

ЭНДОТЕЛИНЫ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ

Алиева А. М.^{1,2}, Чиркова Н. Н.², Пинчук Т. В.³, Андреева О. Н.³, Пивоваров В. Ю.³

Многие исследования последних лет были посвящены изменениям в системе эндотелина, как одному из ключевых звеньев эндотелиальной дисфункции. Активация эндотелиновой системы, маркером которой является повышение уровня эндотелина и его предшественника, наблюдается при многих сердечно-сосудистых заболеваниях. Доказано достоверное повышение уровня эндотелина-1 и Big-эндотелина при атеросклерозе, стенокардии, остром инфаркте миокарда, гипертонической болезни и легочной гипертензии.

Российский кардиологический журнал 2014, 11 (115): 83–87
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-83-87>

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, левый желудочек, фракция выброса, эндотелин.

¹ГБУЗ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева РАМН, Москва; ²ГБУЗ Центральная клиническая больница РАН, Москва; ³ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Алиева А. М.* — к.м.н., врач-терапевт, отделения неинвазивной аритмологии 6-го терапевтического отделения, врач-терапевт, Чиркова Н. Н. — 6-е терапевтическое отделение, врач-терапевт, Пинчук Т. В. — ассистент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета, Андреева О. Н. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета, Пивоваров В. Ю. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 amisha_alieva@mail.ru

ЭТ-1 — эндотелин-1, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭТ-2 — эндотелин-2, ЭТ-3 — эндотелин-3, Big-ET — Big-эндотелин, ИМ — инфаркт миокарда, ЭхоКГ — эхокардиография, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, СИ — сердечный индекс, КДО — конечно-диастолический объем.

Рукопись получена 16.03.2014
 Рецензия получена 29.05.2014
 Принята к публикации 12.06.2014

ENDOTHELINES AND CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Alieva A. M.^{1,2}, Chirkova N. N.², Pinchuk T. V.³, Andreeva O. N.³, Pivovarov V. Yu.³

Many studies of the last years were concerned the changes in endotheline system as one of the chains in endothelial dysfunction. Activation of endotheline system, which is marked by the increase of endotheline level and its predecessor, is common for many cardiovascular diseases. The significant increase of endotheline-1 and Big-endotheline is shown in atherosclerosis, angina, acute myocardial infarction, hypertensive disease and pulmonary hypertension.

Russ J Cardiol 2014, 11 (115): 83–87
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-83-87>

Key words: chronic heart failure, ischemic heart disease, myocardial infarction, left ventricle, ejection fraction, endotheline.

¹SBHI Scientific Centre of Cardiovascular Surgery n.a. A. N. Bakulev of RAMS, Moscow; ²SBHI Central Clinical Hospital of RAS, Moscow; ³SBEI HPE Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia.

Самостоятельная роль сосудистого эндотелия в регуляции сосудистого тонуса впервые была освещена в опубликованной в начале 80-х годов статье Furchgott R. et al. [1]. Была доказана способность артерий к самостоятельному изменению мышечного тонуса в ответ на действие ацетилхолина без участия центральных механизмов. По мнению авторов, это происходит благодаря эндотелиальным клеткам, которые были охарактеризованы как “серечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями”.

В 1985г после публикации данных о коронарной констрикции, обусловленной секрецией эндотелием неизвестного на тот момент фактора, началось более детальное изучение эндотелина (ЭТ) [2]. В 1986г установили, что данный фактор является пептидом [3], а позже, в 1988г, Yanagisawa M. et al. из культуры эндотелиальных клеток аорты свиньи идентифицировали 21-аминокислотный пептид-эндотелин, позже названный эндотелин-1 (ЭТ-1) [4].

Последующие исследования также доказали, что эндотелий — это не пассивный барьер между кровью и тканями, а активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертонию, ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), а также участвующий в воспалительных реакциях и аутоиммунных процессах [5].

Регуляция сосудистого тонуса эндотелием осуществляется путем образования и высвобождения им вазодилаторных и вазоконстрикторных субстанций: ЭТ, эндотелий-зависимого расслабляющего фактора и простациклина. Эндотелий-зависимый расслабляющий фактор и простациклин, вырабатываемый эндотелием, вызывают расслабление гладкомышечных клеток, в то время как ЭТ обладает противоположным действием [6].

