

Самолук М. О., Григорьева Н. Ю.

ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

## ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, оксид азота, эндотелин, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, эндотелийзависимая вазодилатация

Ссылка для цитирования: Самолук М. О., Григорьева Н. Ю. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология. 2019;59(3S):4–9

### РЕЗЮМЕ

В обзоре изложено современное представление о дисфункции эндотелия, способах ее оценки, подчеркнуты достоинства и недостатки различных методик. Показана роль оксида азота и эндотелина как важных маркеров эндотелиальной дисфункции, а также описаны методы их определения в клинической практике. Авторы делают вывод, что для улучшения продолжительности и качества жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, снижения риска и частоты осложнений и показателей смертности необходимо подробнее исследовать функцию эндотелия и искать пути медикаментозной коррекции с учетом патогенетических механизмов ее формирования.

Samolyuk M. O., Grigorieva N. Yu.

Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky square 10/1, Nizhny Novgorod 603950

## EVALUATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND THE POSSIBILITY OF ITS CORRECTION AT THE PRESENT STAGE IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

Keywords: endothelial dysfunction, nitric oxide, endothelin, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, endothelial vasodilatation

For citation: Samolyuk M. O., Grigorieva N. Yu. Evaluation of endothelial dysfunction and the possibility of its correction at the present stage in patients with cardiovascular diseases. Kardiologiya. 2019;59(3S):4–9

### SUMMARY

The review describes the current understanding of endothelial dysfunction, methods of its evaluation, and highlights the advantages and disadvantages of various techniques. The role of nitric oxide and endothelin as important markers of endothelial dysfunction is shown, and the methods of their determination in clinical practice are described. The authors conclude that in order to improve the life expectancy and quality of life of patients with cardiovascular diseases, reduce the risk and frequency of complications and mortality rates, it is necessary to study the function of endothelium in more detail and to look for ways of drug correction, taking into account the pathogenetic mechanisms of its formation.

### Information about the corresponding author:

Samolyuk M. O., e-mail: talantmxt@yandex.ru

На протяжении последнего десятилетия при изучении патогенеза заболеваний сердечно-сосудистой системы особая роль отводится эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая является важным механизмом их формирования и прогрессирования [1–4]. Выраженность нарушений функции эндотелия влияет на тяжесть клинической картины, поэтому оценка степени этих нарушений имеет непосредственное клиническое значение, позволяя выявить тонкие механизмы возникновения и развития болезней. В настоящее время определены различные маркеры ЭД, которые могут выступать показателями как тяжести заболевания, так и эффективности прово-

димой медикаментозной терапии, а также определены способы их оценки [1–4]. У каждого метода имеются как преимущества, так и недостатки. В связи с этим актуальным является определение наиболее доступного в современных условиях и в то же время эффективного способа оценки ЭД.

### Патогенетические механизмы формирования ЭД

Исходя из современных представлений под ЭД следует понимать сложный многогранный процесс, в основе которого, во-первых, лежит дисбаланс между такими процессами, как вазоконстрикция и вазодилатация, во-вторых, нарушение выработки факторов воспаления и пролиферации сосу-

дов, в-третьих, повреждение в системе тромбообразования. Все это приводит в конечном итоге к ремоделированию сосудистой стенки [5].

Ведущая роль, как считают многие современные эксперты, в патогенезе ЭД отводится оксиду азота (NO) [5–7]. NO синтезируется в клетках эндотелия из L-аргинина под влиянием фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) (в литературе часто слово эндотелиальная опускается и под термином NO-синтаза понимается именно эндотелиальная ее форма). Под действием различных медиаторов происходит увеличение концентрации внутриклеточного кальция ( $Ca^{2+}$ ), где он, связываясь, образует комплекс  $Ca^{2+}$  – кальмодулин, который, выступая в роли кофактора, активирует eNOS. Реакция синтеза NO протекает при участии и ряда других кофакторов [8, 9]. NO проникает в гладкомышечные клетки и вызывает релаксацию путем активации гуанилатциклазы, тем самым увеличивая концентрацию циклического гуанозинмонофосфата, который, в свою очередь, опосредует эффекты NO. NO является медиатором эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) благодаря ингибирующему действию на такие вазоконстрикторы, как АП (АП) и эндотелин (ЭТ). Помимо этого, NO тормозит агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов, инфильтрацию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. NO препятствует окислительной модификации ЛПНП [10].

