

## ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ КАК КРАЕУГОЛЬНЫЙ КАМЕНЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ: МОЛЕКУЛЯРНО- И ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Киреева В. В.<sup>1</sup>, Кох Н. В.<sup>2</sup>, Лифшиц Г. И.<sup>1,2</sup>, Апарцин К. А.<sup>1,3</sup>

В обзоре приведены сведения о роли ДЭ в патогенезе ССЗ как ведущей причины смертности. Рассмотрена морфофункциональная характеристика эндотелия, продукты синтеза и их регуляторы. Выделена регуляторная роль NO и его эффекты, пути синтеза в эндотелии, ферментативные системы. Приведена характеристика NO-синтазы и полиморфизмов гена, её кодирующего, а также рассмотрена их клиническая значимость в аспекте развития ДЭ. Определены механизмы баланса вазодилататоров и вазоконстрикторов, к которым относятся и ЭТ, имеющие разнообразные функции. Полиморфность генотипа определяет активность ЭТ-1, что имеет существенное значение в патогенезе ГБ, ЭД, ИБС и взаимосвязано с продукцией NO. Показаны генетические основы регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при участии АПФ и вклад редких полиморфизмов в повышение риска развития ИБС, инфаркта миокарда, диабетической нефропатии. Патогенетическая значимость ДЭ в условиях окислительного стресса определяет внимание клиницистов к этой патологии, тесно связанной с атеросклерозом, а молекулярные и генетические аспекты формирования ССЗ диктуют необходимость применения персонализированной медицины для прогнозирования и профилактики, а фармакогенетики — для коррекции патологии эндотелия и сердечно-сосудистой системы в целом.

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 64–68  
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-64-68

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистая заболеваемость, оксид азота, NO-синтаза, эндотелин-1, ангиотензинпревращающий фермент, фармакогенетика, персонализированная медицина.

<sup>1</sup>Иркутский научный центр СО РАН, Иркутск; <sup>2</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск; <sup>3</sup>Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, Иркутск, Россия.

Киреева В. В.\* — к.м.н., ст.н. сотр. отдела медико-биологических исследований и технологий, Кох Н. В. — н.с. лаборатории персонализированной медицины, Лифшиц Г. И. — д.м.н., зав. лабораторией персонализированной медицины, вед. научный сотрудник отдела медико-биологических исследований и технологий, Апарцин К. А. — профессор, руководитель отдела медико-биологических исследований и технологий ИНЦ СО РАН, зам. директора по научной и лечебной работе.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
strelecia@rambler.ru

АДФ — аденозиндифосфат, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ГБ — гипертоническая болезнь, ГМК — гладкомышечные клетки, ДЭ — дисфункция эндотелия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛС — лекарственные средства, ССЗ — сердечно-сосудистая заболеваемость, Э — эндотелий, ЭТ — эндотелин, NO — оксид азота.

Рукопись получена 18.04.2014  
Рецензия получена 23.04.2014  
Принята к публикации 30.04.2014

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS CORNERSTONE OF CARDIOVASCULAR EVENTS: MOLECULAR AND PHARMACEUTIC ASPECTS

Kireeva V. V.<sup>1</sup>, Koch N. V.<sup>2</sup>, Lifschitz G. I.<sup>1,2</sup>, Apartsin K. A.<sup>1,3</sup>

The review concerns on the data about ED in CVD pathogenesis as the leading cause of death. The morphofunctional characteristic of endothelium is discussed, its synthetic activity and regulators. Also the regulatory role of NO-synthase and its gene polymorphism, as their clinical significance as the ED development factors. Also the vasodilator and vasoconstrictor balancing mechanisms of ET, showing different functions. Polymorphism of genes influences ET-1 activity, that has significant value for RAAS regulation with ACE and the influence of rare polymorphisms in CHD risk, MI, diabetic nephropathy. Pathogenetic significance of ED in the conditions of oxidative stress defines clinicians attention on this pathology, related to atherosclerosis, and molecular and genetic aspects of CHD formation do dictate inevitability of personalized medicine for prognosis and prevention, as pharmacogenomics – for endothelial pathology correction of cardiovascular system in general.