Как было отмечено выше, ЭТ-1 представляет собой крупный бициклический полипептид, состоящий из комбинации 21 аминокислоты. Помимо эндоте-

лина-1 выделены и изучены две его изоформы — эндотелин-2 (ЭТ-2) и эндотелин-3 (ЭТ-3) [7]. Все изоформы ЭТ отличаются друг от друга небольшими вариациями последовательности аминокислот. Так, ЭТ-2 имеет очень близкую гомологию с ЭТ-1, отличаясь по структуре лишь по 2 аминокислотным остаткам. Синтез всех трех ЭТ кодируется различными генами [7].

Эндотелины идентифицированы в различных органах и тканях. Так, ЭТ-1 в большинстве случаев образуется в эндотелиальных клетках, но, в отличие от других эндотелинов, также может синтезироваться в гладкомышечных клетках сосудов, астроцитах, нейронах, гепатоцитах, эндометрии, клетках Сертоли, мезангиоцитах, эндотелиоцитах молочных желез, тканевых базофилах [8].

Подобно другим пептидным гормонам, эндотелины образуются при протеолитической обработке специфического препроэндотелина. Этот полипептид, известный под названием Big-эндотелин (Big-ET), состоит из 38 аминокислотных остатков. Процесс превращения Big-ET в эндотелин осуществляется под действием мембран-связанной металлопротеиназы-эндотелинпревращающего фермента. Физиологическое значение расщепления Big-ET в эндотелин состоит в том, что вазоконстрикторная активность эндотелина в 140 раз выше по сравнению с активностью Big-ET. ЭТ имеет очень короткий период полураспада (около 40 секунд), в то время как период полураспада Big-ET намного больше [7].

Регуляция биосинтеза ЭТ осуществляется сложным комплексом взаимозависимых физико-химических и нейрогуморальных факторов. Основными индукторами продукции ЭТ-1 в организме являются гипоксия, ишемия, гемодинамическая перегрузка, изменение кислотно-щелочного равновесия, гипергликемия, гиперлипидемия, острый стресс [9]. Эти факторы активируют транскрипцию информационной РНК, синтез предшественников ЭТ, превращение их в ЭТ-1 и его секрецию за несколько минут. Активаторами синтеза эндотелина также являются вазоконстрикторы, факторы роста, цитокины, тромбин, молекулы адгезии. Эти факторы активируют внутриклеточные механизмы синтеза ЭТ-1 без взаимодействия с рецепторами плазмолеммы путем непосредственного влияния на протеинкиназу C и высвобождение кальция из саркоплазматического ретикула [10]. Ингибиторами синтеза ЭТ-1 являются оксид азота, простаглицлин, эстрогены, предсердный натрийуретический пептид [7].

Связывание ЭТ-1 со специфическими рецепторами запускает ряд реакций, ответ на которые формируется непосредственно или в сопряжении с высвобождением “вторичных” вазоактивных субстанций, цитокининов и факторов роста [3]. В гладкой мускулатуре сосудов обнаружены два вида рецептора ЭТ. Рецепторы ЭТ типа А локализованы преимуще-

ственно в гладкомышечных клетках сосудов. Данный вид рецепторов селективен к ЭТ-1, опосредует вазоконстрикцию и гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов [3]. Тип В не имеет предпочтительности по отношению к изоформам ЭТ [5]. Существует 2 подтипа рецепторов ЭТ В-В1 и В2. Рецепторы типа В 1 обнаруживаются в эндотелиальных клетках сосудов, рецепторы В 2 типа присутствуют в гладкой мускулатуре. Активация эндотелиальных рецепторов В типа способствует высвобождению из эндотелия вазорелаксирующих веществ (оксида азота, адреномедуллина, предсердного натрийуретического пептида и простаглицлина) [3]. За счет рецепторов В типа осуществляется подавление апоптоза, активация данного типа рецепторов также определяет возможность обратной регуляции процесса биосинтеза ЭТ-1 посредством подавления экспрессии эндотелин-превращающего фермента в клетках эндотелия [6]. Относительно недавно идентифицирован еще один вид рецепторов ЭТ-С, и существует предположение, что эффекты ЭТ-3 осуществляются именно через данный вид рецепторов [3] (рис. 1).

