

Премия Фонда развития медицинской науки и образования им. В.А. Алмазова

## Сосудодвигательная функция эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с желудочковыми нарушениями ритма, возникающими на фоне миокардиальной ишемии

**М.М. Рудаков**

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»

### Резюме

Цель: Оценить состояние сосудодвигательной функции эндотелия у больных ИБС с желудочковыми нарушениями ритма (ЖНР), возникающими на фоне ишемии.

Материал и методы: Обследовано 48 больных ИБС без выраженной артериальной гипертензии и симптомов хронической сердечной недостаточности (фракция выброса  $\geq 50\%$ ) с электрокардиографическими признаками ишемии во время пробы с физической нагрузкой (ФН) на велоэргометре, которые были разделены на 2 равные группы по признаку появления (I группа) или отсутствия (II группа) воспроизводимых ЖНР на пике ФН или в восстановительном периоде (ВП). Также были выполнены пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии для оценки эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и с нитроглицерином для оценки эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД) с использованием ультразвука высокого разрешения и определение концентрации эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме методом иммуноферментного анализа.

Результаты: В I группе больных ЭЗВД плечевой артерии оказалась достоверно меньше, а длительность ишемических изменений ЭКГ в ВП больше, чем во II группе. Не было выявлено достоверных различий в величинах плазменной концентрации ЭТ-1 между группами.

Выводы: У больных ИБС с ЖНР, возникающими на фоне ишемии, сосудодвигательная функция эндотелия нарушена в большей степени, а ишемия в пробе с ФН сохраняется дольше, чем у больных ИБС без ЖНР.

**Ключевые слова:** желудочковые аритмии, функция эндотелия, ишемия.

## Vasomotor function of endothelium in patients with coronary artery disease and ventricular arrhythmias occurring during myocardial ischemia

**M.M. Rudakov**

Almazov Federal Centre of Heart, Blood and Endocrinology, St. Petersburg

### Resume

Purpose: To compare vasomotor endothelial function in patients with coronary artery disease (CAD) with and without VA occurring during myocardial ischemia.

Methods: We studied 48 patients with CAD who had electrocardiographic signs of ischemia during ergometer exercise testing. All patients were divided into 2 equal groups: group I with VA occurred at peak exercise or during recovery and group II without VA. Exercise test duration was similar in the groups I and II. None of the patients had severe arterial hypertension, diabetes mellitus or signs of heart failure. Assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation (FMD) and endothelial-independent nitroglycerin-mediated vasodilation of brachial artery (BA) was performed using high-resolution ultrasound. Plasma endothelin-1 levels were measured by immunoassay method.

Results: FMD of BA was lower and duration of ischemic changes of ECG during recovery was greater in the group I compared with group II. There were no significant differences in plasma ET-1 levels among the groups I and II.

Conclusions: The patients with CAD and VA occurring during ischemia have FMD impaired to a greater degree and duration of ischemic changes of ECG in recovery longer compared with ones without VA.

**Key words:** ventricular arrhythmia, endothelial function, ischemia.

*Статья поступила в редакцию: 13.10.07. и принята к печати: 30.11.07.*

Известно, что основным механизмом внезапной сердечной смерти (ВСС) служит развитие желудочковых тахикардий, а ее причиной в 80 % случаев является ишемическая болезнь сердца (ИБС). В настоящее время установлена роль как органических, так и функциональных нарушений, точнее их взаимодействия, в генезе ВСС [1]. Среди функциональных (пусковых) факторов жиз-

неопасных аритмий лидирует острая ишемия миокарда. Причем отсутствие прямой связи между выраженностью атеросклеротических изменений коронарных артерий и возникновением желудочковых нарушений ритма (ЖНР) на фоне ишемии указывает на возможную роль в аритмогенезе динамической коронарной обструкции. В свою очередь, одной из причин динамической об-

струкции коронарного русла является эндотелиальная дисфункция (ЭД) [2, 3], развитие которой является одним из основных механизмов патогенеза, а также независимым предиктором неблагоприятного прогноза при ИБС [4].

В течение последних 15 лет было опубликовано немало работ, посвященных исследованию в эксперименте связи между ЭД и ишемическими ЖНР [5–7]. В этих исследованиях было продемонстрировано противоположное влияние эндотелина-1 (ЭТ-1) и оксида азота (NO) – двух главных агентов, синтезируемых эндотелием, – на возникновение и выраженность желудочковых аритмий (ЖА) во время острой ишемии миокарда. Тем не менее, до сих пор отсутствуют прямые доказательства участия ЭД в генезе ишемических ЖА в клинических условиях.

Целью настоящего исследования являлось изучение состояния сосудодвигательной функции эндотелия у больных ИБС с желудочковыми аритмиями, возникающими на фоне ишемии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 48 больных ИБС (38 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 43 до 71 года (средний возраст  $58,8 \pm 7,2$  года), у которых во время пробы с физической нагрузкой (ФН) выявлялись электрокардиографические признаки ишемии миокарда.

После выполнения пробы с ФН больные были разделены на 2 равные группы (по 24 человека в каждой).

**Для включения в I группу** было необходимо сочетание следующих условий:

1. Регистрация электрокардиографических признаков ишемии во время пробы с ФН

2. Возникновение ЖНР или нарастание градаций ЖА на высоте ФН и / или в восстановительном периоде (ВП)

3. Воспроизводимость ЖНР на фоне ишемии.

**Критериями включения во II группу** служили следующие:

1. Регистрация электрокардиографических признаков ишемии во время пробы с ФН

2. Отсутствие ЖНР на фоне ишемии

**Критериями исключения** больных из исследования являлись:

1. Аневризма левого желудочка (ЛЖ)

2. Оперативные вмешательства на сердце в анамнезе

3. Пороки сердца

4. Острый коронарный синдром

5. Вазоспастическая стенокардия

6. Постоянная форма мерцательной аритмии

7. Полная блокада левой ножки пучка Гиса

8. Синдром WPW

9. Умеренная и высокая артериальная гипертензия (АД > 160/100 мм рт. ст.)

10. Выраженная хроническая сердечная недостаточность (III–IV функционального класса, фракция выброса ЛЖ < 50%)

11. Сахарный диабет

12. Антиаритмическая терапия препаратами III класса

За 24–48 часов до начала исследования больные прекращали прием препаратов из групп β-блокаторов

(с их постепенной отменой по схеме), блокаторов медленных кальциевых каналов и нитратов (кроме короткодействующих – по требованию). Обследование больных включало в себя сбор анамнеза, объективный осмотр больного, забор венозной крови для определения липидного спектра и уровня ЭТ-1, выполнение пробы с ФН на велоэргометре и проб с реактивной гиперемией (РГ) и с нитроглицерином с использованием ультразвука высокого разрешения для оценки эндотелий-зависимой (ЭЗВД) и эндотелий-независимой (ЭНЗВД) дилатации плечевой артерии. Перед началом исследования всеми больными подписывалось информированное согласие.