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 64–68  
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-64-68

**Key words:** endothelial dysfunction, cardiovascular morbidity, nitric oxide, NO-synthase, endothelin-1, angiotensin-converting enzyme, pharmacogenomics, personalized medicine.

<sup>1</sup>Irkutsk Scientific Centre of SD RAMS, Irkutsk; <sup>2</sup>Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SD RAMS, Novosibirsk; <sup>3</sup>Scientific Centre for Reconstructive and Rehabilitation Surgery of SD RAMS, Irkutsk; Russia.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ [1]: в 2008г от ССЗ умерло 17,3 миллиона человек, что составило 30% всех случаев смерти в мире [2]. Из этого числа 7,3 миллиона человек умерло от ишемической болезни сердца (ИБС) и 6,2 миллиона — в результате инсульта [2, 3]. К 2030г около 23,3 миллионов человек умрет от ССЗ, главным образом, от болезней сердца и инсульта, которые, по прогнозам, останутся единственными основными причинами смерти [1, 4].

Важная и самостоятельная роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний отводится эндотелию (Э) [2, 5–8]. Его по праву называют самой большой эндокринной железой организма. Последний представляет собой орган массой 1,5–1,8 кг (что сопоставимо с массой печени) или непрерывный монослой эндотелиальных клеток длиной 7 км; площадь поверхности эндотелия составляет около 600 м<sup>2</sup> [9]. Эта тонкая полупроницаемая мембрана, выстилающая изнутри сердце и сосуды, непрерывно вырабатывает огромное количество важнейших биологически активных веществ, поэтому в настоящее время комплекс клеток Э рассматри-

вают как гигантский паракринный орган, распределенный по внутренней поверхности тела [2, 9].

Э вырабатывает вазодилататоры и антиагреганты (оксид азота, NO), брадикинин, простагландин, простагландин E2, эндотелиальный фактор гиперполяризации), вазоконстрикторы и проагреганты (эндотелин-1, ЭТ-1, ангиотензин II (АТ II), серотонин, простагландин F2 $\alpha$ , лейкотриены C4, D4, тромбоксан A2), гепарин, активаторы плазминогена, факторы роста [7, 9-11]. Он обладает сосудодвигательной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, тромболитической, противовоспалительной, антиоксидантной и антипролиферативной активностью, ему принадлежит чрезвычайно важная роль в развитии атеросклеротических изменений сосудистой стенки, ремоделировании сосудов, ангиогенезе [2, 5-6].

Э выполняет барьерную функцию по поддержанию гомеостаза путем сохранения динамического равновесия ряда разнонаправленных процессов: тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция); анатомического строения и ремоделирования сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации); местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов, регуляции сосудистой проницаемости, процессов адгезии лейкоцитов); процессов гемостаза и тромболизиса (синтез и ингибирование факторов агрегации тромбоцитов и фибринолиза). В упрощенном виде можно выделить три основных стимула, вызывающих гормональную реакцию эндотелиальной клетки: изменение скорости кровотока; тромбоцитарные медиаторы (серотонин, АДФ, тромбин); циркулирующие и/или “внутристеночные” нейrogормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, гистамин) [2, 5-8].

В норме в ответ на эти стимулы клетки Э реагируют усилением синтеза ряда веществ, приводящих к расслаблению гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки. Важнейшим среди этих факторов является NO, обеспечивающий вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегацию тромбоцитов, оказывающий антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие [7, 11]. Оксид азота синтезируется из гуанидинового атома азота L-аргинина NO-синтазой [5, 7, 12].

NO-синтаза, (полное название фермента L-аргинин, NADPH: кислород оксидоредуктаза) — кальций-кальмодулин-зависимый фермент, катализирующий несколько реакций в организме человека, самая важная из которых — окисление аргинина с образованием оксида азота и цитруллина. Известно три изоформы данного фермента. У млекопитающих эндотелиальная изоформа является основным генератором NO, который является важной сигнальной молекулой в контроле сосудистого тонуса, секреции инсулина и тонусе дыхательных путей, также участвует в регуляции сердечной функции и ангиогенезе.