Клинически это выглядит следующим образом. Специфическая инактивация гена eNOS сопровождается увеличением среднего АД примерно на 15–20 мм рт. ст. Доказано, что пациенты, страдающие АГ, имеют меньший вазодилатирующий ответ на интраартериальное введение ацетилхолина по сравнению с контрольной нормотензивной группой [11].

Также существует индуцируемая форма NO-синтазы (iNOS), которая вырабатывается в сосудистой стенке при воспалительных процессах. iNOS производит избыточное количество NO, что приводит к вазоконстрикции и снижению ЭЗВД [7, 9]. Понятно, что чем больше вырабатывается iNOS, тем тяжелее клинические проявления.

К настоящему времени имеются подтверждения того, что ЭД может быть связана с первичным генетическим дефектом. J.A. Panza [11] полагает, что нарушение NO – синтазной активности эндотелия сосудов ассоциируется с определенным дефектом генома эндотелиоцитов. Кроме того, стало известно, что нарушение L-аргинин-зависимой продукции NO может быть зарегистрировано и у нормотензивных лиц, что рассматривается как первичный генетический дефект, лежащий в основе формирования ЭД [11].

Не потеряла актуальности и точка зрения, что ЭД – это системное расстройство, характеризующееся прежде всего снижением выработки NO, патологическое состояние, ухудшающее сосудистый гомеостаз и приводящее к потере защитных свойств эндотелиальных клеток [6–10].

В противовес NO, как вазодилататору, в организме вырабатывается мощный вазоконстриктор – ЭТ-1 или в ряде литературных источников просто ЭТ [2, 4, 12]. ЭТ-1 относится к числу биологически активных бициклических полипептидов широкого спектра действия, состоящий из комбинации 21 аминокислоты. На сегодняшний день он является одним из наиболее значимых регуляторов функционального состояния эндотелия сосудов. Продукции ЭТ-1 в организме способствуют гипоксия, ишемия, гемодинамическая перегрузка, изменение кислотно-щелочного равновесия, гипергликемия, гиперхолестеринемия, окислительный стресс [4, 13, 14], то есть многие патологические состояния. Индукторами синтеза ЭТ являются вазоконстрикторы, факторы роста, цитокины, тромбин, молекулы адгезии. В противовес им ингибиторами синтеза ЭТ являются простагландин, эстрогены, предсердный натрийуретический пептид, а также упоминавшийся ранее NO.

Также существуют две другие изоформы ЭТ – ЭТ-2 и ЭТ-3. Между собой ЭТ различаются последовательностью аминокислот. Синтез всех трех ЭТ кодируется различными генами [4, 13]. ЭТ идентифицированы в различных органах и тканях. ЭТ-1 определяется в эндотелиальных клетках, но в отличие от других ЭТ также может синтезироваться в гладкомышечных клетках сосудов, астроцитах, нейронах, гепатоцитах, эндометрии, клетках Сертоли, мезангиоцитах, эндотелиоцитах молочных желез, тканевых базофилах. В патофизиологических условиях большое количество неэндотелиальных клеток в сердце, включая кардиомиоциты, может также синтезировать ЭТ-1 в ответ на растяжение миокарда, АП и норадреналин [15].

Изоформы ЭТ образуются путем превращения пропептида в результате протеолитической реакции. Данным пропептидом является Big-эндотелин (Big-ET), который состоит из 38 аминокислотных остатков. Процесс превращения Big-ET в ЭТ осуществляется под действием мембран-связанной металлопротеиназы эндотелинпревращающего фермента. Физиологическое значение расщепления Big-ET в ЭТ состоит в том, что вазоконстрикторная активность ЭТ в 140 раз выше по сравнению с активностью Big-ET [2, 15].

Важное значение в эмбриональном развитии сердца имеет эндокардиальный эндотелий, количество которого определяет оптимальную сократительную способность миокарда и ритм сердца, а также участвует в процессах ремоделирования сердца. Эндокардиальный эндотелий влияет на сократимость кардиомиоцитов через паракринные сигнальные вещества, такие как NO, ЭТ-1, простагландины (PGI<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>) и АП. Типичные поражения эндокардиального эндотелия были описаны при фибрилляции предсердий, ишемии/реперфузии, гипертрофии сердца, СН, сепсисе, ИМ, воспалении и тромбозе [3, 8, 10, 16].