**Проба с физической нагрузкой** выполнялась на вертикальном велоэргометре фирмы «Siemens – Elema AB» (Швеция) с использованием регистрирующей системы «Marquette Case 16» (США). Начальная мощность нагрузки составляла 50 Вт; через каждые 2 минуты происходило ступенчатое увеличение мощности на 25 Вт. Степень нагрузки считалась выполненной при ее длительности не менее 1 минуты. Критериями прекращения пробы являлись появление признаков ишемии миокарда на электрокардиограмме (ЭКГ), возникновение ангинозного приступа или достижение субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС). Признаком ишемии считалось появление горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST на 1 мм и более (в случае исходной депрессии – смещение не менее 1 мм вниз от исходного уровня), измеренной через 0,06с после точки J, в любом из 12 отведений ЭКГ.

**Пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии и с нитроглицерином** выполнялись на ультразвуковом аппарате «System Five» производства «GE Vingmed Ultrasound», Норвегия. Использовался линейный датчик с частотой 8 МГц.

**Проба с реактивной гиперемией** плечевой артерии проводилась для оценки эндотелий-зависимой (поток-зависимой) дилатации. В В-режиме лоцировалась правая плечевая артерия. Выбирался участок в нижней трети сосуда, горизонтально расположенный на экране монитора, с хорошей визуализацией передней и задней стенок артерии. На магнитооптический диск записывались 3 кинопетли с изображением плечевой артерии. В импульсном доплеровском режиме лоцировался кровоток в плечевой артерии, изображение которого также записывалось для последующего анализа. Затем плечевая артерия пережималась путем создания в манжете давления на 50 мм рт. ст. более исходного систолического АД. Через 5 минут воздух из манжеты стравливался, и кровоток в плечевой артерии восстанавливался. Запись кровотока в плечевой артерии выполнялась в течение первых 15 секунд после его восстановления. Начиная с 30-й и заканчивая 90-й секундами после восстановления кровотока, записывались от 3 до 5 кинопетель с изображением плечевой артерии в В-режиме.

**Проба с нитроглицерином** проводилась для оценки эндотелий-независимой дилатации плечевой артерии. Не ранее, чем через 10 минут после окончания пробы с РГ, вновь получали двухмерное изображение плечевой артерии в ее нижней трети с

записью 3 кинопетель. Затем пациент принимал под язык 1 таблетку (500 мкг) нитроглицерина. С третьей по пятую минуту после приема нитроглицерина записывались 3–5 кинопетель с изображением плечевой артерии.

Все измерения выполнялись опытным исследователем в режиме off line с помощью программы EchoPAC™ на персональном компьютере Power Macintosh G3 производства «Apple Computer, Inc.», США. Для подтверждения достоверности полученных данных часть измерений повторно проводилась вторым исследователем, являвшимся независимым экспертом.

**Определение концентрации ЭТ–1 в плазме** было выполнено 35 больным ИБС (16 – из I и 19 – из II группы), а также 6 здоровым добровольцам 30-летнего возраста. Забор крови производился утром натощак из поверхностных вен верхней конечности в охлажденную пробирку типа «Vacutainer», содержащую ЭДТА и апротинин. Немедленно после забора крови пробирка помещалась в лед. Затем кровь центрифугировали при температуре 0° С. Полученную плазму замораживали и хранили при температуре -20° С. Для определения концентрации ЭТ–1 применялся метод иммуноферментного анализа с использованием набора фирмы «BIOMEDICA GRUPPE», Австрия. Исследование всех образцов плазмы выполнялось в дублях.

**Исследование липидного спектра** выполнялось в автоматическом анализаторе «Hitachi», Германия. Для прямого количественного определения холестерина и триглицеридов в сыворотке крови применялся энзиматический тест с использованием реактивов фирмы «Roche», Швейцария. Выполнялось определение сывороточных концентраций общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотностей, а также триглицеридов.

**Статистическая обработка результатов исследования**

Обработка данных выполнялась с использованием приложения Microsoft Excel из пакета программ Microsoft Office XP Professional. Для количественной оценки различий между средними величинами в сравни-

ваемых группах или динамики средних величин внутри каждой группы применялся t-критерий Стьюдента. Различия в частоте встречаемости признака между группами оценивались с использованием критерия согласия  $\chi^2$ . Оценка связей между явлениями выполнялась при помощи коэффициента корреляции «r». Различия между сравниваемыми величинами и связи считались достоверными при вероятности  $p < 0,05$ . Все результаты представлены в виде: средняя величина  $\pm$  среднее квадратическое отклонение ( $M \pm \sigma$ ).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

*Клиническая характеристика больных*

В I группе больных на пике ФН и в ВП были зарегистрированы следующие ЖНР: у 16 (2/3 пациентов) наблюдалась только одиночная желудочковая экстрасистолия (ЖЭ), у 4 человек – сочетание одиночной и парной ЖЭ, у 1 – парной ЖЭ и пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ), и еще у 3 больных регистрировались как одиночная и парная ЖЭ, так и пароксизмы неустойчивой ЖТ. Следует отметить, что до начала пробы с ФН ЖНР в виде одиночной ЖЭ были зарегистрированы лишь у 3 пациентов, причем на пике нагрузки и в ВП у этих больных наблюдалось значительное учащение одиночной ЖЭ, а также повышение градаций аритмий: появление парной ЖЭ и (у одного больного) пароксизма неустойчивой ЖТ. У остальных пациентов ЖНР появлялись на высоте нагрузки или в ВП. У большинства больных (16 человек) одиночная ЖЭ была мономорфной, у 6 – полиморфной; у 9 – в ритме бигеминии. Парная ЖЭ была мономорфной у 5 и полиморфной – у 3 пациентов. Неустойчивая ЖТ имела мономорфный характер у 3 человек и была полиморфной у 1 больного.

Клиническая характеристика пациентов, составивших группу I (с ЖНР на фоне ишемии) и группу II (без ЖА), представлена в таблицах 1–3.

Единственным достоверным клиническим различием между группами оказалась выявляемая при опросе больных

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ РИСКА ИБС В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ

Клинический признак		Группа I	Группа II	Достоверность различий
Половой состав	Мужчины, n (частота)	18 (0,75)	20 (0,83)	нд
	Женщины, n (частота)	6 (0,25)	4 (0,17)	
Возраст, лет		58,1 $\pm$ 8,2	59,4 $\pm$ 6,0	нд
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>		1,89 $\pm$ 0,16	1,85 $\pm$ 0,16	нд
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>		27,4 $\pm$ 3,9	26,5 $\pm$ 3,0	нд
Количество больных (частота), имеющих неблагоприятную наследственность		14 (0,58)	12 (0,50)	нд
Количество больных (частота), курящих в настоящее время куривших в прошлом		7 (0,29)	8 (0,33)	нд
		3 (0,13)	4 (0,17)	нд
Количество больных (частота) с сопутствующей ГБ		20 (0,83)	16 (0,67)	нд

Таблица 2

## ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА

Показатель	Группа I	Группа II	Достоверность различий
Общий холестерин, ммоль/л	5,67 ± 1,64	5,87 ± 1,09	нд
Триглицериды, ммоль/л	1,79 ± 1,19	1,95 ± 1,05	нд
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,77 ± 1,37	3,87 ± 1,01	нд
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,25 ± 0,34	1,33 ± 0,38	нд

