

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА ПЕРСИСТУВАЛЬНУ ФОРМУ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

І. М. Фуштей, д-р мед. наук, професор;

Б. М. Голдовський, канд. мед. наук, доцент;

Є. В. Сідь, асистент;

О. В. Соловійов, аспірант,

*ДЗ "Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України",
м. Запоріжжя*

Найбільш поширеною аритмією серця є фібриляція передсердь, вона пов'язана із збільшенням ризику інсульту і підвищенням смертності. Дослідження останніх років переконливо доводять самостійну роль ендотелію у розвитку серцево-судинних захворювань. Ендотеліальна дисфункція є самостійною детермінантою фібриляції передсердь. Загально визнаними маркерами ендотеліальної дисфункції є фактор Віллебранда і ендотелін-1. При обстеженні хворих із фібриляцією передсердь виявляється значне підвищення фактора Віллебранда, а швидке підвищення концентрації ендотеліну-1 може спричинити порушення ритму серця. Таким чином, на сьогоднішній день оцінка і корекція ендотеліальної дисфункції є новими і найбільш перспективними напрямками в розвитку кардіології і, зокрема, вивчення патогенезу фібриляції передсердь.

***Ключові слова:** фібриляція передсердь, дисфункція ендотелію, біомаркер, фактор Віллебранда, ендотелін.*

Фібриляція передсердь (ФП), найбільш поширена аритмія, що спричиняє значну захворюваність і смертність. Частота аритмії стрімко зростає зі старінням населення планети [1]. На цей час ФП визнається як гетерогенна нозологія з різними механізмами, тригерами, субстратами виникнення і підтримки даної аритмії, що вимагає різних підходів до додаткових методів діагностики, профілактики та лікування [2].

За наявності у хворого фібриляції передсердь збільшується ризик інсульту в 5 разів та смертності приблизно у 2 рази, ніж у людей із синусовим ритмом. Фібриляція передсердь виявляється у 50 % хворих, які перенесли операції на мітральному клапані і у 5–50 % пацієнтів із гіпертонічною хворобою [3]. Емболії у велике коло кровообігу при ФП відбуваються приблизно у 4–6 % пацієнтів щорічно [4]. Структурні зміни, такі, як гіпертрофія міоцитів, дилатація порожнин серця і інтерстиціальний фіброз, роблять свій внесок у розвиток і прогресування ФП.

До цього часу діагностика і лікування ФП залишаються серйозними і невирішеними проблемами, що підштовхує лікарів-практиків і дослідників на пошуки нових рішень у тактиці ведення пацієнтів із цим захворюванням. Незважаючи на величезний прогрес у розумінні багатьох електрофізіологічних механізмів формування та підтримки даної аритмії, на цей час не існує універсального методу лікування ФП [5]. Наскільки буде успішною терапія ФП, залежить від захворювання, що лежить в основі цієї аритмії [6]. Становить інтерес взаємозв'язок ФП з ендотеліальною дисфункцією як однією з детермінант виникнення цієї аритмії.

За останні роки в кардіологічній практиці виявлений взаємозв'язок функціонального стану ендотелію з низкою патологічних процесів як відносно розвитку захворювання від субклінічних проявів до маніфестування картини, так і перебігу та прогнозу захворювання [7].

Дослідження останніх років переконливо доводять важливу і самостійну роль ендотелію у розвитку серцево-судинних захворювань [8].

На цей час ендотеліальну дисфункцію розглядають як одну з центральних ланок патогенезу серцево-судинних захворювань [9]. У світлі сучасних патофізіологічних теорій ендотеліальні клітини є автономним серцево-судинним ендокринним органом, що виконує низку найважливіших функцій. Ендотелій бере участь у вивільненні вазоактивних речовин і дезагрегантів, у фібринолізі та регулюванні імунних реакцій. Клітини ендотелію мають власну ферментативну активність, впливають на гладком'язові клітини, регулюють їх зростання і захищають від дії вазоконстрикторів [10].

Усе більше застосовуються біомаркери в кардіологічній практиці, йде пошук нових, вивчається їх діагностична цінність. Практичний інтерес становлять біомаркери дисфункції ендотелію, оскільки серед інших серцево-судинних захворювань вона має місце і при фібриляції передсердь.

Біомаркер – це показник, який може бути об'єктивно вимірний і оцінений як індикатор фізіологічного чи патологічного процесу або фармакологічної відповіді на застосувану терапію.