Эндотелиальная NO-синтаза стабильно экспрессируется в эндотелиальных клетках, помимо этого, она также была обнаружена в клетках эпителия почечных канальцев. Фермент играет важную роль в эмбриональном развитии — морфогенезе коронарных артерий и сердечных клапанов [13].

Ген эндотелиальной синтазы оксида азота — *NOS3(e)* (также известный как *NOS3*), локализуется на хромосоме 7q35-36, имеет 26 экзотов, 25 интронов и кодирует белок, состоящий из 1203 аминокислот [14]. Полиморфизм VNTR (вариабельное число tandemных повторов) в 4-м интроне гена *eNOS*, может быть представлен либо 4 либо 5 повторами по 27 пар нуклеотидов. Распределение частот аллелей в популяции составляет соответственно 5R/5R — 41%, 5R/4R — 46% и 4R/4R — 13% [15]. Нормальный вариант содержит 5 повторов, патологический вариант содержит 4 повтора. Ещё один полиморфизм в гене *NOS* — однонуклеотидная замена rs1799983 G>T (альтернативное обозначение G894T) приводит к аминокислотной замене в положении Glu298Asp белковой последовательности. Распределение частот аллелей в популяции составляет соответственно: GG — 39%, GT — 52% и TT — 9%. Эндотелиальная NO-синтаза с Asp в 298 положении является объектом селективного протеолиза в клетках эндотелия, в результате чего нарушается ее ферментативная активность, приводя к снижению продукции NO, вследствие чего понижается вазодилатация. Патологическое влияние вариантов 4R связано с нарушением экспрессии гена *NOS3*, а полиморфизм rs1799983T — со снижением активности работы фермента, что приводит к уменьшению выработки NO и является фактором риска эндотелиальной дисфункции, коронарного атеросклероза и инфаркта миокарда [16, 17]. Мета-анализ 22 работ показал наличие значительной степени ассоциации аллелей у больных сахарным диабетом. Наличие варианта 4R является фактором риска более раннего развития [18]. Курение в значительной степени усугубляет отрицательный эффект минорных аллелей гена *eNOS*.

В синтезе NO участвует также ацетилхолин, стимулирующий рецепторы на мембранах клеток эндотелия [8, 19]. В ГМК гуанилатциклаза превращает NO в циклический гуанозинмонофосфат. Последний приводит к дилатации кровеносных сосудов, в том числе — венечных артерий [2, 5-6].

NO выполняет ряд важных функций: модулирует высвобождение вазоактивных медиаторов, ингибирует адгезию лейкоцитов, участвует в регуляции ремоделирования сосудистой стенки, подавляет экспрессию провоспалительных генов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, ингибирует миграцию и пролиферацию ГМК [5-7]. В физиологических условиях преобладает высвобождение факторов расслабления. В нормально функционирующем эндотелии небольшое количество NO постоянно выделяется для поддержания сосудов в состоянии дилатации. Одним

из основных стимуляторов синтеза NO является брадикинин, образующийся в крови под воздействием ферментов калликреина и XII фактора свертывания крови. Брадикинин, наряду с оксидом азота, является основным модулятором вазодилатации [7]. Однако в периферических венах и больших церебральных артериях нормальный эндотелий склонен высвобождать вазоконстрикторные вещества (супероксид-анион, тромбоксан A2) [5, 7, 12].

В интактном Э основным физиологическим стимулом к высвобождению NO является давление потока крови на стенку сосуда. В местах турбулентного потока крови нарушается нормальное (вдоль сосуда) ориентирование клеток Э и уменьшается выделение NO. Именно гемодинамический фактор при гипертонической болезни (ГБ) является одним из главных в инициации раннего атеросклеротического поражения сосудов [11, 20].

Другими вазодилатирующими агентами, образующимися в Э, являются простагландин, эндотелиальный фактор гиперполяризации, натрийуретический пептид С-типа и др. Считается, что действие этих факторов становится важным фактором регуляции сосудистого тонуса при снижении уровня NO [2, 5-7].