Активация эндотелия также связана с патологической выработкой большого количества специфических маркеров

эндотелиальной дисфункции, включающих молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1). При воздействии воспалительных медиаторов адгезивные молекулы способствуют прилипанию циркулирующих макрофагов и Т-лимфоцитов к эндотелию и их проникновению в интиму сосудов, что ведет к дальнейшему его повреждению, персистенции неспецифического воспаления и активации процессов атерогенеза. В свою очередь, это создает предпосылки для манифестации атеросклероза и АГ или способствует их прогрессированию [8, 10, 17].

### **Роль ЭД в развитии и прогрессировании ССЗ**

Эндотелиальная дисфункция рассматривается как основной механизм формирования гипертонической болезни (ГБ) и ее осложнений, а также служит количественным маркером ее прогрессирования [18]. По данным ряда исследований, эндотелий вовлекается в патологический процесс на самых ранних стадиях ГБ [19]. По данным Л. А. Лапиной с соавт. [20], уровень ЭТ-1 в плазме крови у пациентов при начальных стадиях ГБ достоверно превышает таковой у здоровых лиц. У больных же ГБ 2-й и 3-й стадий уровень ЭТ-1 и его предшественника повышается в десятки раз.

В ряде клинических исследований не только при ГБ, но и при других патологических состояниях продемонстрировано повышение уровня ЭТ-1 [9, 16, 18].

Концентрация ЭТ-1 в плазме крови наиболее высока у больных АГ, сочетающейся с атеросклеротическим поражением артерий, а также у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторные ишемические атаки [6]. При острой ишемии миокарда уровень ЭТ-1 в крови повышается в еще большей степени.

Также в ходе ряда экспериментальных и клинических исследований установлено повышение уровня ЭТ-1 в плазме крови при ХСН [21, 22]. Определение уровня ЭТ на сегодняшний день может рассматриваться в качестве скринингового теста для диагностики ХСН, стратификации риска ее развития и прогноза [23].

При ОКС также наблюдается повышенная продукция ЭТ-1 в ишемических кардиомиоцитах и эндокардиальных эндотелиальных клетках [23]. ЭТ-1, связываясь с рецепторами, способствует высвобождению катехоламинов из надпочечников и модулирует высвобождение норадреналина из симпатических волокон в миокарде предсердий, что приводит к усилению адренергической активности. Повышенную продукцию ЭТ-1 при ОКС весьма убедительно доказали Kolettis T. M. и группа соавторов [24].

В настоящее время доказана значимая связь между уровнем ЭТ и гемодинамическими показателями малого круга кровообращения. Shao D. с соавт. при обследовании больных СН обнаружили достоверную связь уровня ЭТ с давлением в легочной артерии и легочным сосудистым сопротивлением [25].

Отдельное внимание следует уделить вкладу ЭД в патогенез хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Системное воспаление, наблюдаемое при ХОБЛ, представляется ключевой детерминантой развития легочной и системной ЭД [26–28]. Несколько противоречиво исследование итальянской группы ученых, которые в своем метаанализе не выявили взаимосвязи между ФР ЭД при ХОБЛ, однако установили четкую взаимосвязь между ХОБЛ и ЭД [3, 18, 29]. В ряде исследований выявлена взаимосвязь обструкции воздушного потока с состоянием эндотелия, оцененным на основании определения уровня С-реактивного белка, интерлейкина-6 и малонового диальдегида, а также проведения пробы с эндотелиально-независимой вазодилатацией [5]. Несомненно, наличие высоких уровней ЭТ-1 у больных ХОБЛ способствует более «злокачественному» как сердечно-сосудистому, так и легочному ремоделированию с преимущественной дилатацией всех камер сердца и формированием хронического легочного сердца [27, 30–38].

### **Способы оценки ЭД в клинической практике**

Существуют различные методы оценки ЭД. Нередко в клинической практике используется проба с реактивной гиперемией в различных модификациях [10, 12], которая показывает функциональное состояние эндотелия. Наиболее реальным способом оценки *in vivo* является исследование ЭЗВД плечевой артерии по неинвазивной методике, предложенной D. S. Celermajer (1992), согласно которой определяют максимальную и минимальную скорость кровотока и диаметр плечевой артерии в спокойном положении в течение 90 секунд, а также до и после гиперемии с применением ультразвука высокого разрешения датчиком с частотой 3,75 МГц по стандартной методике, рекомендованной Американской ассоциацией ЭхоКГ (1987) [38].