Современные методы исследований конкретизировали тканевую локализацию подтипов рецепторов ЭТ. Показано что рецепторы ЭТ типа А локализованы в гладкомышечных клетках венечных артерий, кардиомиоцитах, мозжечке, гладкомышечных клетках желудка и циркулярной пластинке мышечного слоя слепой кишки. Рецепторы ЭТ типа В присутствуют в гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах, дистальной части венечных сосудов, клетках юкстагломерулярного аппарата, продольной пластинке мышечного слоя подвздошной кишки [11]. Оба типа рецепторов экспрессируются в кардиомиоцитах [3].

В экспериментальных работах показано, что ЭТ-1 вызывает системную, почечную и коронарную вазоконстрикцию, действуя за счет связывания со специфическими рецепторами гладкомышечных клеток сосудов, а также обладает митогенной активностью, что свидетельствует о значении его как пролиферативного фактора при заболеваниях, характеризующихся, кроме вазоспастических реакций, ремоделированием сердечно-сосудистой системы [6]. Кроме непосредственного эффекта сужения артерий, ЭТ-1 имеет положительное миогенное свойство, обладает антидиуретическим действием, усиливает периферическую и центральную симпатическую активацию, способствует действию вазоконстрикторных нейроэндокринных механизмов при ХСН вследствие стимуляции продукции ренина, ангиотензина 2, альдостерона и адреналина. ЭТ-1 обладает отрицательным инотропным действием на миокард из-за увеличения постнагрузки и сужения коронарных артерий с ишемией миокарда и кардиодепрессией; он снижает

также диастолическое заполнение желудочков сердца [5]. К тому же в пороговых и субпороговых концентрациях ЭТ-1 усиливает контрактильный ответ миокарда и сосудов на другие вазоконстрикторы, такие как норадреналин и серотонин [10].

Данные о концентрации ЭТ в плазме крови крайне противоречивы. Рядом авторов показано, что концентрация ЭТ-1 в крови крайне мала (не превышает 0,1-1,0 фмоль/мл) или он может совсем не определяться [12].

Наиболее высокий уровень ЭТ отмечен при мультифокальном атеросклерозе, неспецифическом аортоартериите, облитерирующем тромбангиите, т.е. при заболеваниях, протекающих с повреждением эндотелия [3]. Рядом исследователей было установлено, что старение организма является одним из факторов, приводящих к дисфункции эндотелия, при этом отмечено увеличение ЭТ с возрастом [13]. Установлено, что уровень ЭТ-1 и его предшественника повышается у больных с гипертонической болезнью 2-3 стадии [14]. Концентрация ЭТ-1 в плазме крови наиболее высока у больных с артериальной гипертензией, сочетающейся с атеросклеротическим поражением артерий, а также у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторные ишемические атаки [15].

При острой ишемии миокарда уровень ЭТ-1 в крови значительно повышается [16]. Показано, что при неосложненном течении инфаркта миокарда (ИМ) концентрация ЭТ-1 уже в первые сутки заболевания значительно повышается и сохраняется на этом уровне до конца острого периода [17]. В подострый период концентрация уровня ЭТ-1 несколько снижается, но по-прежнему значительно превышает уровень в контрольной группе. При осложненном ИМ уровень данного пептида в плазме крови постепенно повышается с первых суток острого периода без последующего снижения концентрации в подостром периоде [5].

По данным ряда исследований, у пациентов с острым ИМ содержание ЭТ-1 служит предиктором годичной смертности, более значимым, чем содержание норадреналина, натрийуретического пептида и показателей ЭхоКГ [18].

Отмечено наличие достоверной взаимосвязи между концентрацией ЭТ-1 в плазме крови и выраженностью симптомов при стенокардии напряжения [5]. При стабильной стенокардии уровень ЭТ-1 оказался значительно выше, чем в группе контроля. В исследовании Шелеста А. Н. и соавт., обследовавших 69 пациентов с ИБС, показано, что повышение содержания ЭТ-1 связано с клиническими проявлениями заболевания и возникновением ишемии миокарда [6].

Повышение уровня ЭТ-1 в плазме крови при ХСН было выявлено в многочисленных эксперименталь-

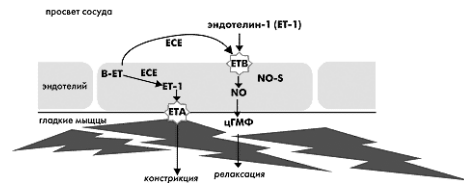


Рис. 1. Двойной эффект эндотелия.