К основным эндотелиальным вазоконстрикторам относятся ЭТ-1, серотонин и продукты циклооксигеназного пути превращения — простагландин H2 и тромбоксан A2 [19, 21]. Одними из наиболее вазоактивных веществ являются эндотелиальные пептиды — эндотелины (ЭТ). Это группа биологически активных пептидов широкого спектра действия, являющихся одним из важнейших регуляторов функционального состояния эндотелия, морфологически сопряженных с кровью и мышечной стенкой сосудов [2, 5, 22]. Самый известный и изученный из них — ЭТ-1 — представляет собой крупный бициклический полипептид, состоящий из комбинации 21 аминокислоты [2], который является мощным вазоконстриктором. Ген *EDN1* кодирует препроэндотелин1, который претерпевает протеолитические превращения и становится проэндотелином и наконец зрелым ЭТ-1. Его созревание индуцируется адренергической и ренин-ангиотензиновой системами, а также механическим повреждением сосуда. Рецепторы к ЭТ присутствуют в ГМК коронарных артерий и кардиомиоцитах. Известен полиморфный локус rs5370 G>T, частота встречаемости генотипов в европейской популяции: GG — 61%; GT — 32%; TT — 7%. Вариант rs5370 (T) приводит к формированию ЭТ-1 повышенной активности. Наличие хотя бы одного аллеля T является фактором риска более выраженного вазоконстрикторного эффекта, ДЭ и ИБС [23]. Пациенты с генотипом TT имеют трехкратный риск развития ГБ [24]. Кроме того, аллель T ассоциируется с депрессией уровня липопротеидов высокой плотности, что может являться дополнительным фактором в патогенезе атеросклероза и ИБС (статистически значимо

только для женщин, для мужчин нет достоверной ассоциации) [25]. При наличии сахарного диабета аллель T является фактором риска более ранних осложнений, связанных с нарушением микроциркуляции.

ЭТ-1 преимущественно образуется в эндотелиальных клетках, но, в отличие от других эндотелинов (ЭТ-2, ЭТ-3), может синтезироваться в ГМК сосудов, нейронах, астроцитах, эндометрии, гепатоцитах, тканевых базофилах [2]. Синтез ЭТ-1 стимулируется тромбином, адреналином, ангиотензином, инсулином, интерлейкинами, клеточными факторами роста и др., а ингибируется натрий-уретическими пептидами [2, 26]. Активирует рецепторы на ГМК, стимулируя стойкую вазоконстрикцию и пролиферацию средней оболочки мелких сосудов. В 100 раз более активен, чем АТ II [2, 5-6]. ЭТ-1 оказывает непосредственное констрикторное влияние на стенку как артерий, так и вен [7, 21, 27]. В опытах установлено, что после внутривенного введения ЭТ-1 наблюдается снижение коронарного кровотока на 90%. Его антинатрий-уретический эффект опосредован констрикцией артерий клубочка почки и вовлечен в аутопаракринный контроль секреции альдостерона, адреномедуллина и вазопрессина [7, 27], тогда как АТ II, тромбоксан A2, простагландин F2α непосредственно действуют на ГМК [28].

Установлена роль Э в регуляции коронарного сосудистого тонуса [8, 29] путем образования и высвобождения вазодилаторных и вазоконстрикторных веществ, в частности NO [7, 29] и ЭТ-1 [2]. Проявления дисфункции эндотелия (ДЭ) связывают с недостатком продукции или биодоступности NO в стенке артерий, а также с дисбалансом между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов — с другой [2].

Важную роль в регуляции тонуса сосудистой стенки играют белки ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, кодируемые геном ACE (ангиотензинпревращающий фермент (АПФ)). Ген *ACE* локализован на хромосоме 17q23.3. АПФ является дипептидил-карбокси-пептидазой, катализирующий синтез ангиотензина II и деградацию брадикинина, стимулирует высвобождение зрелого ЭТ-1, регулируя артериальное давление и баланс электролитов. Кроме связанного с поверхностью сосудистого Э, АПФ циркулирует в плазме крови. В норме уровень плазматического АПФ широко варьирует. Показано, что межиндивидуальные различия этого показателя зависят от наличия полиморфизма инсерция(И)/делеция(D) Alu повтора длиной 287 bp в 16 интроне гена *ACE*, называемого ACE/ID полиморфизм. Распространенность варианта DD в европейских популяциях 25-30%. Среднее значение уровня АПФ в плазме у носителей DD примерно в 2 раза выше, чем у носителей II. Анализ 145 независимых исследований (общий размер выборки населения составил 49959 человек) показал, что присутствие варианта D ассоциируется