Загальноновизнаним маркером ендотеліальної дисфункції є фактор Віллебранда (ФВ), який уперше був використаний В. Voneu et al. [11], автори відзначали підвищення концентрації ФВ у хворих з ішемічними ураженнями кінцівок або сепсисом, ступінь вираженості якого відповідав тяжкості клінічної ситуації [12].

Фактор Віллебранда – складний мультимерний адгезивний глікопротеїн, що синтезується ендотеліальними клітинами і мегакаріоцитами та циркулює в плазмі крові з середнім періодом напіврозпаду близько 18 год. [13]. Синтез ФВ здійснюється з деяким «надлишком», який не бере участі у виконанні фізіологічних функцій. Молекули ФВ накопичуються у внутрішньоклітинній органелі ендотеліальних клітин – тільцях Weibel-Palade, де ФВ піддається посттрансляційній модифікації, мультимеризації і звідти, за необхідності, може бути швидко мобілізований [14].

ФВ виконує в організмі людини декілька функцій. По-перше, він є білком-носієм для прокоагулянта фактора VIII, забезпечуючи його стабільність у крові і необхідну концентрацію в місцях пошкодження та формування тромбів. По-друге, найбільш істотно його посередницька функція в судинно-тромбоцитарній взаємодії на етапах адгезії, розпластуванні і агрегації тромбоцитів [15]. У цих реакціях ФВ виконує роль своєрідного моста між субендотеліальними структурами пошкодженої судинної стінки і тромбоцитами, а також між окремими тромбоцитами.

При обстеженні хворих із фібриляцією передсердь було виявлено значне підвищення рівня ФВ, яке не змінювалося при призначенні ацетилсаліцилової кислоти і варфарину [16]. Подібне підвищення рівня ФВ у крові описане К. Yamamoto et al. [17] при обстеженні хворих із мітральним стенозом (як правило, з фібриляцією передсердь). Хоча точний механізм підвищення рівня ФВ при фібриляції передсердь не з'ясований, розлади внутрішньосерцевої гемодинаміки можуть бути причиною порушень у судинній мережі, внаслідок чого можливий розвиток ендотеліальної дисфункції.

Існують експериментальні докази того, що рівень ФВ може підвищуватися під дією цитокінів, таких, як інтерлейкін-1 і фактор некрозу пухлини, що синтезуються моноцитами і макрофагами [18].

На даний час чітко встановлено підвищення ФВ при багатьох серцево-судинних розладах [19].

Серед біохімічних маркерів, візуалізуючих методів і функціональних проб, спрямованих на виявлення дисфункції ендотелію, цікавим є ендотелін-1.

Ендотеліни (ЕТ) – група вазоактивних пептидів широкого спектра дії, є одними з найважливіших регуляторів функціонального стану ендотелію, морфологічно пов'язаних із кров'ю, з одного боку, і з м'язовою стінкою судин – з іншого. Їх вазоконстрикторні ефекти супроводжуються змінами системної і регіонарної гемодинаміки.

Найвідоміший з ендотелінів – ендотелін-1 – нині розглядають як маркер і предиктор тяжкості ішемічної хвороби серця (зокрема, гострого інфаркту міокарда), порушень ритму серця, артеріальної гіпертензії, атеросклеротичного пошкодження судин. Вважають, що він також причетний і до несерцевої патології, такої, як післяпологові судинні ускладнення, ураження нирок, ішемічне пошкодження мозку, цукровий діабет і т. ін. [20].

Стресові фактори, такі, як артеріальну гіпертензію, мітральний порок, ІХС, що призводять до ремоделювання передсердь та сприяють розвитку ФП, об'єднує ендотелін-1 [21]. ЕТ-1 виробляється за допомогою різних стимулів, включаючи гіпоксію, сприяє проліферації фібробластів і позаклітинного матриксу [22].

Вивчення ендотеліну почалося після публікації в 1985 р. [23] даних про коронарну констрикцію, яка була обумовлена синтезом ендотелію, невідомого на той момент фактора.

У 1986 р. встановили, що цей фактор відноситься до пептидів, а в 1988 р. [24] з культури ендотеліоцитів аорти свині був виділений 21-амінокислотний пептид, пізніше названий ендотелін-1. Завдяки інтенсивним дослідженням, уже в 1989 році були відкриті ізоформи ендотеліну-1: ендотелін-2 та -3 [25]. Пізніше вони були добре вивчені, ці ізоформи відрізняються одна від одної варіаціями в амінокислотній послідовності.