Сокращения: ECE — эндотелин-превращающий фермент, ETB и ETA — подтипы рецепторов, B-ET — большой предшественник эндотелина, NO-S — синтаза оксида азота.

ных и клинических исследованиях [3, 5, 6, 11, 19-21]. ХСН, являющаяся исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний, представляет собой многокомпонентный синдром, включающий как гемодинамические, так и нейрогуморальные сдвиги. Структурная перестройка и дилатация отделов сердца, уменьшение растяжимости миоцитов и подвижности стенок левого желудочка (ЛЖ), задержка натрия, воды, системная вазоконстрикция и сосудистое ремоделирование, повышающее постнагрузку на ЛЖ, нейрогуморальная активация — это звенья одной цепи, представляющей известный “замкнутый круг” патогенеза ХСН [6].

В начале 90-х годов нашего столетия Sakai S. et al. [22], Margulies K. et al. [23] в ходе экспериментальных исследований доказали повышение уровня ЭТ плазмы на моделях сердечной недостаточности. В последующих работах была показана активация эндотелиновой системы у больных с тяжелой ХСН, маркером чего явилось повышение плазменного уровня ЭТ и его предшественника (Big-ET) [24, 25]. При этом не было отмечено статистически достоверной связи между уровнем ЭТ-1 и Big-ET с этиологией сердечной недостаточности [26]. Следует подчеркнуть, что достоверное повышение ЭТ и его предшественника у здоровых людей, пациентов с бессимптомной дисфункцией ЛЖ и начальными стадиями сердечной недостаточности выявлено не было [6]. Была показана положительная корреляция между ЭТ-1 и его предшественником с функциональным классом (ФК) ХСН. Так, по данным Магдалиц Т. И. и соавт., ХСН характеризуется прогрессирующим увеличением содержания ЭТ-1 в периферической крови, степень которого максимальна при IV ФК недостаточности кровообращения [17]. Аналогичные данные были получены и Wei C. et al., обследовавших 542 пациента с ХСН различных ФК [20]. В исследовании Карсанова Н. В. и соавт. показано, что при ХСН I ФК на фоне мерцательной аритмии содержание ЭТ-1 повышается на 47%, при 2 ФК — на 82%, при 3 ФК — на 165%, при 4 ФК — на 288% относительно нормальных значений [27].

Многими исследователями показано наличие корреляционных связей уровня ЭТ-1 и его предшественника с показателями ЭхоКГ: фракцией выброса (ФВ) левого желудочка, ударным объемом, сердечным индексом (СИ), конечно-диастолическими объемами (КДО) и другими параметрами [5, 6, 19, 21]. Так, по данным Slatineanu L. et al., обследовавших 71 пациента с ишемической кардиомиопатией, установлено наличие отрицательной корреляционной связи уровня ЭТ-1 с ФВ и укорочения ЛЖ, его конечно-диастолическими показателями [28]. Wei C. et al. обнаружили отрицательную корреляцию уровня ЭТ-1 с ФВ ЛЖ и СИ, а также положительную корреляцию пептида с индексированным КДО ЛЖ [20]. Сходные данные были получены Thompson L. O. et al. при определении уровня Big-ЭТ у больных с ХСН 3-4 ФК [29]. В то же время, по данным Ludka O. et al., обследовавших 99 пациентов с ХСН различных ФК, обнаружено наличие зависимости уровня Big-ЭТ только от показателя кардиоторакального индекса [30].

В настоящее время доказана значимая связь между уровнем ЭТ и гемодинамическими показателями малого круга кровообращения. Shao D. et al. [31] при обследовании больных с сердечной недостаточностью обнаружили статистически достоверную связь уровня ЭТ с давлением в легочной артерии и легочным сосудистым сопротивлением. Аналогичные данные в последующем были обнаружены и при определении уровня Big-ЭТ: по данным Montani D. et al. у больных с тяжелой ХСН существует прямая корреляционная связь уровня Big-ЭТ с давлением в правых отделах сердца и легочной артерии [25].