Таблица 3

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИБС В ГРУППАХ

Клинический признак	Группа I	Группа II	Достоверность различий
Давность ИБС, лет	5,0 ± 5,5	5,6 ± 5,2	нд
Количество больных (частота) с инфарктом миокарда в анамнезе	13 (0,54)	9 (0,38)	нд
Количество больных (частота) со стенокардией напряжения			
I ф. к.	—	2 (0,08)	нд
II ф. к.	11 (0,46)	13 (0,54)	нд
III ф. к.	10 (0,42)	7 (0,29)	нд
Количество больных (частота) с безболевым ишемией	3 (0,12)	2 (0,08)	нд
Количество больных (частота) с колебаниями ТФН	16 (0,67)	8 (0,33)	p = 0,02

частота указаний на колебания толерантности к физической нагрузке (ТФН) в течение суток и в различные дни. В I группе колебания ТФН отмечали 2/3 больных, тогда как во II группе этот признак наблюдался в 2 раза реже.

При оценке терапии на момент включения в исследование (рис. 1) группы различались между собой только по частоте приема больными ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (частоты 0,54 и 0,25 в I и II группах, соответственно, p = 0,04).

**Показатели гемодинамики, толерантности к физической нагрузке и ишемии во время пробы с физической нагрузкой у больных с желудочковыми аритмиями на фоне ишемии.**

Средние значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления непосредственно перед

Рис. 1. Терапия на момент включения в исследование

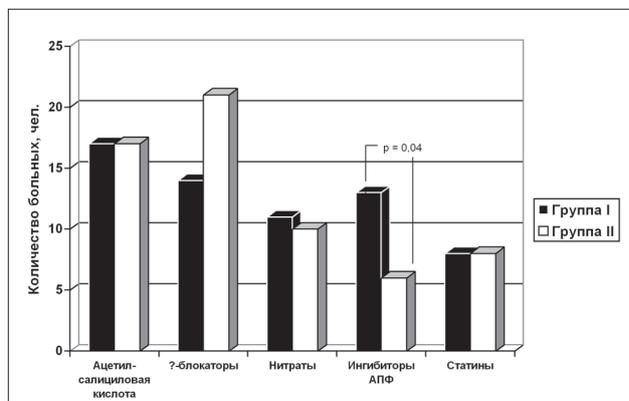


Таблица 4

## ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ ПЕРЕД НАЧАЛОМ И НА ВЫСОТЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

Показатель	Группа I	Группа II	Достоверность различий
Исходная ЧСС, уд./мин	75 ± 13	70 ± 10	нд
Исходное САД, мм рт. ст	135 ± 16	125 ± 11	p = 0,02
Исходное ДАД, мм рт. ст	86 ± 9	81 ± 7	p = 0,04
Максимальное САД, мм рт. ст	173 ± 21	163 ± 17	нд
Максимальное ДАД, мм рт. ст	96 ± 10	92 ± 7	нд
Абсолютный прирост САД на пике ФН, мм рт. ст.	37 ± 18	38 ± 16	нд
Абсолютный прирост ДАД на пике ФН, мм рт. ст.	10 ± 11	10 ± 8	нд

Таблица 5

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ**

Показатель	Группа I	Группа II	Достоверность различий
Максимальная мощность нагрузки, Вт	91 ± 22	86 ± 26	нд
Продолжительность нагрузки, сек	309 ± 97	308 ± 118	нд
Достигнутая ЧСС, уд./мин	125 ± 14	125 ± 15	нд
Отношение достигнутой к предустановленной ЧСС, %	77 ± 9	78 ± 9	нд

Таблица 6

**КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИШЕМИИ МИОКАРДА, НАБЛЮДАВШЕЙСЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОБЫ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ**

Показатель	Группа I	Группа II	Достоверность различий
Количество больных (частота), с ангинозным приступом при пробе с ФН	18 (0,75)	15 (0,63)	нд
Длительность ангинозного приступа, сек	143 ± 116	130 ± 99	нд
Максимальная депрессия ST, мм	-1,42 ± 0,40	-1,40 ± 0,33	нд
Длительность ишемических изменений ЭКГ, сохранявшихся в ВП, сек	175 ± 139	100 ± 87	p = 0,03

началом ФН оказались достоверно выше в I группе. В средних величинах исходной ЧСС существенных различий между группами выявлено не было. Также не было достоверных различий между группами в средних значениях САД и ДАД на пике нагрузки, несмотря на тенденцию (p = 0,06 и p = 0,07, соответственно) к более высоким их цифрам у больных из аритмической группы. Показатели абсолютного прироста САД и ДАД на пике нагрузки по сравнению с исходными цифрами не различались между группами (таблица 4).

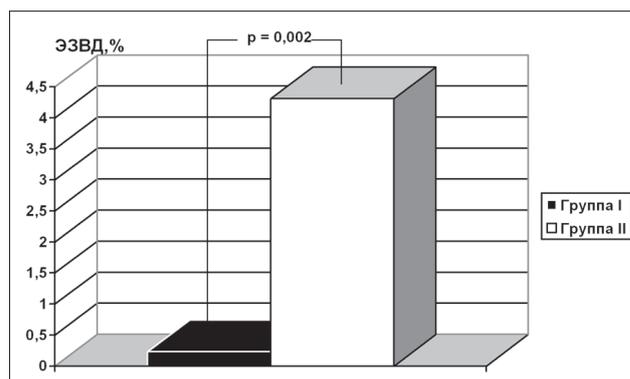
Средние величины максимальной мощности и продолжительности выполненной нагрузки, так же как и достигнутой ЧСС и ее отношения к предустановленной, были практически одинаковыми в обеих группах (таблица 5).

При анализе клинических и ЭКГ – показателей, характеризующих ишемию миокарда, наблюдавшуюся во время пробы с ФН (таблица 6), в группе больных с ЖА оказалась достоверно выше средняя величина длительности ишемических изменений ЭКГ в ВП.

**Сосудодвигательная функция эндотелия и концентрация эндотелина-1 в плазме**

Средние величины диаметра плечевой артерии перед проведением пробы с РГ достоверно не различались между группами. Также не было выявлено различий в степени прироста максимальной линейной систолической скорости кровотока (таблица 7).