Также важна оценка содержания в крови различных веществ, образующихся в эндотелии. В настоящее время существуют методики определения в крови практически всех известных субстанций (фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена, эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, PAI-1 (ингибитор активации плазминогена первого типа), тромбомодулин, рецептор протеина С), образующихся в эндотелии, однако не все показатели имеют одинаковую диагностическую ценность, поскольку значительная часть маркеров ЭД образуется не только в эндотелии, но и в других клетках. При выборе маркера важно учитывать его специфичность, доступность, сложность проведения методики и цену.

Популярным является оценка функционирования эндотелия в плазме крови по определению содержания NO по методике П. П. Голикова [39, 40]. О концентрации NO в крови можно судить по содержанию его конечных метаболитов – нитратов и нитритов, как наиболее верифицированных маркеров оценки метаболизма NO. Метод осно-

ван на получении красной окраски раствора, содержащего нитрит, при добавлении к нему реагентов: сульфаниламида (белого стрептоцида) и N- (1-нафтил) этилендиаминадигидрохлорида – реакция Грисса [41–43] с использованием спектрофотометра СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», Россия).

Также возможно определять количество синтеза NO. Снижение синтеза NO является главным показателем в развитии ЭД, однако и здесь есть нюансы, не позволяющие говорить о большой специфичности и доступности данного метода исследования. А именно нестабильность и короткий период жизни молекулы резко ограничивают применение этого подхода. С целью получения более точных результатов необходимо тщательно подготавливать пациента к проведению анализа, что, к сожалению, зачастую просто не представляется возможным сделать.

Одной из изученных методик является определение еще одного маркера ЭД, такого как ЭТ-1 при иммуноферментном анализе с помощью тест-системы (1-21), предназначенной для количественного определения человеческого ЭТ в образцах сыворотки крови. Данный анализ заключается в расщеплении большого ЭТ мембраносвязанной металлопротеиназой эндотелинпревращающим ферментом, что приводит к образованию активного ЭТ, мощного вазоконстриктора и биологически неактивного С-терминального фрагмента [1, 40].

### Современные возможности коррекции ЭД

Континуум ВОЗ по ССЗ (E. Braunwald, 2006) свидетельствует о том, что на ранних стадиях развития ЭД и ССЗ (стадия влияния ФР) изменения эндотелиальной функции обратимы и что медикаментозные и немедикаментозные воздействия способны отсрочить развитие и прогрессирование ЭД, предотвратить осложнения [44]. Неоднократно были предприняты попытки немедикаментозной и медикаментозной коррекции ЭД [44–47]. На сегодняшний день известно о положительном влиянии на функциональное состояние эндотелия препаратов различных фармакологических групп [46, 47].

#### ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Park K-H, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *Journal of Korean Medical Science*. 2015;30(9):1213–25. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.9.1213
2. Capone C, Faraco G, Coleman C, Young CN, Pickel VM, Anrather J et al. Endothelin 1 – Dependent Neurovascular Dysfunction in Chronic Intermittent Hypoxia. *Hypertension*. 2012;60 (1):106–13. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193672
3. Cavailles A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S et al. Comorbidities of COPD. *European Respiratory Review*. 2013;22(130):454–75. DOI: 10.1183/09059180.00008612
4. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS et al. Endothelin. *Pharmacological Reviews*. 2016;68(2):357–418. DOI: 10.1124/pr.115.011833

К улучшению ЭД приводит прежде всего прием статинов [48–52] посредством как прямого воздействия на эндотелий, так и опосредованно за счет влияния на липидный спектр. Так, в исследовании Михина В.П. показаны дозозависимый эндотелийпротективный эффект у больных ИБС с гиперхолестеринемией при приеме аторвастатина и симвастатина, а также снижение концентрации ЭТ-1 у данной категории пациентов [49].

Безусловно, есть доказательства того, что блокаторы рецепторов А II положительно влияют на сосудистый эндотелий [53, 54]. Так, опубликованы данные о положительном влиянии эпросартана на показатели ЭЗВД у больных с метаболическим синдромом, а валсартана – у больных с крупноочаговым ИМ и ХСН [54, 55].

Не вызывает сомнения, что иАПФ улучшают ЭД [45, 53]. В исследованиях продемонстрировано снижение ЭД, уменьшение признаков воспаления при приеме иАПФ у больных кардиальной патологией [45, 53].

Также показано положительное влияние кардиоселективных β-АБ на функцию эндотелия путем снижения симпатно-адреналовой активности, а также антиоксидантного действия [56, 57].

Важно отметить, что к улучшению ЭД приводит только регулярный и длительный прием лекарственных препаратов.