Как уже было отмечено, плазменный уровень ЭТ-1 и его предшественника является диагностически значимым предиктором смерти при ХСН. В ряде работ показано, что ЭТ-1 является более значимым предиктором неблагоприятного прогноза при недостаточности кровообращения ишемической и неишемической этиологии, чем уровень норадреналина, натрийуретических пептидов, показателей ЭхоКГ и ФК [25, 32, 33]. При определении однолетней выживаемости у больных с тяжелой ХСН (ФВ менее 20% по данным радионуклидной вентрикулографии) была доказана независимая прогностическая значимость концентрации Big-ЭТ [6]. При использовании многофакторного регрессионного анализа большинство гемодинамических и нейрогуморальных показателей, оказывающих влияние на прогноз (в том числе давление в правом предсердии и легочной артерии, фракция выброса ЛЖ, СИ, частота сердечных сокращений, артериальное давление, концентрация предсердного натрийуретического пептида, норадреналина, ренина, альдостерона, ежедневная потребность в диуретиках), не имели дополнительной прогностической значимости в определении выживаемости на поздних стадиях

ХСН, если в модель включались ФК ХСН и концентрация Big-ЭТ. При длительном проспективном наблюдении 452 пациентов с ХСН Berger R. et al. показали, что наиболее сильным показателем неблагоприятного прогноза при тяжелой ХСН является Big-ЭТ, в то время как на ранних стадиях ХСН более точными показателями оказались натрийуретические пептиды [33, 34]. Beneden R. et al., при обследовании 47 пациентов с сердечной недостаточностью 3-4 ФК (ФВ в среднем 20% по данным ЭхоКГ) пришли к выводу, что ЭТ-1 и Big-ЭТ являются более сильными независимыми предикторами 5-летней выживаемости, чем натрийуретическими пептиды и их предшественники [35].

Быстрое повышение содержания ЭТ-1 в коронарном русле приводит к изменению ритма сердца. Так, в экспериментальной работе Luster T. et al. было показано, что экспрессия больших доз ЭТ-1 приводит к возникновению желудочковой тахикардии, а ингибитор эндотелин-превращающего фермента фосфорамидона предотвращает нарушения сердечного ритма [36].

В доступной нам литературе приведены данные о том, что нарушения функции почек, сопровождающие хроническую артериальную гипертензию, обусловлены повышенным образованием и экскрецией ЭТ-1. Больные, чувствительные к потреблению поваренной соли, имеют более высокий уровень пептида в крови и в моче [37]. Диастолическая гипертензия, развивающаяся у больных после трансплантации почки, по данным Sainani G. et al. обусловлена эндотелин-зависимой вазоконстрикцией, связанной с гиперактивностью трансформирующего фактора роста b и гиперренинемией [38].

Поскольку эндотелин-1 играет важную роль в регуляции легочного кровотока, вазоконстрикторное действие пептида, образующегося в больших количествах в кровеносном русле или в ткани, может быть причиной развития легочной гипертензии. Такая посылка нашла немало подтверждений клинического и экспериментального характера [39]. Например, в биоптатах легких и в венозной крови, взятых у больных с легочной гипертензией, обнаружено увеличение содержания эндотелина-1 соответственно в 3 и в 2 раза [40]. Наряду с этим при легочной гипертензии выявлена повышенная активность эндотелин-превращающего фермента в легочном эпителии, гладкомышечных клетках и макрофагах, а активность NO-синтазы — фермента, ответственного за синтез оксида азота — была одинаковой у здоровых и у больных [40].

Таким образом, определение уровня эндотелина и его предшественника на сегодняшний день является надежным скрининговым тестом для диагностики ХСН, стратификации риска развития ХСН и ее прогноза [41-45].

