярных механизмов действия. Безусловно актуальным является продолжение клинических исследований для оценки продолжительности сохранения эффектов терапии. Однако уже сейчас понятно, что появился инновационный препарат для коррекции эндотелиальной дисфункции, характерной для системного атеросклероза.

Вклад авторов. Сбор и обработка материала, написание текста — Реброва Е.В.; редактирование — Ших Е.В.
Author's contribution. Collection and processing of the material, writing of the text — Rebrova E.V.; editing — Shikh E.V.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Danaei G, Singh GM, Paciorek CJ, Lin JK, Cowan MJ, Finucane MM, Farzadfar F, Stevens GA, Riley LM, Lu Y, Rao M, Ezzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group. The global cardiovascular risk transition: associations of four metabolic risk factors with national income, urbanization, and Western diet in 1980 and 2008. *Circulation*. 2013;127(14):1493-502, 1502e1-8. <https://doi.org/10.33529/ANGIQ202130310.1161/CIRCULATIONAHA.113.001470>
- G.B.o.D. Study, Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990—2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385:117-171. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)
- Lackland DT, Weber MA. Global burden of cardiovascular disease and stroke: hypertension at the core. *Can J Cardiol*. 2015;31(5):569-571. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.01.009>
- Giannotti G, Doerries C, Mocharla PS, et al. Impaired endothelial repair capacity of early endothelial progenitor cells in prehypertension: relation to endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2010;55(6):1389-1397. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.141614>
- Khan HMS, Murtaza G, Usman M, Rasool F, Akhtar M, Qureshi MIM, Farzana K. Evidence based study of side effects of drugs used in the treatment of diabetes mellitus. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2012;6:1805-1808.
- Karbach S, Wenzel P, Waisman A, Munzel T, Daiber A. eNOS uncoupling in cardiovascular diseases — the role of oxidative stress and inflammation. *Curr Pharm Des*. 2014;20(22):3579-3594. <https://doi.org/10.2174/13816128113196660748>
- Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина*. 2020;98(3):165-177. Khavinson VK. Peptide medicines: past, present, future. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(3):165-177. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>
- Henninot A, Collins JC, Nuss JM. The Current State of Peptide Drug Discovery: Back to the Future? *J Med Chem*. 2018;61(4):1382-1414. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00318>
- Chen X, Yang J, Wang L, Liu B. Personalized neoantigen vaccination with synthetic long peptides: recent advances and future perspectives. *Theranostics*. 2020;10(13):6011-6023. <https://doi.org/10.7150/thno.38742>
- Rutherford-Markwick KJ. Food proteins as a source of bioactive peptides with diverse functions. *Br J Nutr*. 2012;108(suppl 2):149-157. <https://doi.org/10.1017/S000711451200253X>
- Davenport AP, Scully CCG, de Graaf C, Brown AJH, Maguire JJ. Advances in therapeutic peptides targeting G protein-coupled receptors. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(6):389-413. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0062-z>
- Cam A, de Mejia EG. Role of dietary proteins and peptides in cardiovascular disease. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(1):53-66. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100535>
- Johnson GC, May V, Parsons RL, Hammack SE. Parallel signaling pathways of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) regulate several intrinsic ion channels. *Ann NY Acad Sci*. 2019;1455(1):105-112. <https://doi.org/10.1111/nyas.14116>
- Khavinson VK, Popovich IG, Linkova NS, Mironova ES, Ilina AR. Peptide Regulation of Gene Expression: A Systematic Review. *Molecules*. 2021;26(22):7053. <https://doi.org/10.3390/molecules26227053>
- Majumder K, Chakrabarti S, Davidge ST, Wu J. Structure and activity study of egg protein ovotransferrin derived peptides (IRW and IQW) on endothelial inflammatory response and oxidative stress. *J Agric Food Chem*. 2013;61(9):2120-2129. <https://doi.org/10.1021/jf3046076>
- Akpaffiong MJ, Taylor AA. Antihypertensive and vasodilator actions of antioxidants in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 1998;11(12):1450-1460. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(98\)00183-6](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(98)00183-6)
- Watanabe Y, Watanabe K, Fujioka D, Nakamura K, Nakamura T, Uematsu M, Bachschmid MM, Matsui R, Kugiyama K. Protein S-glutathionylation stimulate adipogenesis by stabilizing C/EBPβ in 3T3L1 cells. *FASEB J*. 2020;34(4):5827-5837. <https://doi.org/10.1096/fj.201902575R>
- Kugiyama K, Miyao Y, Sakamoto T, Kawano H, Soejima H, Miyamoto S, Yoshimura M, Ogawa H, Sugiyama S, Yasue H. Glutathione attenuates coronary constriction to acetylcholine in patients with coronary spastic angina. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(1):264-271. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.1.H264>
- Pacher P, Obrosova IG, Mabley JG, Szabó C. Role of nitrosative stress and peroxynitrite in the pathogenesis of diabetic complications. Emerging new therapeutical strategies. *Curr Med Chem*. 2005;12(3):267-275. <https://doi.org/10.2174/0929867053363207>
- Szabó C, Ischiropoulos H, Radi R. Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6(8):662-680. <https://doi.org/10.1038/nrd2222>
- Ballard KD, Bruno RS, Seip RL et al. Acute ingestion of a novel whey-derived peptide improves vascular endothelial responses in healthy individuals: a randomized, placebo controlled trial. *Nutr J*. 2009;34. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-8-34>
- Ringseis R, Götze V, Eder K. Tripeptides from dietary proteins inhibit TNFα-induced monocyte adhesion to human aortic endothelial cells. *Regul Pept*. 2009;154(1-3):91-96. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2008.10.009>
- Majumder K, Chakrabarti S, Morton JS, Panahi S, Kaufman S, Davidge ST, Wu J. Egg-derived tri-peptide IRW exerts antihypertensive effects in spontaneously hypertensive rats. *PLoS One*. 2013;8(11):e82829. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082829>