с повышением риска развития ССЗ. Наличие генотипа D/D соответствует повышению риска развития ИБС в 1,3 раза (в среднем по 30 исследованиям), инфаркта миокарда в 1,5 раза (в среднем по 20 исследованиям), инсульта в 2 раза (5 исследований) и диабетической нефропатии в 1,6 раза (11 исследований). Для гетерозигот (I/D) также был характерен повышенный риск развития этих патологий, но меньший на 50% по сравнению с гомозиготами [30]. В спортивной генетике аллель I гена АПФ является маркером выносливости, тогда как генотип DD ассоциирован со спринтерскими качествами и приростом мышечной массы [31].

Основную роль в механизме развития ДЭ играют окислительный стресс [8], продукция мощных вазоконстрикторов (эндопероксиды, ЭТ, АПН), а также цитокинов и фактора некроза опухоли. При длительном воздействии повреждающих факторов (гемодинамическая перегрузка, гипоксия, интоксикации, воспаление) развивается истощение и извращение функции Э, и ответом на обычные стимулы становятся вазоконстрикция, пролиферация элементов сосудистой стенки и тромбообразование [8, 19]. Кроме названных факторов, развитию ДЭ способствуют гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, артериальная гипертензия и вазоспазм, гипергликемия и сахарный диабет, курение, стресс, ишемия, старение [5, 10]. Однако основными из них являются гипертензия, курение и повышенный уровень холестерина в плазме крови. Табакокурение подавляет выработку NO, повышает агрегацию тромбоцитов [32, 33]. Следовательно, главными факторами, повреждающими Э, являются факторы риска атеросклероза, которые реализуют свое повреждающее действие через усиление процессов оксидативного стресса. При этом интенсивная продукция перекисных радикалов нарушает баланс между защитными и повреждающими воздействиями на стенку сосуда. Э также стимулирует образование супероксид-аниона. Свободные радикалы являются своеобразной ловушкой для молекул NO, блокируя его физиологическое воздействие на сосуды [32-33].

ДЭ является одним из самых ранних маркеров и патогенетическим звеном атеросклероза [20, 34], поскольку сопровождается нарушением баланса между гуморальными факторами, оказывающими потенциально защитное действие (NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин I), и факторами, повреждающими стенку сосуда (ЭТ-1, тромбоксан A2, супероксид-анион) [35]. Ранним патогенетическим событием при атеросклерозе является депрессия NO-синтазы под влиянием повышенного уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности крови [21]. Развившаяся при этом ДЭ способствует вазоконстрикции, повышенному клеточному росту, пролиферации ГМК, накоплению в них липидов, адгезии и агрегации тромбоцитов крови, тромбообразованию в сосудах [10-11].

Для профилактики развития ДЭ, атеросклероза и ССЗ, их лечения и предупреждения сердечно-сосудистых событий необходимы всесторонние и комплексные действия [20], сочетающие снижение рисков на уровне населения со стратегиями, нацеленными на отдельных лиц из групп повышенного риска или с выявленными заболеваниями [21].

Действия на уровне всего населения, которые могут быть предприняты для уменьшения бремени ССЗ, включают всестороннюю политику по борьбе против табакокурения, снижение потребления продуктов с высоким содержанием жиров, сахара и соли, повышение уровня физической активности, обеспечение правильного питания детей в школах [21, 32-33]. Не менее важно для профилактики ССЗ использовать подходы персонализированной медицины. Суть этого направления заключается в использовании генетических методов изучения генов-кандидатов многофакторных заболеваний для выявления предрасположенности к наиболее распространенным и социально значимым заболеваниям, а также генов биотрансформации и метаболизма лекарственных средств для персонализированной терапии пациентов с ССЗ [36-37].