Литература

- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
- Hickey KA, Rubanyi GM, Paul RJ, et al. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. *Amer J Physiology* 1985; 248: 550-6.
- Bras-Silva C, Leite-Moreira AF. Myocardial effects of endothelin-1. *Pev Port Cardiol* 2008; 27: 925-51.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.
- Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 20 years from discovery to therapy. *Can J Physiol Pharmacol* 2008; 86: 485-98.
- Ol'binskaja LI, Najmann Jul. Aggression endothelin in the pathogenesis of chronic heart failure and therapeutic approaches to its correction. *Therapeutic Archives* 2005; 9: 88-93. Russian. (Л.И., Ольбинская, Ю.И. Найманн Ю.И. Эндотелиновая агрессия в патогенезе хронической сердечной недостаточности и подходы к ее терапевтической коррекции. *Тер архив* 2005; 9: 88-93).
- Bhandari SS, Davies JE, Struck J, Ng LL. Plasma C-terminal proEndothelin-1 is affected by age, renal function, left atrial size and diastolic blood pressure in healthy subjects. *Peptides*. 2014; 52: 53-7.
- Compeer MG, Suylen DP, Hackeng TM, et al. Endothelin-1 and -2: two amino acids matter. *Life Sci*. 2012; 91: 607-12.
- Capone C, Faraco G, Coleman C, et al. Endothelin-1-dependent neurovascular dysfunction in chronic intermittent hypoxia. *Hypertension*. 2012; 60: 106-13.
- Horinouchi T, Terada K, Higashi T, et al. Endothelin receptor signaling: new insight into its regulatory mechanisms. *J Pharmacol Sci*. 2013; 123: 85-101.
- Yokoyama Y, Osano A, Hayashi H, et al. Endothelin-1 receptors in rat tissues: characterization by bosentan, ambrisentan and CI-1020. *Biol Pharm Bull*. 2014; 37: 461-5.
- Stauffer BL, Westby CM, De Souza CA. Endothelin-1, aging and hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2008; 23: 350-5.
- Van Guilder GP, Westby CM, Greiner JJ, et al. Endothelin-1 vasoconstrictor tone increases with age in healthy men but can be reduced by regular aerobic exercise. *Hypertension*. 2007; 50: 292-3.
- Kawanabe Y, Nauli SM. Endothelin. *Cell Mol Life Sci*. 2011; 68: 195-203.
- Trampatty BP, Sherwood PR, Galler MJ, et al. Role of endothelin-1 in human aneurysmal subarachnoid hemorrhage: association with vasospasm and delayed cerebral ischemia. *Neurocrit care*. 2011; 15: 19-27.
- Tamarelle S, Terwelp M, Amira J, et al. Endothelin-1 release during the early phase of reperfusion is a mediator of myocardial reperfusion injury. *Cardiology*. 2013; 125: 242-9.
- Knjaz'kova II, Cyganok AI, Dalashzade SR. Effect of captopril on endothelial change factors in patients with acute myocardial infarction. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2004; 7: 34-8. Russian (И.И. Князькова, А.И. Цыганок, С.Р. Далашзаде. Влияние каптоприла на изменение эндотелиальных факторов у больных с острым инфарктом миокарда. *Украинский кардиологический журнал*. 2004; 7: 34-8).
- Almazov VA, Berkovich OA, Sitnikova MJu, et al. Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease debut at different ages. *Cardiology*. 2001; 5: 26-29. Russian (В.А. Алмазов, О.А. Беркович, М.Ю. Ситникова и соавт. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни в разном возрасте. *Кардиология*; 2001; 5: 26-29).
- Shan NR, Bieniarz MC, Basra SS. Serum biomarkers in severe refractory cardiogenic shock. *JACC Heart Fail*. 2013; 3: 200-06.
- Kaoukis A, Delftereos S, Raisakis K, et al. The role of endothelin system in cardiovascular disease and the potential therapeutic perspectives of its inhibition. *Curr Top Med Chem*. 2013; 13:95-114.
- Sikkeland LI, Dahi CP, Ueland T, et al. Increased levels of inflammatory cytokines and endothelin-1 in alveolar macrophages from patients with chronic heart failure. *Plos One*. 2012; 7:36-81.
- Sakai S, Miyauchi T, Sakurai T, et al. Endogenous endothelin-1 participates in the maintenance of cardiac function in rats with congestive heart failure: marked increase in endothelin-1 production in the failing heart. *Circulation*. 1996; 93: 1214-22.
- Margulies K, Hildebrand F, Lerman A, et al. Increased endothelin in experimental heart failure. *Circulation*. 1990; 82: 2226-30.
- Boyer B, Hart KW, Sperling MI, et al. Biomarker changes during acute heart failure treatment. *Congest. Heart Fail*. 2012; 18: 91-7.