Задача современных исследователей состоит в поиске путей раннего выявления и коррекции изменений функционирования эндотелия, чтобы замедлить движение больного по сердечно-сосудистому континууму. Только комплексная оценка ЭД может выступить в качестве маркера тяжести ЭД у больных ССЗ, а также показателем эффективности проводимой медикаментозной терапии. Для улучшения продолжительности и качества жизни пациентов (прогноза жизни пациентов), снижения риска и частоты осложнений и показателей смертности необходимо подробнее исследовать функцию эндотелия и искать пути медикаментозной коррекции с учетом патогенетических механизмов ее формирования.

*Конфликт интересов отсутствует.*

5. Babushkina I. V., Sergeeva A. S., Pivovarov Yu. I., Kurilskaya T. E., Koryakina L. B. Structural and Functional Properties of Vascular Endothelium. *Kardiologiya*. 2015;55(2):82–6. [Russian: Бабушкина И. В., Сергеева А. С., Пивоваров Ю. И., Курильская Т. Е., Корякина Л. Б. Структурные и функциональные особенности сосудистого эндотелия. *Кардиология*. 2015;55(2):82–6]. DOI: 10.18565/cardio.2015.2.82-86
6. Vorobeva E. N., Vorobyev R. I., Sharlaeva E. A., Fomicheva M. L., Sokolova G. G., Kazysaeva A. S. et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: risk factors, methods of diagnosis and correction. *Acta Biologica Sibirica*. 2016;2(1):21–40. [Russian: Воробьева Е. Н., Воробьев Р. И., Шарлаева Е. А., Фомичева М. Л., Соколова Г. Г., Казызаева А. С. и др. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. *Acta Biologica Sibirica*. 2016;2(1):21–40]