Значительную долю проблем современной кардиологии составляют нежелательные реакции лекарственных средств (ЛС), так как терапия антиагрегантами, антикоагулянтами, липид-снижающими препаратами у пациентов с выявленной ДЭ должна проводиться неопределенно долгое время. Повысить эффективность и безопасность медикаментозной терапии возможно за счет внедрения в клиническую практику технологий персонализированной медицины [36].

В основе этих технологий — индивидуальный подход к выбору ЛС и его режима дозирования с учетом факторов, влияющих на фармакологический ответ, которые имеются у конкретного пациента. Во второй половине 50-х годов прошлого века появились данные о том, что индивидуальная вариабельность реакции организма на действие ЛС может быть обусловлена генетическими факторами. Фармакогенетика — наука, объединяющая клиническую фармакологию и генетику, изучает генетические маркеры, влияющие на фармакологический ответ. Под генетическими маркерами, понимаются полиморфные участки генов, продукты которых участвуют в фармакокинетике или фармакодинамике ЛС [38]. В связи с полиморфизмом ключевых генов метаболического пути ЛС у некоторых пациентов препараты могут быть неэффективными или оказывать выраженное токсическое воздействие. Таким образом, использование технологий персонализированной медицины с включением в стандартный диагностический и лечебный процесс молекулярно-генетического тестирования генов ДЭ и предрасположенности к ГБ является передовой стратегией обследования пациентов с целью выявления высокого риска развития ССЗ.



Персонализированный подход с учетом фармакогенетических маркеров позволит заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС и/или определить тактику ведения пациента [36–37].

Использование вышеперечисленных технологий позволит формировать индивидуальные рекомендации по выявлению предрасположенности к ДЭ и ССЗ как в плане ранней диагностики пациентов высокого

риска, так и в плане применения немедикаментозных и медикаментозных методов лечения и профилактики.

**Благодарность.** Работа выполняется при поддержке Госконтракта 14.607.21.0066 (уникальный идентификатор RFMEFI60714X0025) Министерства образования и науки РФ и Интеграционного проекта Президиума СО РАН 91.