- Montani D, Souza R, Binkert C, et al. Endothelin-1/endothelin-3 ratio: a potential prognostic factor of pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2007; 131: 101-8.
- Mayyas F, Niebauer M, Zurick A, et al. Association of left atrial endothelin-1 with atrial rhythm size and fibrosis in patients with structural heart disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; 4: 369-79.
- Korsanov NV, Sukojan GV, Kavazde IK, et al. Endothelial dysfunction, redox potential energy supply system and aldosterone synthesis in chronic heart failure with atrial fibrillation and without it. *Russ J Cardiol*. 2003; 4: 72-7. Russian (Н.В. Корсанов, Г.В. Сукоян, И.К. Кавадзе и др. Эндотелиальная дисфункция, редокс-потенциал системы энергетического обеспечения и синтез альдостерона при хронической сердечной недостаточности с мерцательной аритмией и без нее. *Российский кардиологический журнал*. 2003; 4: 72-7).
- Slatineanu L, Aursulesei V, Pertis A, et al. Correlation between plasma level of endothelin-1 and heart remodeling in dilated cardiomyopathy. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2007; 111: 345-51.
- Thompson L, Skrabal C, Loebe M, et al. Plasma neurohormone levels correlate with left ventricular functional and morphological improvement in LVAD patients. *J Surg Res*. 2005; 123: 25-32.
- Ludka O, Spinar J, Vitovcova L, et al. The importance of determination of Nt-proBNP and big endothelin in diagnosing chronic heart failure in patients on regular haemodialysis treatment. *Vnitř Lek*. 2007; 53: 38-45.
- Shao D, Park JE, Wort SJ. The role of endothelin-1 in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Res*. 2011; 63: 504-11.
- Van Beneden R, Gurne O, Selvais PL. Superiority of big endothelin-1 and endothelin-1 over natriuretic peptides in predicting survival in severe congestive heart failure: a 7 year follow-up study. *J Card Fail*. 2004; 10: 490-5.
- Berger R, Strecker K, Huelsmann M, et al. Prognostic power of neurohumoral parameters in chronic heart failure depends on clinical stage and observation period. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 22: 1037-45.
- Reshia NS, Dhalla NS. Potential of endothelin-1 and vasopressin antagonists for the treatment of congestive heart failure. *Heart fail Rev*. 2010; 15: 85-101.
- Van Beneden R, Gurne O, Selvais P, et al. Superiority of big endothelin-1 and endothelin-1 over natriuretic peptides in predicting survival in severe congestive heart failure: a 7-year follow-up study. *J Card Fail*. 2004; 10: 490-5.
- Luster T, Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation*. 2000; 102: 2434-40.
- Zatejnikov DA, Minushkina LO, Kudrjashova OJu, et al. The functional state of endothelium in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Cardiology*. 2000; 6: 14-7. Russian (Затейников Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2000; 6: 14-7).
- Sainani G, Maru V. Role of endothelial cell dysfunction in essential hypertension. *J. Assoc. Physicians India*. 2004; 52: 966-9.
- Vatunin NT, Kalinkina NV, Demidova AL. Endothelins and cardiovascular disease. *Ukrainian Journal of Cardiology*. , 2006; 1: 101-6. Russian. (Н.Т. Ватунин, Н.В. Калинкина, А.Л. Демидова. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология. *Украинский кардиологический журнал*. 2006; 1: 101-6).
- Rosello-Lleti E, Rivera M, Miro V, et al. Prognostic value of big endothelin-1 prognostic value in patients with heart failure and moderately symptomatic functional class. *Rossero-Lleti E, Rivera M, Miro V et al. Med clin (Barc)*. 2009; 133: 173-6.
- Adibrecht C, Hulsmann M, Strunk G, et al. Prognostic value of plasma midregional pro-adrenomedullin and C-terminal-pro-endothelin-1 in chronic heart failure out-patients. *Eur J Heart fail*. 2009; 11: 361-6.
- Jankowska E, Filippatos G, Haehling S, et al. Identification of chronic heart failure patients with a high 12-month mortality risk using biomarkers including plasma C-terminal pro-endothelin-1. *Plos One*. 2011; 17: 14506.
- Celinski R. Usefulness of endothelin-1 determinations in the diagnosis of cardiovascular diseases. *Pol Mercur Lekarski*. 2010; 28: 220-2.
- Boyer B, Hart K, Sperling M, et al. Biomarker changes during acute heart failure treatment. *Congest Heart Fail*. 2012; 18:91-7.
- Kohan DE. Role of collecting duct endothelin in control of renal function and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013; 305: 659-68.