7. Bulaeva N. A., Golukhova E. Z. Endothelial dysfunction and oxidative stress: role in the development of cardiovascular disease. *Creative cardiology*. 2013;1:14–22. [Russian: Булаева Н. И., Голухова Е. З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии. *Креативная кардиология*. 2013;1:14–22]
8. Mordi I, Mordi N, Delles C, Tzemos N. Endothelial dysfunction in human essential hypertension: *Journal of Hypertension*. 2016;34(8):1464–72. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000965
9. Münzel T, Camici GG, Maack C, Bonetti NR, Fuster V, Kovacic JC. Impact of Oxidative Stress on the Heart and Vasculature. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(2):212–29. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.035
10. Gungor ZB, Sipahioğlu N, Sonmez H, Ekmekci H, Toprak S, Ayaz G et al. Endothelial Dysfunction Markers in Low Cardiovascular Risk Individuals: Comparison of Males and Females. *Journal of Medical Biochemistry*. 2017;36(1):62–72. DOI: 10.1515/jomb-2016-0030
11. Panza JA. Endothelial dysfunction in essential hypertension. *Clinical Cardiology*. 1997;20(11 Suppl 2):II-26–33. PMID: 9422849
12. Strisciuglio T, De Luca S, Capuano E, Luciano R, Niglio T, Trimarco B et al. Endothelial Dysfunction: Its Clinical Value and Methods of Assessment. *Current Atherosclerosis Reports*. 2014;16(6). DOI: 10.1007/s11883-014-0417-1
13. Golukhova E. Z., Aliyeva A. M., Kakuchaya T. T., Arakelyan G. G., Bulaeva N. I. Endothelin – modern biomarker of cardiovascular diseases. *Creative cardiology*. 2011;2:97–103. [Russian: Голухова Е. З., Алиева А. М., Какучая Т. Т., Аракелян Г. Г., Булаева Н. И. Эндотелин – современный биомаркер сердечно-сосудистых заболеваний. *Креативная кардиология*. 2011;2:97–103]
14. Münzel T, Gori T, Keane JF, Maack C, Daiber A. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *European Heart Journal*. 2015;36(38):2555–64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv305
15. Smiljic S. The clinical significance of endocardial endothelial dysfunction. *Medicina*. 2017;53(5):295–302. DOI: 10.1016/j.medici.2017.08.003
16. Talavera-Adame D. Endothelium-derived essential signals involved in pancreas organogenesis. *World Journal of Experimental Medicine*. 2015;5(2):40. DOI: 10.5493/wjem.v5.i2.40
17. Ahmineeva A. N. Biochemical markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertensive disease, coronary heart disease. *Therapeutic Archive*. 2014;86(3):20–3. [Russian: Ахминеева А. Н. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2014;86(3):20–3]
18. Melnikova Yu. S., Makarova T. P. Endothelial dysfunction as a central link chronic diseases pathogenesis. *Kazan medical journal*. 2015;96(4):659–65. [Russian: Мельникова Ю. С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(4):659–65]
19. Porova M. A., Terentyeva N. N., Dolgoplova D. A., Marenina T. V. Endothelial dysfunction with stable angina and myocardial infarction in combination with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin of Siberian medicine*. 2015;14(6):68–74. [Russian: Попова М. А., Терентьева Н. Н., Долгополова Д. А., Маренина Т. В. Эндотелиальная дисфункция при стабильной стенокардии и инфаркте миокарда в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Бюллетень сибирской медицины*. 2015;14(6):68–74]
20. Lapshina L. A., Molodin V. I., Shevchenko O. S. Endothelial dysfunction in the initial stages of arterial hypertension and methods of its non-drug correction. *Ukrainian therapeutic journal*. 2001;(4):39–42. [Russian: Лапшина Л. А., Молодин В. И., Шевченко О. С. Эндотелиальная дисфункция при начальных стадиях артериальной гипертензии и способы ее немедикаментозной коррекции. *Украинский терапевтический журнал*. 2001;3(4):39–42]
21. Zimnitskaya O. V., Petrova M. M., Kaskaeva D. S. Plasma markers of endothelial dysfunction in hypertension (review). In the world of scientific discoveries. 2015;4(64):204–30. [Russian: Зимницкая О. В., Петрова М. М., Каскаева Д. С. Плазменные маркеры эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни (обзор литературы). *В мире научных открытий*. 2015;4(64):204–30]
22. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2015;17(11):85. DOI: 10.1007/s11906-015-0596-3
23. Petrishchev N. N., Vasina L. V., Sapegin A. A., Fabrichnikov S. V., Morozova L. Yu. Diagnostic significance of determining the content of endothelial damage factors to assess the severity of endothelial dysfunction in acute coronary syndrome. *Clinical hospital*. 2015;1(11):41–5. [Russian: Петрищев Н. Н., Васина Л. В., Сапегин А. А., Фабричников С. В., Морозова Л. Ю. Диагностическая значимость определения содержания факторов повреждения эндотелия для оценки выраженности эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме. *Клиническая больница*. 2015;1(11):41–5]
24. Kolettis TM, Barton M, Langleben D, Matsumura Y. Endothelin in Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction: *Cardiology in Review*. 2013;21(5):249–56. DOI: 10.1097/CRD.0b013e318283f65a
25. Shao D, Park JES, Wort SJ. The role of endothelin-1 in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Pharmacological Research*. 2011;63(6):504–11. DOI: 10.1016/j.phrs.2011.03.003
26. Vignon-Zellweger N, Heiden S, Miyauchi T, Emoto N. Endothelin and endothelin receptors in the renal and cardiovascular systems. *Life Sciences*. 2012;91(13–14):490–500. DOI: 10.1016/j.lfs.2012.03.026
27. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C et al. Comorbidities and Short-term Prognosis in Patients Hospitalized for Acute Exacerbation of COPD. *Chest*. 2012;142(5):1126–33. DOI: 10.1378/chest.11-2413
28. Selikhova M. A., Kuvaev V. S. Up-to-date state of the problem concerning endothelial dysfunction correction in COPD. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2012;5–6:66–8. [Russian: Селихова М. А., Куваев В. С. Современное состояние проблемы коррекции эндотелиальной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2012;5–6:66–8]
29. Ambrosino P, Lupoli R, Iervolino S, De Felice A, Pappone N, Storino A et al. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Internal and Emergency Medicine*. 2017;12(6):877–85. DOI: 10.1007/s11739-017-1690-0
30. Mannino DM, Sanderson WT. Using Big Data to Reveal Chronic Respiratory Disease Mortality Patterns and Identify Potential Public Health Interventions. *JAMA*. 2017;318(12):1112–4. DOI: 10.1001/jama.2017.11746
31. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative Stress in COPD. *Chest*. 2013;144(1):266–73. DOI: 10.1378/chest.12-2664
32. Ives SJ, Harris RA, Witman MAH, Fjeldstad AS, Garten RS, McDaniel J et al. Vascular Dysfunction and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Role of Redox Balance. *Hypertension*. 2014;63(3):459–67. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02255
33. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *European Respiratory Journal*. 2008;32(4):962–9. DOI: 10.1183/09031936.00012408
34. Rahman T, Hosen I, Islam MMT, Shekhar HU. Oxidative stress and human health. *Advances in Bioscience and Biotechnology*. 2012;03(07):997–1019. DOI: 10.4236/abb.2012.327123
35. Shpagin I. S., Kotova O. S., Pospelova T. I., Gerasimenko O. N., Shpagina L. A., Ermakova M. A. Chronic obstructive pulmonary disease in combination with essential arterial hypertension: clinical, functional and molecular genetic features. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2016;9(4):56–65. [Russian: Шпагин И. С., Котова О. С., Поспелова Т. И., Герасименко О. Н., Шпагина Л. А., Ермакова М. А. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией: клинико-функциональные и молекулярно-генетические особенности. *Вестник современной клинической медицины*. 2016;9(4):56–65]
36. Kushnarenko N. N., Govorin A. V. Clinical significance of endothelial dysfunction and insulin resistance syndrome in patients with gout with hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(5):482–7.