**Рис. 2. Средние величины эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии в группах больных**



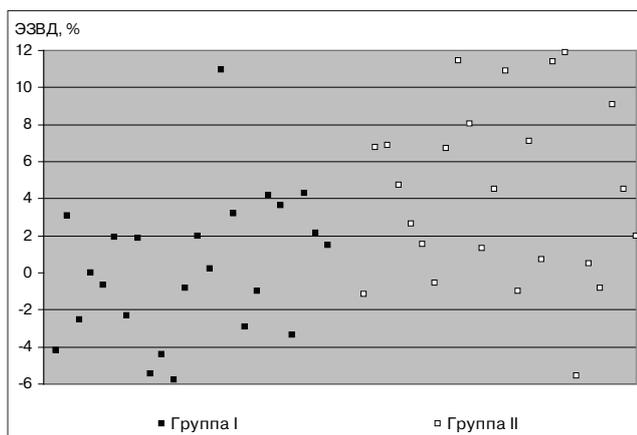
В группе больных с ЖНР среднее значение ЭЗВД плечевой артерии было близко к нулю, оказавшись достоверно меньше величины данного показателя во II группе (рис. 2), причем более чем у половины больных I группы вазодилатация в пробе с РГ отсутствовала или отмечалась парадоксальная вазоконстрикторная реакция (ЭЗВД ≤ 0). В группе больных без ЖА вазоконстрикция или отсутствие ответа плечевой артерии при проведении данной пробы наблюдалась лишь у четверти пациентов (рис. 3).

Были отмечены следующие связи величины ЭЗВД плечевой артерии с другими показателями: слабая отри-

Таблица 7

**ПОКАЗАТЕЛИ ПРОБЫ С РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРЕМИЕЙ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ**

Показатель	Группа I	Группа II	Достоверность различий
Исходный диаметр плечевой артерии в пробе с РГ, мм	4,62 ± 0,44	4,32 ± 0,62	нд
Диаметр плечевой артерии во время РГ, мм	4,62 ± 0,42	4,50 ± 0,67	нд
Прирост максимальной систолической линейной скорости кровотока в плечевой артерии во время РГ, %	100 ± 62	104 ± 63	нд
ЭЗВД плечевой артерии, %	0,23 ± 3,84	4,31 ± 4,77	p = 0,002
Количество больных (частота) с ЭЗВД ≤ 0	13 (0,54)	6 (0,25)	p < 0,05

**Рис. 3. Распределение значений эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии в группах больных**


пательная зависимость с исходным диаметром плечевой артерии в пробе с РГ ( $r = -0,22$ ,  $p < 0,05$ ), с исходным ( $r = -0,21$ ,  $p < 0,05$ ) и пиковым ( $r = -0,22$ ,  $p < 0,05$ ) ДАД, а также с продолжительностью ишемических изменений ЭКГ в ВП ( $r = -0,20$ ,  $p = 0,05$ ).

Средние величины ЭЗВД плечевой артерии существенно не различались между группами (таблица 8).

При анализе результатов определения плазменной концентрации ЭТ-1 был выявлен значительный разброс показателей среди пациентов. В I группе уровень ЭТ-1 колебался от 0,8 до 5 фмоль/мл, во II – от 0,5 до 13 фмоль/мл. Средние концентрации ЭТ-1 составили в I и II группах  $1,84 \pm 1,41$  и  $2,54 \pm 3,36$  фмоль/мл, соответственно, без достоверных различий между этими величинами.

В группе здоровых добровольцев ( $n = 6$ ) также были отмечены выраженные колебания показателей уровня ЭТ-1 (от 0 до 5 фмоль/мл).

Среди всех больных была выявлена умеренная прямая связь ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,05$ ) уровня ЭТ-1 с систолическим АД перед началом пробы с ФН. Кроме того, избирательно в группе больных с ЖНР у плазменной концентрации ЭТ-1 выявлена заметная прямая связь с возрастом пациентов ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,05$ ), умеренная прямая связь – с давностью ИБС ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,05$ ), заметная прямая связь – с длительностью ангинозного приступа во время пробы с ФН ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,05$ ). Нельзя не отметить, хотя и не достоверную, умеренную обратную связь ( $r = -0,36$ ) между содержанием в плазме ЭТ-1 и величиной ЭЗВД плечевой артерии, наблюдавшуюся в аритмической группе.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании между больными ИБС, у которых отмечались ЖНР на фоне ишемии, и пациентами без аритмий были выявлены существенные различия в сосудодвигательной функции эндотелия, уровнях АД, встречаемости колебаний ТФН, а также продолжительности ишемических изменений ЭКГ во время пробы с ФН.

Нарушение ЭЗВД плечевой артерии было отмечено в обеих группах больных, что вполне согласуется с данными о нарушенной сосудодвигательной функции эндотелия при ИБС [8, 9]. ЭЗВД плечевой артерии оказалась значительно более сниженной у больных с ЖНР. Помимо высокодостоверного различия между средними величинами ЭЗВД в группах, отличительной чертой группы больных с ЖНР на фоне ишемии являлась высокая частота парадоксальных вазоконстрикторных реакций или отсутствия ответа плечевой артерии ( $\text{ЭЗВД} \leq 0$ ) в пробе с РГ.

Между группами не было выявлено существенных различий в исходном диаметре плечевой артерии перед проведением пробы с РГ, что исключает влияние этого параметра на выявленные различия в величине ЭЗВД, так как известно, что между диаметром и поток-зависимой дилатацией артерии имеется обратная зависимость [8, 10]. В настоящем исследовании между ЭЗВД и исходным диаметром плечевой артерии также была выявлена, хотя и слабая, но существенная отрицательная связь. Величины среднего прироста максимальной систолической линейной скорости кровотока в плечевой артерии на высоте РГ были практически одинаковыми в обеих группах, что позволяет предположить отсутствие существенных различий в величине стимула поток-зависимой дилатации в пробе с РГ.

Поскольку главным механизмом поток-зависимой дилатации считается выработка эндотелием NO в ответ на увеличение напряжения сдвига [11], можно предположить, что значительное снижение ЭЗВД в пробе с РГ плечевой артерии обусловлено отсутствием адекватного синтеза NO эндотелием. При этом следует иметь в виду, что образующиеся в эндотелии различные агенты, влияющие на сосудистый тонус, важнейшими из которых являются NO и ЭТ-1, находятся в тесном взаимодействии между собой. Так, известно, что NO подавляет образование ЭТ-1 [12], а ЭТ-1, в свою очередь, может как стимулировать синтез NO и простаглицлина через  $\text{ЭТ}_B$ -рецепторы, расположенные на эндотелиоцитах [13], так и угнетать синтез NO при воздействии на  $\text{ЭТ}_A$ -рецепторы [14]. Таким образом, при недостатке NO значительно повышается синтез

Таблица 8

### ПОКАЗАТЕЛИ ПРОБЫ С НИТРОГЛИЦЕРИНОМ

Показатель	Группа I	Группа II	Досто-верность различий
Исходный диаметр плечевой артерии в пробе с нитроглицерином, мм	$4,60 \pm 0,44$	$4,38 \pm 0,65$	нд
Максимальный диаметр плечевой артерии после приема нитроглицерина, мм	$5,12 \pm 0,46$	$5,04 \pm 0,69$	нд
ЭЗВД плечевой артерии, %	$11,36 \pm 6,51$	$14,94 \pm 10,34$	нд

ЭТ-1, что ведет к еще большему нарушению сосудодвигательной функции эндотелия [15]. У больных ИБС J. Halcox с сотрудниками [16] было продемонстрировано участие ЭТ-1 в обеспечении базального тонуса и его роль в коронарной ЭД. Отечественные ученые [17] параллельно с нарушением ЭЗВД плечевой артерии у больных с артериальной гипертензией (АГ) находили более высокие, по сравнению с контрольной группой, плазменные концентрации ЭТ-1.