## Литература

- World report on noninfectious diseases. Geneva, WHO. 2010. Russian (Всемирный доклад о неинфекционных заболеваниях. Женева: Всемирная организация здравоохранения. 2010)
- George A, Mensah A, Una S, et al. Vascular endothelium summary statement II: Cardiovascular disease prevention and control. *Vascular Pharmacology*. 2007; 46: 318–20.
- Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization. 2011. Russian (Глобальный атлас профилактики и контроля сердечно-сосудистых заболеваний. Женева: Всемирная организация здравоохранения. 2011).
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006; 3(11): 442.
- Herrera MD, Mingorance C, Rodri'guez-Rodri'guez R, et al. Endothelial dysfunction and aging: An update. *Ageing Research Reviews* 2010; 9: 142–52.
- Lam CSP, Brutsaert DL. Endothelial Dysfunction. A Pathophysiologic Factor in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC*. 2012; 60(18):1787–9.
- Dzugoev SG, Mozhaeva IV, Takeeva EA, et al. Mechanisms of development of endothelial dysfunction and prospects correction. *Fundamental research*. 2014; 4: 198–204. Russian (Дзугоев С.Г., Можеева И.В., Такоева Е.А. и др. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции. Фундаментальные исследования. 2014; 4: 198–204).
- Pushkareva TA, Koryakina LB, Runovich AA. Criteria for assessing endothelial dysfunction arteries and its correction (review). *Clinical Laboratory Services*. 2008; 5: 3–7. Russian (Т.А. Пушкарева, Л.Б. Корякина, А.А. Рунович Критерии оценки эндотелиальной дисфункции артерии и его коррекция (обзор). Клиническая лабораторная диагностика. 2008; 5: 3–7).
- Yushchuk EN, Vasyuk Yu.A, Hadgezova AB. Endothelial dysfunction in diseases of the cardiovascular system and its method of correction. *Clin. Pharmacol. Therapy*. 2005; 14(3): 85–88. Russian (Е.Н. Ющук, Ю.А. Васюк, А.Б. Хадзегова. Дисфункция эндотелия при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции. Клин. фармакология и терапия. 2005; 14 (3): 85–88).
- Lizogub VG, Kuzko NV. Coronary artery disease. K.: Zdorov'e. 2007; 7–14. Russian (В.Г. Лизогуб, Н.В. Кузько. Ишемическая болезнь сердца. Здоровье, 2007; 7–14).
- Lutay I. Atherosclerosis: a modern view of the pathogenesis. *Ukrainian. Card. J*. 2004; 1: 34.
- Babak OY, Shaposhnikov YN, Nemtsova VD. Hypertension and coronary heart disease — endothelial dysfunction: the present state. *Ukrainian. Therapeut. J*. 2004; 1: 14–21.
- Liu Y, Feng Q. NOing the heart: role of nitric oxide synthase-3 in heart development. *Differentiation*. 2012; 84(1): 54–61.
- Marsden PA, Schappert KT, Chen HS, et al. Molecular cloning and characterization of human endothelial nitric oxide synthase. *FEBS Lett*. 1992; 307(3): 287–93.
- Bondar IA, Filipenko ML, Rogova EN. Polymorphism of methylenetetrahydrofolate relationship, eNO-synthase and the development of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Bull VSNCSO RAMN*. 2006; 1(47):103–8.
- Ekmekci A, Ozcan KS, Gungor B, et al. The relationship between endothelial nitric oxide synthase 4a/4b gene polymorphism and premature coronary artery disease. *Acta Cardiol*. 2013; 68(5): 464–8.
- Saini V, Bhatnagar MK, Bhattacharjee J. Association of endothelial dysfunction with endothelin, nitric oxide and eNOS Glu298Asp gene polymorphism in coronary artery disease. *Dis Markers*. 2011; 31(4): 215–22.
- Dellamea BS, Pinto LCF, Leitão CB, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2014; 15(1): 9.
- Livshits GI, Nikolaev KU, Nikolaeva AA, et al. Association of endothelium-dependent vasodilatation of the brachial artery reactivity in microcirculatory vascular calcification of the coronary arteries. *Circulatory and cardiac pathology*. 2009; 4: 51–4. Russian (Г.И. Лифшиц, К.Ю. Николаев, А.А. Николаева и др. Ассоциации эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии с микроциркуляторной сосудистой реактивностью при кальцинозе коронарных артерий. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2009; 4: 51–4).
- Runovich AA, Pivovarov Yui, Kurilskaya TE, et al. Atherosclerosis and cell therapy. *Irkutsk*. 2005. Russian (А.А. Рунович, Ю.И. Пивоваров, Т.Е. Курильская с соавт. Атеросклероз и клеточная терапия. Иркутск, 2005).
- Nikolaeva AA, Nikolaev KY, Lifshits GI, et al. Vascular reactivity in coronary atherosclerosis and socially significant risk factors (smoking and alcohol), the possibility of its use for the prevention, screening and treatment. *Novosibirsk, GPNTB SO RAN*. 2011; 31(5): 48–52. Russian (А.А. Николаева, К.Ю. Николаев, Г.И. Лифшиц и др. Сосудистая реактивность при коронарном атеросклерозе и социально значимых факторах риска (курение и алкоголь) возможности ее использования для профилактики, скрининга и лечения. Новосибирск: Изд. ГПНТБ СО РАН, 2011; 31(5): 48–52).