- [Russian: Кушнаренко Н. Н., Говорин А. В. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции и синдрома инсулинорезистентности у больных с подагрой с артериальной гипертензией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(5):482-7]
37. Libov I. A., Kiselev M. V., Smirnova V. Yu., Avtandilov A. G., Yakovlev V. N. Prognostic role of endothelin-1 and possibilities of its correction in patients with unstable angina. *Russian medical journal*. 2008;16(4):211-6. [Russian: Либов И. А., Киселев М. В., Смирнова В. Ю., Автандилов А. Г., Яковлев В. Н. Прогностическая роль эндотелина-1 и возможности его коррекции у больных с нестабильной стенокардией. *Русский медицинский журнал*. 2008;16(4):211-6]
  38. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OJ, Sullivan ID et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet (London, England)*. 1992;340(8828):1111-5. PMID: 1359209
  39. Golikov P. P. Nitric Oxide in the clinic of urgent diseases. – М.: Медпрактика-М; 179 p. [Russian: Голиков П. П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. – М.: Медпрактика-М, 2004. – 179с. ISBN 978-5-901654-84-2
  40. Golikov A. P., Lukyanov M. M., Polumiskov V. Yu., Golikov P. P., Davydov B. V., Rudnev D. V. New possibilities of treatment and prevention of hypertensive crises in patients with a combination of hypertension and coronary heart disease. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2005;4(3-1):10-6. [Russian: Голиков А. П., Лукьянов М. М., Полумисков В. Ю., Голиков П. П., Давыдов Б. В., Руднев Д. В. Новые возможности лечения и профилактики гипертонических кризов у больных с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005;4(3-1):10-6]
  41. Okrut I. E., Shakirova D. A., Veselova T. A. Change of nitric oxide concentration and free-radical oxidation activity in the blood of breast cancer patients. *Vestnik of Lobachevsky University of Nizhni Novgorod*. 2011;5(1):118-21. [Russian: Окрут И. Е., Шакирова Д. А., Веселова Т. А. Изменение концентрации оксида азота и активности свободнорадикального окисления в крови больных раком молочной железы. *Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского*. 2011;5(1):118-21]
  42. Okrut I. E., Kontorshchikova K. N., Dautova D. A. Effect of ozonotherapy on the concentration of nitrogen oxide in hypertension. *Radicals and antioxidants*. 2016;3(3):217-9. [Russian: Окрут И. Е., Конторщикова К. Н., Даутова Д. А. Влияние озонотерапии на концентрацию окиси азота при артериальной гипертензии. *Биорадикалы и антиоксиданты*. 2016;3(3):217-9]
  43. Okrut I. E., Dautova D. A. Nitric Oxide as an indicator of free radical oxidation activity in metabolic syndrome. *Innovative science*. 2015;8-2(8):132-5. [Russian: Окрут И. Е., Даутова Д. А. Оксид азота как показатель активности свободнорадикального окисления при метаболическом синдроме. *Инновационная наука*. 2015;8-2(8):132-5]
  44. Djordjevic D, Cubrilo D, Macura M, Barudic N, Djuric D, Jakovljevic V. The influence of training status on oxidative stress in young male handball players. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2011;351(1-2):251-9. DOI: 10.1007/s11010-011-0732-6
  45. Su JB. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World Journal of Cardiology*. 2015;7(11):719-41. DOI: 10.4330/wjc.v7.i11.719
  46. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981-97. PMID: 12479763
  47. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265(24):3255-64. PMID: 2046107
  48. Kechedgieva N. P., Tripoten M. I., Sychev A. V., Filatov D. N., Narusov O. Yu., Skvotzov A. A. et al. Feasible mechanisms of the positive action of simvastatin for integrated treatment of CHF patients with ischemic etiology. *Russian Heart Failure Journal*. 2011;12(5):286-93. [Russian: Кечеджиева Н. П., Трипотень М. И., Сычев А. В., Филатов Д. Н., Нарусов О. Ю., Скворцов А. А. и др. Возможные механизмы положительного действия симвастатина в комплексном лечении больных с ХСН ишемической этиологии. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2011;12(5):286-93]
  49. Mikhin V. P., Zhilyaeva Yu. A., Kharchenko A. V. Changes in the functional state of vascular endothelium in patients with ischemic heart disease during treatment with generic statins. *Kursk Scientific and Practical Bulletin 'Man and His Health'*. 2012;3:65-71. [Russian: Михин В. П., Жилиева Ю. А., Харченко А. В. Изменение функционального состояния эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца на фоне терапии дженерическими статинами. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2012;3:65-71]
  50. Klimushina M. V., Gumanova N. D., Gorshkov A. Yu., Gavrilova N. E., Metelskaya V. A., Boytsov S. A. Endothelium-protective function of statins in men and women with coronary atherosclerosis. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2016;12(5):503-8. [Russian: Климушина М. В., Гуманова Н. Г., Горшков А. Ю., Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Бойцов С. А. Эндотелийпротективная функция статинов у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(5):503-8]
  51. Liu G, Zheng X-X, Xu Y-L, Lu J, Hui R-T, Huang X-H. Effects of Lipophilic Statins for Heart Failure: A Meta-analysis of 13 Randomised Controlled Trials. *Heart, Lung and Circulation*. 2014;23(10):970-7. DOI: 10.1016/j.hlc.2014.05.005
  52. Pauriah M, Elder DHJ, Ogston S, Noman AYS, Majeed A, Wyatt JC et al. High-potency statin and ezetimibe use and mortality in survivors of an acute myocardial infarction: a population-based study. *Heart*. 2014;100(11):867-72. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304678
  53. Kremkova M. M., Grachev A. V., Alyavi B. A., Yakubov M. M., Masri M. A. A Comparative Assessment of Valsartan and Lisinopril Effects on Systolic and Diastolic Function of the Left Ventricular in Patients with Acute Q-Infarction. *Kardiologia*. 2005;45(3):85-6. [Russian: Кремкова М. М., Грачев А. А., Аляви Б. А., Якубов М. М., Масри М. А. Сравнительная оценка влияния валсартана и лизиноприла на систолическую и диастолическую функции левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда с зубцом Q. *Кардиология*. 2005;45(3):85-6]
  54. Safronova V. V., Maksimov N. I., Timonin D. V., Chernykh Yu. V., Baranova S. P. Clinical efficacy of Eprosartan in young hypertensive male patients. *Arterial Hypertension*. 2011;17(1):17-23. [Russian: Сафронова В. В., Максимов Н. И., Тимонин Д. В., Черных Ю. В., Баранова С. П. Клиническая эффективность эпросартана при артериальной гипертензии у мужчин молодого возраста. *Артериальная Гипертензия*. 2011;17(1):17-23]
  55. Khafizova L. S., Hamidullaev G. A., Kurbanov D. R., Karimova B. Sh. Efficiency of Double Combined Therapy in Hypertensive Patients with High Cardiovascular Risk. *Arterial Hypertension*. 2015;4(42):58-64. [Russian: Хафизова Л. Ш., Хамидуллаева Г. А., Курбанова Д. Р., Каримова Б. Ш. Эффективность двойной комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией с высоким кардиоваскулярным риском. *Артериальная Гипертензия*. 2015;4(42):58-64]
  56. Britov A. N. Endothelial dysfunction and the role of nitrates and beta-blockers in its correction in coronary heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(2):234-8. [Russian: Бритов А. Н. Эндотелиальная дисфункция и роль нитратов и бета-адреноблокаторов в ее коррекции при ишемической болезни сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(2):234-8]
  57. Knyazeva L. V., Belenkov Yu. N., Privalova E. V., Zheleznykh E. A., Azizova O. A., Aseychev A. V. et al. Impact of  $\beta$ -blockers on lipid and protein oxidation in patients with chronic heart failure. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2010;3(1):45-51. [Russian: Князева Л. В., Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Железных Е. А., Азизова О. А., Асейчев А. В., Швачко А. Г. Влияние терапии бета-блокаторами на процессы окисления липидов и белков у больных ХСН. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2010;3(1):45-51]