24. Majumder K, Chakrabarti S, Morton JS, Panahi S, Kaufman S, Davidge ST, Wu JP. Egg-derived ACE-inhibitory peptides IQW and LKPreduce blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Funct.* 2015;13:50-60. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.12.028>
25. Matsui T, Zhu XL, Watanabe K, Tanaka K, Kusano Y, Matsumoto K. Combined administration of captopril with an antihypertensive Val-Tyr di-peptide to spontaneously hypertensive rats attenuates the blood pressure lowering effect. *Life Sci.* 2006;79(26):2492-2498. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.08.013>
26. Fernandez-Musoles R, Castello-Ruiz M, Arce C, Manzanares P, Ivorra MD, Salom JB. Antihypertensive mechanism of lactoferrin-derived peptides: angiotensin receptor blocking effect. *J Agric Food Chem.* 2014;62:173-181.
27. Yu Z, Yin Y, Zhao W, Chen F, Liu J. Antihypertensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitory peptide RVPSL on spontaneously hypertensive rats by regulating gene expression of the renin-angiotensin system. *J Agric Food Chem.* 2014;62(4):912-917. <https://doi.org/10.1021/jf405189y>
28. Raiter A, Bechor Z, Kleiman M, Leshem-Lev D, Battler A, Hardy B. Angiogenic peptides improve blood flow and promote capillary growth in a diabetic and ischaemic mouse model. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;40(3):381-388. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.02.003>
29. Mookherjee N, Anderson MA, Haagsman HP, Davidson DJ. Antimicrobial host defence peptides: functions and clinical potential. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(5):311-332. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0058-8>
30. Mendel HC, Kaas Q, Muttenthaler M. Neuropeptide signalling systems — An underexplored target for venom drug discovery. *Biochem Pharmacol.* 2020;181:114129. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114129>
31. Schulz E, Gori T, Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertens Res.* 2011;34(6):665-673. <https://doi.org/10.1038/hr.2011.39>
32. Chakrabarti S, Wu J. Bioactive peptides on endothelial function. *Food Science and Human Wellness.* 2016;5(1):1-7. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2015.11.004>
33. Kelishadi R, Hashemi M, Javanmard SH, Mansourian M, Afshani M, Poursafa P, Sadeghian B, Fakhri M. Effect of particulate air pollution and passive smoking on surrogate biomarkers of endothelial dysfunction in healthy children. *Paediatr Int Child Health.* 2014;34(3):165-169. <https://doi.org/10.1179/2046905513Y.0000000104>
34. Talukder MA, Johnson WM, Varadharaj S, Lian J, Kearns PN, El-Mahdy MA, Liu X, Zweier JL. Chronic cigarette smoking causes hypertension, increased oxidative stress, impaired NO bioavailability, endothelial dysfunction, and cardiac remodeling in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300(1):388-396. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00868.2010>
35. Albarran MOG, Calvo S, Carrasco M, Alpanes M, Paniagua A, Gomez J, Perez G, Sancho J. Insulin resistance and endothelial dysfunction in patients with hypertension and metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2009;27:220-220.
36. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2017;16(1):4-15. Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Markers of endothelial dysfunction. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2017;16(1):4-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15>
37. Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). *Артериальная гипертензия.* 2017;23(2):88-102. Vasina LV, Vlasov TD, Petrishchev NN. Functional heterogeneity of the endothelium (the review). *Arterial'naya Gipertenziya. (Arterial Hypertension).* 2017;23(2):88-102. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102>
38. Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2019;18(2):19-27. Vlasov TD, Nesterovich II, Szymanski DA. Endothelial dysfunction: from particular to general. A return to the «old paradigm»? *Regional blood circulation and microcirculation.* 2019;18(2):19-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27>
39. Klinger JR, Kadowitz PJ. The Nitric Oxide Pathway in Pulmonary Vascular Disease. *Am J Cardiol.* 2017;120(8S):71-79. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.06.012>
40. Leineweber K, Moosmang S, Paulson D. Genetics of NO Deficiency. *Am J Cardiol.* 2017;120(8S):80-88. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.06.013>
41. Echahdi H, El Hasbaoui B, El Khorassani M, Agadr A, Khattab M. Von Willebrand's disease: case report and review of literature. *Pan Afr Med J.* 2017;27:147. <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.27.147.12248>
42. Randi AM. Endothelial dysfunction in von Willebrand disease: angiogenesis and angiodyplasia. *Thromb Res.* 2016;141(2):55-58. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(16\)30366-8](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(16)30366-8)
43. Temprano KK. A Review of Raynaud's Disease. *Mo Med.* 2016;113(2):123-126.
44. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Murray P, De Backer D; ADQI XIV Workgroup. The endothelium in sepsis. *Shock.* 2016;45(3):259-270. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000473>
45. Kandasamy Y, Hartley L, Rudd D, Smith R. The association between systemic vascular endothelial growth factor and retinopathy of prematurity in premature infants: a systematic review. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(1):21-24. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-308828>
46. Wang L, Wang N, Zhang W, Cheng X, Yan Z, Shao G, Wang X, Wang R, Fu C. Therapeutic peptides: current applications and future directions. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):48. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00904-4>
47. Al Shaer D, Al Musaimi O, Albericio F, de la Torre BG. 2021 FDA TIDES (Peptides and Oligonucleotides) Harvest. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(2):222. <https://doi.org/10.3390/ph15020222>
48. Global Information Inc. Global Peptide Therapeutics Sales Market Report 2018. *QY Research.* 2018;387893.
49. Muttenthaler M, King GF, Adams DJ, Alewood PF. Trends in peptide drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(4):309-325. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00135-8>
50. Сучков И.А., Калинин Р.Е., Мжаванадзе Н.Д., Камаев А.А., Буренин А.Г., Ларьков Р.Н. Эффективность и безопасность применения препарата на основе регуляторных полипептидов сосудов для лечения перемежающейся хромоты (результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования) *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2023;29(1). Suchkov IA, Kalinin RE, Mzhavanadze ND, Kamaev AA, Burenin AG, Larkov RN. Efficacy and safety of the drug based on regulatory vascular polypeptides for the treatment of intermittent claudication (results of a multicenter double-blind placebo-controlled randomized trial). *Angiology and vascular surgery.* 2023;29(1). (In Russ.).

Поступила 30.01.2022

Received 30.01.2022

Принята к печати 10.02.2022

Accepted 10.02.2022