- Vatutin NT, Kalinkina NV, Demidova AL. Endothelins and cardiovascular disease. *Ukrain. Cardiol. J*. 2006; 1: 101–6. Russian (Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, А.Л. Демидова. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология. Укр кардиол. журнал. 2006; 1: 101–6).
- Moldes O, Sobrino T, Rodriguez-Yanez M, et al. Clinical significance of the presence of endothelin-1 gene rs1800541 and rs5370 SNPs in patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis*. 2011; 31: p. 280.
- Rankinen T, Church T, Rice T, et al. Effect of endothelin 1 genotype on blood pressure is dependent on physical activity or fitness levels. *Hypertension*. 2007; 50(6):1120–5.
- Pare G, Serre D, Brisson D, et al. Genetic analysis of 103 candidate genes for coronary artery disease and associated phenotypes in a founder population reveals a new association between endothelin-1 and high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Hum Genet*. 2007; 80(4): 673–82.
- Abrahamovich OO, Faynik AF, Nechai OV et al. The mechanism of development of endothelial dysfunction and its role in the pathogenesis of ischemic heart diseases. *Ukrain. Cardiol. J*. 2007; 4: 81–7.
- Khare A, Shetty S, Ghosh K. Evaluation of markers of endothelial damage in case of young myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2005; 18: 375–80.
- Polupanov AG, Halmatov AN et al. Endothelial function and I / D-converting enzyme gene polymorphism in patients with essential hypertension // *Cardiology*. 2007; 47(6): 54–5. Russian (А.Г. Полупанов, А.Н. Халматов, и др. Функция эндотелия и I/D-полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных эссенциальной гипертензией. Кардиология. 2007; 47(6): 54–5).
- Lebedev PA. Diagnosis of vascular endothelial function in patients with cardiovascular disease: A guide for physicians. - Samara: SGAU. 2004; 19. Russian (Лебедев, П.А. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: пособие для врачей. Самара: СГАУ, 2004; 19).
- Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20(2): 484–92.
- Ma F, Yang Y, Li X, et al. The Association of Sport Performance with ACE and ACTN3 Genetic Polymorphisms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013; 8(1).
- Nikolaev KY, Lifshits GI, Pronin VS. Pathophysiological aspects of the impact of smoking on the microcirculation. *Vestnik NGU: Biology, Clinical Medicine*. 2010; 8(4): 119–23. Russian (К.Ю. Николаев, Г.И. Лифшиц, В.С. Пронин. Патолофизиологические аспекты влияния курения на микроциркуляцию. Вестник НГУ, Серия: Биология, клиническая медицина". 2010; 8 (4): 119–23).
- Gicheva IM, Nikolaeva AA, Oteva EA, et al. Adolescent smoking and their blood relatives as a risk factor for cardiovascular disease at a young age (family aspects). *Siberian Med. J*. 2011; 26(2): 62–66. Russian (И.М. Гичева, А.А. Николаева, Э.А. Отева, и др. Курение подростков и их кровных родственников как фактор риска развития сердечно-сосудистых болезней в молодом возрасте (семейные аспекты). Сиб. мед. журнал. 2011; 26(2):62–66).
- Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005; 111:310–4.
- Koryakina LB, Andreeva EO, Kuznecova EE, et al. Endothelium (functional features, dysfunction, correction methods). *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2005; 4: 3–11. Russian (Л.Б. Корякина, Е.О. Андреева, Э.Э. Кузнецова и др. Эндотелий (функциональные особенности, дисфункция, способы коррекции). Тромбоз, гемостаз и реология. 2005; 4:3–11).
- Kukes VG, Grachev SV, Sychev DA, et al. Drug metabolism: the scientific basis of personalized medicine. *GEOTAR Media*. 2008; 304. Russian (В.Г. Кукес, С.В. Грачев, Д.А. Сычев, и др. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины. М. GEOTAR Медиа. 2008; 308).
- Lifshits GI, Filipenko ML, Shevela AI. Personalized medicine: not treat the disease, and the patient. *Science First Hand*. 2012; 2 (44): 58–65. Russian (Г.И. Лифшиц, М.Л. Филипенко, А.И. Шевела. Персонализированная медицина. Лечить не болезнь, а больного Наука из первых рук. 2012; 2(44): 58–65).
- Gerasimova KV, Sychev DA, Avksentieva MV, et al. Clinical Pharmacogenetics: pharmacoeconomic aspects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2009; 4: 87–91. Russian (К.В. Герасимова, Д.В. Сычев, М.В. Авксентьева, и др. Клиническая фармакогенетика: фармакоэкономические аспекты. Клин. фармакология и терапия. 2009; 4: 87–91).