Однако в настоящем исследовании, несмотря на столь существенные качественные и количественные различия в ЭЗВД плечевой артерии у больных в сопоставляемых группах, различий в концентрациях ЭТ-1 обнаружено не было. Объясняется это может рядом причин. Во-первых, известно, что ЭТ-1 секретируется эндотелием, главным образом, в базолатеральном направлении, т. е. противоположном просвету сосуда [18]. В связи с этим содержание данного вещества в сосудистой стенке может многократно превышать его уровень в плазме, поэтому плазменная концентрация ЭТ-1 далеко не всегда отражает истинное состояние функции эндотелия. Более корректной представляется оценка участия ЭТ-1 в том или ином патологическом процессе с использованием антагонистов рецепторов к эндотелину или ингибиторов эндотелин-превращающего фермента. Вторым фактором, от которого мог зависеть полученный в нашем исследовании результат, безусловно, является небольшое число больных, которым было выполнено определение ЭТ-1, – 16 и 19 человек соответственно в I и II группах. Кроме того, анализ результатов осложнялся большой разброс данных среди пациентов и здоровых добровольцев и отсутствие общепринятых нормативов для плазменной концентрации пептида.

В литературе в настоящее время имеются лишь экспериментальные данные, указывающие на участие ЭД в развитии ЖНР на фоне ишемии [7]. В ряде исследований изучалось влияние ЭТ-1 и NO на возникновение и выраженность ЖА на фоне ишемии при помощи либо непосредственно самих этих агентов, либо антагонистов их действия. Большинство авторов главную роль в аритмогенезе отводят ЭТ-1, способствующему за счет своего мощного вазоконстрикторного влияния возникновению или значительному усугублению генерализованной и местной ишемии миокарда [5, 19–21]. Отдельные исследователи указывают на возможность самостоятельного проаритмического действия ЭТ-1 [22, 23]. Наряду с исследованиями аритмогенного действия ЭТ-1, существуют публикации о противоположном эффекте NO в условиях ишемии миокарда [6, 24].

Несмотря на отсутствие литературных данных, указывающих на прямую связь между ЖНР и ЭД у больных ИБС, существуют некоторые факты, косвенно свидетельствующие о возможности такой связи. Во-первых, это доказанное во многих крупных проспективных контролируемых исследованиях снижение риска ВСС у больных ИБС на фоне терапии статинами [25–27]. Во-вторых, в ряде работ было продемонстрировано уменьшение количества ЖНР у больных ИБС с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами на фоне терапии статинами [28–30]. Принимая во внимание то обстоятельство, что ВСС в абсолютном большинстве

случаев является следствием желудочковых тахикардий, а действие статинов сопровождается уменьшением выраженности ЭД [31–34], нельзя исключить связь между уменьшением количества жизнеопасных аритмий и улучшением эндотелиальной функции, а значит, и уменьшением выраженности ишемии на фоне терапии ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы у больных ИБС.

Больные сопоставляемых групп не различались по частоте таких факторов риска ИБС как возраст, мужской пол, неблагоприятная сердечно-сосудистая наследственность, курение, нарушение липидного спектра, увеличение индекса массы тела, с которыми одновременно ассоциируется нарушение эндотелиальной функции. [35–40].

У абсолютного большинства пациентов (у 5/6 в аритмической группе и у 2/3 в группе без ЖА) имела место АГ. При этом средние величины САД и ДАД перед началом пробы с ФН оказались выше в группе больных с ЖНР. Кроме того, в аритмической группе были отмечены отчетливые тенденции к более высоким цифрам САД и ДАД на пике ФН.

A. Elhendy с сотрудниками [41] также отмечали более высокие цифры САД перед началом пробы с ФН и тенденцию к большему САД на пике нагрузки у больных с подозрением на ИБС, у которых во время пробы возникали ЖА. D. Sideris с соавторами [42] сообщают об эффектах острого лекарственного повышения и понижения АД, которое приводило соответственно либо к появлению, либо к уменьшению или полному исчезновению ЖНР в сборной группе больных и здоровых. В нашем исследовании между группами не было различий в величинах прироста на пике нагрузки ни САД, ни ДАД, что исключает возможность участия острого повышения АД в генезе аритмий.

Напомним, что критерием исключения из исследования являлась умеренная и высокая АГ, поскольку известно частое сочетание АГ с ЭД [43]. Следует отметить, что вопрос о том, первичным [44–47] или вторичным [48, 49] феноменом является ЭД при АГ, сегодня остается открытым. В настоящее время принято рассматривать эндотелий одновременно в качестве мишени и медиатора АГ [50].

С целью исключения вторичности более выраженного нарушения сосудодвигательной функции эндотелия по отношению к более высоким цифрам АД у больных из аритмической группы было выполнено сравнение показателей ЭЗВД плечевой артерии между группами после исключения из них больных с сопутствующей гипертонической болезнью (ГБ). В группе больных с аритмиями (n = 4) ЭЗВД осталась достоверно ниже по сравнению с группой без ЖНР (n = 8) ( $-0,61 \pm 3,77$  и  $6,17 \pm 5,00$  %, соответственно,  $p = 0,04$ ). При этом в аритмической группе прослеживалась отчетливая тенденция к более высоким цифрам систолического АД по сравнению с группой без ЖА ( $127 \pm 6$  и  $118 \pm 7$  мм рт. ст., соответственно,  $p = 0,08$ ). Таким образом, более выраженная сосудодвигательная дисфункция эндотелия и более высокое АД отмечались у больных с ЖНР независимо от наличия у них ГБ. Этот факт может указывать на первичность нарушения эндотелиальной функции у больных с ишемическими ЖНР и позволяет предположить, что ЭД является одной из

причин более высокого АД в аритмической группе. Хотя у больных ИБС с сопутствующей ГБ, безусловно, нельзя исключить дополнительного ухудшения эндотелиальной функции за счет вторичного ее нарушения под влиянием АГ.

Наличие взаимосвязи между эндотелиальной функцией и уровнем АД подтверждают выявленные в настоящем исследовании обратная связь между исходным ДАД и ЭЗВД плечевой артерии и прямая зависимость между исходным САД и концентрацией ЭТ-1 в плазме. Значимую обратную связь между САД и ЭЗВД у здоровых лиц и у пациентов с АГ выявили австралийские [51] и американские [43] ученые. В литературе также имеются сообщения об обнаружении связи между уровнями ЭТ-1 и среднего АД [52].

Возможной причиной отчетливой тенденции к более высоким цифрам САД и ДАД на пике нагрузки в аритмической группе является большая выраженность ЭД в этой группе. В нашем исследовании между величиной пикового ДАД и ЭЗВД была обнаружена обратная связь. Гипотеза о роли сосудодвигательной дисфункции эндотелия в генезе избыточного повышения АД во время пробы с ФН также выдвигалась К. Stewart с сотрудниками [53] и уэльскими учеными во главе с N. Tzemos [54]. Еще одним доводом в пользу данной гипотезы являются недавно опубликованные данные о проявлениях ЭД в периферических артериях во время ФН [55]. В этом исследовании, наряду с обычной пробой с РГ, была выполнена оценка поток-зависимой дилатации плечевой артерии у больных ИБС сразу после прекращения пробы с ФН, положительной по клиническим и / или электрокардиографическим признакам. Показатели ЭЗВД плечевой артерии оказались значительно ниже в пробе с ФН. У 2/3 пациентов наблюдался вазоконстрикторный ответ плечевой артерии после ФН, в то время как в пробе с РГ сужение сосуда отмечалось лишь в 16 % случаев. Причем у всех больных, у кого наблюдалась вазоконстрикция в пробе с РГ, она воспроизводилась после ФН. Эти данные свидетельствуют об общности механизмов, лежащих в основе вазоконстрикторных реакций в этих двух пробах, а именно нарушенной сосудодвигательной функции эндотелия, причем стимул, возникающий во время ФН, по-видимому, является более сильным для эндотелия плечевой артерии, чем РГ. Таким образом, избыточное повышение АД на пике нагрузки может отчасти являться следствием недостаточного расширения периферических артерий или их сужения вследствие ЭД.

Особенностью больных с ЖА была выявлявшаяся при опросе более частая, по сравнению с группой без аритмий, встречаемость колебаний ТФН в течение суток и в различные дни. Возможным механизмом, объясняющим это явление, может быть участие динамического компонента в развитии ишемии вследствие резкого нарушения сосудодвигательной функции эндотелия в аритмической группе. Суточное колебание показателей эндотелиальной функции, оценивавшейся в пробе с РГ плечевой артерии, было описано как у здоровых лиц [56], так и у больных со спонтанной стенокардией [57], причем у последних значительное ухудшение сосудодвигательной функции эндотелия в утренние часы

сочеталось с одновременным увеличением частоты спонтанных ишемических эпизодов по данным суточного мониторирования ЭКГ.

В настоящем исследовании средние величины максимальной мощности и продолжительности пробы с ФН, а также средние значения максимальной достигнутой ЧСС и ее отношения к должной оказались практически одинаковыми, свидетельствуя об одинаковой ТФН у больных обеих групп. Это косвенно указывает на отсутствие существенных различий в обструктивном поражении коронарного русла между больными в группах. Что касается литературных данных о связи между степенью поражения коронарного русла и выраженностью ЖНР у больных ИБС, то они противоречивы. Имеются указания как на наличие прямой зависимости между этими явлениями [58], так и на ее отсутствие [59].

Единственным показателем, характеризующим ишемию, различавшимся в группах, оказалась длительность ишемических изменений ЭКГ в ВП. Она была больше в аритмической группе. Если согласиться с предположением о сходстве между группами в выраженности фиксированной коронарной обструкции, можно высказать гипотезу, что причиной большей продолжительности ишемии у больных с ЖНР является длительно сохраняющийся избыточный тонус коронарных артерий, в основе которого, в свою очередь, может лежать коронарная ЭД. Известно, что нарушенная сосудодвигательная функция эндотелия эпикардальных артерий и микрососудистого коронарного русла способствует возникновению ишемии даже при незначительном атеросклеротическом поражении артерий [2]. Не так давно было доказано независимое влияние коронарной ЭД на прогноз при длительном наблюдении за больными ИБС [4].

В нашем исследовании оценивалась ЭЗВД плечевой артерии, т. е. сосудодвигательная функция эндотелия периферического сосуда. Тем не менее, в настоящее время принято считать, что ЭД носит системный характер, затрагивая одновременно различные сосудистые бассейны, в том числе и коронарное русло. Подтверждением этому является наличие значительной связи между показателями сосудодвигательной функции плечевой артерии, (как в пробе с РГ [8], так и с внутриартериальным введением ацетилхолина [60]) и коронарной эндотелиальной функцией, исследовавшейся в пробе с ацетилхолином. Кроме того, японскими учеными было продемонстрировано сравнимое значение как коронарной, так и периферической сосудодвигательной ЭД в долгосрочном предсказании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с предполагаемой ИБС (Takase B. et al., 2006).

Подтверждают гипотезу о связи между показателями ЭЗВД плечевой артерии, коронарной эндотелиальной функцией и ишемией миокарда данные, полученные А. Palinkas с сотрудниками [61] при обследовании больных с подозрением на ИБС. Учеными была установлена существенная связь между системной ЭД, оценивавшейся в пробе с ЭЗВД плечевой артерии, и ишемическим смещением сегмента ST во время нагрузочной пробы. Интересно, что связь между ЭЗВД и выраженностью обструктивного поражения коронарного

русла, отсутствовала, что может указывать на роль ЭД микрососудистого русла в возникновении ишемии миокарда, поскольку известно, что в местной регуляции коронарного кровотока основную роль играют именно артериолы и прекапилляры [62]. Отчетливые параллели между показателями ЭЗВД плечевой артерии у больных с синдромом Х и наличием дефектов перфузии при проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда, продемонстрированные Р. Masci с сотрудниками [63], также являются косвенным свидетельством наличия связи между системной и коронарной сосудодвигательной функцией.

Исходя из всего вышесказанного, с учетом выявленного нами резкого нарушения ЭЗВД плечевой артерии в аритмической группе, мы полагаем, правомочным будет выдвинуть гипотезу о более выраженной коронарной ЭД у больных с ЖА, связанными с ишемией.

В пользу предположения о роли коронарной ЭД в большей продолжительности ишемии миокарда также свидетельствует выявленная в настоящем исследовании обратная связь между ЭЗВД плечевой артерии и продолжительностью ишемических изменений ЭКГ. Кроме того, подтверждением данной гипотезы могут служить экспериментальные данные, полученные С. Wainwright и Р. Martorana [6], наблюдавшими при введении свиньям донора NO пирзидомина после окклюзии передней нисходящей артерии значительное уменьшение продолжительности ишемических изменений ЭКГ, а также выраженности ЖНР по сравнению с контрольной группой животных. Безусловно, более выраженная коронарная ЭД может способствовать увеличению не только длительности, но и распространенности ишемии миокарда, однако для визуализации данного влияния ЭД на выраженность ишемии требуется использование методик, более совершенных, чем стандартная ЭКГ.

Если принять во внимание выявленные различия в сосудодвигательной функции между больными ИБС с ЖНР и без них на фоне ишемии, одинаковую ТФН во время пробы с ФН, а также большую длительность ишемии в ВП, то можно высказать предположение о самостоятельной существенной роли ЭД в генезе ЖА на фоне ишемии у больных ИБС. Таким образом, встречающиеся в литературе данные об отсутствии параллелизма между тяжестью обструктивного поражения коронарного русла и выраженностью ишемических ЖНР у больных ИБС, могут объясняться влиянием ЭД, присутствующей на разных стадиях развития атеросклероза и являющейся важным независимым фактором в возникновении и усугублении ишемии миокарда, провоцирующей, в свою очередь развитие ЖА.

Взаимосвязь плазменного уровня ЭТ-1 с большинством параметров, изменения которых отличали группу больных с ЖА от группы больных без аритмий (с систолическим АД перед началом пробы с ФН, с длительностью ангинозного приступа во время пробы с ФН, отражающей продолжительность ишемии миокарда, тенденция к связи с величиной ЭЗВД плечевой артерии), а также избирательность выявления некоторых зависимостей именно в аритмической группе может являться косвенным подтверждением участия ЭТ-1, как одного из важнейших эндотелиальных агентов, в генезе

возникновения ЖНР на фоне ишемии, что согласуется с приводимыми выше данными экспериментальных исследований.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, могут указывать на самостоятельную роль сосудодвигательной ЭД в происхождении ЖНР во время ишемии у больных ИБС. Механизмом влияния ЭД на возникновение ЖА может являться большая выраженность миокардиальной ишемии, обусловленная ЭД крупных и, более вероятно, мелких коронарных артерий. Более высокие цифры АД исходно и на пике ФН, большая длительность ишемических изменений ЭКГ, а также большая частота встречаемости колебаний ТФН у этих больных отчасти могут быть объяснены большей выраженностью периферической и коронарной сосудодвигательной ЭД.

Подводя итог, следует подчеркнуть необходимость продолжения изучения роли эндотелиальной функции и, в частности значения ЭТ-1, в возникновении ишемических ЖА. Перспективным направлением предстоящих клинических исследований представляется оценка антиаритмического эффекта антагонистов эндотелиновых рецепторов у больных ИБС.

## ВЫВОДЫ

1. У больных ИБС с желудочковыми аритмиями, возникающими на фоне ишемии, по сравнению с больными без желудочковых нарушений ритма, отмечается более резкое нарушение сосудодвигательной функции эндотелия, что проявляется малой степенью вазодилатации и высокой частотой вазоконстрикторных реакций плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией плечевой артерии.

2. Больными ИБС с желудочковыми нарушениями ритма, возникающими во время ишемии, свойственны более высокие уровни систолического и диастолического артериального давления, большая продолжительность ишемии миокарда в восстановительном периоде пробы с физической нагрузкой, а также большая частота встречаемости колебаний толерантности к физической нагрузке по сравнению с больными ИБС без аритмий.

## Литература

1. Гельгер Б.И., Савченко С.В., Котельников В.Н., Плотнокова И.В. Комплексная оценка вазомоторной функции сосудистого эндотелия у больных с артериальной гипертензией // Кардиология. – 2004. – Т. 44, №4. – С. 24 – 28.
2. Демченко Е.А., Вахрамеева Н.В., Бутомо М.И. и др. Выявление эндотелиальной дисфункции у больных стенокардией напряжения: сравнение теста с физической нагрузкой и пробы с реактивной гиперемией // Вестник аритмологии. – 2005. – Том 41. – С. 33 – 38.
3. Филиппов А. Е., Ханджан А. М., Солонухин К. А. и др. Дисфункция эндотелия и факторы риска при ишемической болезни сердца // Клиническая медицина. – 2006. – Т. 84, № 2. – С. 28 – 32.
4. Anderson T.J., Meredith I.T., Yeung A.C. et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. – N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 332, № 8. – P. 488 – 493.
5. Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D. et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations // J. Am. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 26, № 5. – P. 1235 – 1241.

6. Becker R., Merkely B., Bauer A. et al. Ventricular arrhythmias induced by endothelin-1 or by acute ischemia: a comparative analysis using three-dimensional mapping // *Cardiovasc. Res.* – 2000. – Vol. 45, № 2. – P. 310 – 320.
7. Boulanger C., Luscher T. F. Release of endothelin from the porcine aorta: inhibition by endothelium-derived nitric oxide // *J. Clin. Invest.* – 1990/ – Vol. 85, № 2. – P. 587 – 590.
8. Calvert A., Lown B., Gorlin R. Ventricular premature beats and anatomically defined coronary heart disease // *Am. J. Cardiol.* – 1977. – Vol. 39, № 5. – P. 627 – 634.
9. Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340, № 8828. – P. 1111 – 1115.
10. Chilian W.M. Coronary microcirculation in health and disease: Summary of an NHLBI workshop // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95, № 2. – P. 522 – 528.
11. Chiu J.H., Abdelhadi R.H., Chung M.K. et al. Effect of statin therapy on risk of ventricular arrhythmia among patients with coronary artery disease and an implantable cardioverter-defibrillator // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95, № 4 – P. 490 – 491.
12. Cooke J.P., Rossitch E.Jr., Andon N.A. et al. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator // *J. Clin. Invest.* – 1991. – Vol. 88, № 5. – P. 1663 – 1671.
13. De Nucci G., Thomas R., D'Orleans-Juste P. et al. Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1988. – Vol. 85, № 24. – P. 9797 – 9800.
14. De Sutter J., Tavernier R., De Buyzere M. et al. Lipid lowering drugs and recurrences of life-threatening ventricular arrhythmias in high-risk patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36, № 3. – P. 766 – 772.
15. Demougeot C., Prigent-Tessier A., Marie C., Berthelot A. Arginase inhibition reduces endothelial dysfunction and blood pressure rising in spontaneously hypertensive rats // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23, № 5. – P. 971 – 978.
16. Egashira K., Hirooka Y., Kai H et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia // *Circulation.* – 2004. – Vol. 89, № 6. – P. 2519 – 2524.
17. Elhendy A., Chandrasekaran K., Gersh B.J. et al. Functional and prognostic significance of exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with suspected coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 90, № 2. – P. 95 – 100.
18. Etsuda H., Takase B., Uehata A. et al. Morning attenuating of endothelium-dependent, flow-mediated dilation in healthy young men: possible connection to morning peak of cardiac events? // *Clin. Cardiol.* – 1999. – Vol. 22, № 6. – P. 417 – 421.
19. Filep J. G. Endogenous endothelin modulates blood pressure, plasma volume, and albumin escape after systemic nitric oxide blockade // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 30, №1 (Pt 1). – P. 22–28.
20. Garjani A., Winewright C.L., Zeitlin I.J. et al. Effects of endothelin-1 and the ETA-receptor antagonist, BQ123, on ischemic arrhythmias in anesthetized rats // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 25, № 4. – P. 634 – 642.
21. Ghiadoni L., Magagna A., Versari D. et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 41, № 6. – P. 1281 – 1286.
22. Gokce N., Holbrook M., Duffy S.J. et al. Effects of race and hypertension on flow-mediated and nitroglycerin-mediated dilation of the brachial artery // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 38, № 6. – P. 1349 – 1354.
23. Halcox J.P., Nour K.R.A., Zalos G., Quyyumi A.A. Coronary vasodilation and improvement in endothelial dysfunction with endothelin ETA receptor blockade // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 89, № 11. – P. 969 – 976.
24. Hasdai D., Gibbons R.J., Holmes D.R. Jr. et al. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96, № 10. – P. 3390 – 3395.
25. Hassanabad Z.F., Furman B.L., Parratt J.R., Aughey E. Coronary endothelial dysfunction increases the severity of ischaemia-induced ventricular arrhythmias in rat isolated perfused hearts // *Basic Res. Cardiol.* – 1998. – Vol. 93, № 4, – P. 241 – 249.
26. Ikeda U., Yamamoto K., Maeda Y. et al. Endothelin-1 inhibits nitric oxide synthesis in vascular smooth muscle cells // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 29, №1, Part 1. – P. 65 – 69.
27. ambrik Z., Venneri L., Varga A. et al. Peripheral vascular endothelial function testing for the diagnosis of coronary artery disease // *Am. Heart J.* – 2004. – Vol. 148 № 4. – P. 684 – 689.
28. Kawano H., Motoyama T., Yasue H. et al. Endothelial function fluctuates with diurnal variation in the frequency of ischemic episodes in patients with variant angina // *J. AM. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40, № 2. – P. 266 – 270.
29. Kis A., Vegh A., Papp J., Parratt J. Pacing-induced delayed protection against arrhythmias is attenuated by aminoguanidine, an inhibitor of nitric oxide synthase // *Br. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 127, № 7. – P. 1545 – 1550.
30. Kohno M., Yasunari K., Murakawa K. et al. Plasma immunoreactive endothelin in essential hypertension // *Am. J. Med.* – 1990. – Vol. 88, № 6. – P. 614 – 618.
31. Leung W.H., Lau C.P., Wong C.K. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemic patients // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341, № 8859. – P. 1496 – 1500.
32. Lin L., Yuan W.J., Chu X.L. et al. Preventive effect of endothelin-1 mRNA antisense oligonucleotide on acute myocardial ischemic arrhythmia in rats // *Sheng Li Xue Bao.* – 1999. – Vol. 51, № 5. – P. 533 – 540.
33. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels // *N. Eng. J. Med.* – 1998. – Vol. 339, №19. – P. 1349 – 1357.
34. Masci P.G., Laclustra M., Lara J.G., Kaski J.C. Brachial artery flow-mediated dilation and myocardial perfusion in patients with cardiac syndrome X // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95, № 12. – P. 1478 – 1480.
35. Mitchell L.B., Powell J.L., Gillis A. M. et al.; AVID Investigators. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42, № 1. – P. 81 – 87.
36. Myerburg R.J., Kessler K. M., Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk // *Circulation.* – 1992. – Vol. 85, № 1 (Suppl.). – P. 2I – 10I.
37. Noll G., Tschudi M., Nava E., Luscher T.F. Endothelium and high blood pressure // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* – 1997. – Vol. 17, № 5. – P. 273 – 279.
38. O'Driscoll G., Green D., Taylor R.R. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. – *Circulation.* – 1997. – Vol. 95, № 5. – P. 1126 – 1131.
39. Palinkas A., Toth E., Amyot R. et al. The value of ECG and echocardiography during stress testing for identifying systemic endothelial dysfunction and epicardial artery stenosis // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23, № 20. – P. 1587 – 1595.
40. Quyyumi A. A., Dakak N., Andrews N.P. et al. Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 95, № 4. – P. 1747 – 1755.
41. Reddy K.G., Nair R. N., Sheehan H.M., Hodgson J. M. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the

- absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol. 23, № 4. – P. 833 – 843.
42. Salvati P., Chierchia S., Dho L. et al. Proarrhythmic activity of intracoronary endothelin in dogs: relation to the site of administration and to changes in regional flow // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 17, № 6, P. 1007 – 1014.
43. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial for cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344, № 8934. – P. 1383 – 1389.
44. Schächinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101, № 16. – P. 1899 – 1906.
45. Schindler T.H., Nitzsche E., Magosaki N. et al. Regional myocardial perfusion defects during exercise, as assessed by three dimensional integration of morphology and function, in relation to abnormal endothelium dependent vasoreactivity of the coronary microcirculation // *Heart.* – 2003. – Vol. 89, № 5. – P. 517 – 526.
46. Schweikert R.A., Pashkow F.J., Snader C. E. et al. Association of exercise-induced ventricular ectopic activity with thallium myocardial perfusion and angiographic coronary artery disease in stable, low-risk populations // *Am. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 83, № 4. – P. 530 – 534.
47. Sideris D.A., Kontoyannis D.A., Michalis L. et al. Acute changes in blood pressure as a cause of cardiac arrhythmias // *Eur Heart J.* – 1987. – Vol. 8, № 1. – P. 45 – 52.
48. Spieker L.E., Noll G., Ruschitzka F. T. et al. Working under pressure: the vascular endothelium in arterial hypertension // *J. Hum. Hypertens.* – 2000. – Vol. 14, № 10-11. – P. 617 – 630.
49. Stewart K.J., Sung J., Silber H.A. et al. Exaggerated exercise blood pressure is related to impaired endothelial vasodilator function // *Am. J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 17, № 4. – P. 314 – 320.
50. Szabo T., Geller L., Merkely B. et al. Investigating the dual nature of endothelin-1: ischemia or direct arrhythmogenic effect? // *Life Sci.* – 2000. – Vol. 66, № 26. – P. 2527 – 2541.
51. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Endothelial dysfunction in hypertension // *J. Nephrol.* – 2000. – Vol. 13, № 3. – P. 205 – 210.
52. Taddei S., Virdis A., Mattei P. et al. Defective L-arginine nitric oxide in offspring of essential hypertensive patients // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94, № 6. – P. 1298 – 1303.
53. Takase B., Hamabe A., Satomura K. et al. Comparable prognostic value of vasodilator response to acetylcholine in brachial and coronary arteries for predicting long-term cardiovascular events in suspected coronary artery disease // *Circ. J.* – 2006. – Vol. 70, № 1. – P. 49 – 56.
54. Tzemos N., Lim P. O., MacDonald T. M. Is exercise blood pressure a marker of vascular endothelial function? // *Q. J. Med.* – 2002. – Vol. 95, № 7. – P. 423 – 429.
55. Vogel R. A. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review // *Clin. Cardiol.* – 1997. – Vol. 20, № 5. – P. 426 – 432.
56. Wagner O.F., Christ G., Wojta J. et al. Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells // *J. Biol. Chem.* – 1992. – Vol. 267, № 23. – P. 16066 – 16068.
57. Wainwright C.L., Martorana P.A. Pirsidomine, a novel nitric oxide donor, suppressed ischemic arrhythmias in anesthetized pigs // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 22, Suppl 7. – P. S44 – S50.
58. Ward N. C., Croft K. D., Hodgson J. et al. Brachial artery vasomotor function is inversely associated with 24-h ambulatory blood pressure // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22, № 5. – P. 967 – 972.
59. Xu H., Lin L., Yuan W.J. Antiarrhythmic effect of endothelin-A receptor antagonist on acute ischemic arrhythmia in isolated rat heart // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2003. – Vol. 24, № 1. – P. 37 – 44.
60. Zeiher A.M., Drexler H., Saurbier B., Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans. Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 92, № 2. – P. 652 – 662.
61. Zeiher A.M., Schachinger V., Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary artery vasodilator function // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92, № 5. – P. 1094 – 1100.