Ендотелін-1 здебільшого утворюється в ендотеліальних клітинах, але на відміну від інших ендотелінів може синтезуватися в гладком'язових клітинах судин, нейронах, ендометрії, гепатоцитах, мезангіоцитах, ендотеліоцитах молочних залоз [26]. Ізоформи ендотеліну-1 секретуються ендотеліальними клітинами різної локалізації. Так, ендотелін-2 виявляють у нирках, кишечнику, міокарді, плаценті, матці; ізоформа ендотеліну-3 виявлена в головному мозку, легенях, нирках [27].

ЕТ-1 проводиться як пропептид і за допомогою ендотелін-1-ферменту переводиться в активну форму [21]. Викид ЕТ-1 відбувається у відповідь на різні подразники, у тому числі гіпоксію [22], розтягнення і тиск.

У нормі концентрація ендотеліну-1 у плазмі крові людини становить 0,1–1 ммоль/мл або не виявляється зовсім. Період напіврозпаду ендотеліну-1 у плазмі крові становить 4–7 хв, 80–90 % його інактивується вже під час першого проходження через судини легенів [28].

Існує 2 рецептори пептиду – ЕТ_А і ЕТ_В. Рецептори ЕТ_А знаходяться в гладком'язовій тканині, зв'язування з ними ендотеліну призводить до звуження судин і затримки Na⁺, що підвищує кров'яний тиск. Рецептори ЕТ_В знаходяться на клітинах ендотелію, при зв'язуванні ендотеліну з ЕТ_В збільшуються вивільнення Na⁺ і діурез, а також це призводить до підвищення синтезу NO, що має судинорозширювальні властивості. Кінцевий ефект ендотеліну залежить від його концентрації. При низькій концентрації більше проявляється його судинорозширювальний ефект завдяки зв'язуванню з ЕТ_В-рецепторами ендотелію. Однак при більш високій концентрації він починає зв'язуватися з ЕТ_А-рецепторами гладком'язових клітин і проявляє свою основну активність, викликаючи звуження судин.

Ендотелін-1 – потужний судинозвужувальний пептид, також впливає на гладком'язові клітини серця, підвищує рівень Ca²⁺-міоцитів, що сприяє їх гіпертрофії та інтерстиціальному фіброзу [29].

Внутрішньовенне введення ET-1 здоровим особам підвищує діастолічний, але не систолічний артеріальний тиск, і це пов'язано з порушенням функції нирок [30].

Швидке підвищення вмісту ендотеліну-1 у коронарному руслі може стати причиною порушення ритму серця. Так, в експерименті (модель ізольоване серце за Лангендорфом) введення великих доз ендогенного ендотеліну-1 призводить до розвитку вентрикулярної аритмії [31].

У своєму дослідженні Kiss O. et al. вивчали електрофізіологічні та гемодинамічні ефекти внутрішньокоронарного і внутрішньовенного введення ендотеліну-1 і прийшли до висновку, що внутрішньокоронарне введення збільшує середній артеріальний тиск і спричиняє фібриляцію шлуночків [32].

Shindo T. et al. показали у своєму дослідженні, що при введенні мишам ET-1 відбуваються зміни в нирках, які призводять до Na^+ -індукованої гіпертензії. Ці патологічні зміни супроводжувалися зменшенням кліренсу креатиніну, підвищеним виділенням білка і Na^+ із сечею. Очевидно, що хронічне перевиробництво ET-1 не може відразу викликати гіпертонію, але запускає тригери, які спричиняють зміни у нирках, що призводить до схильності до Na^+ -індукованої гіпертензії [33].

У праці Yang L. L. et al. було показано, що запалення, індуковане ET-1, у мишей призводило до фіброзу і дилатаційної кардіоміопатії, та швидкого погіршення серцевої діяльності і супроводжувалося смертю [34].

Helset E. et al. у своєму дослідженні вводили внутрішньовенно ET-1 щурам, що викликало запальні реакції в легенях. ET-1 модулював адгезію лейкоцитів до ендотеліальних клітин. В ізольованих легенях щурів ET-1 спричиняє різке збільшення тиску в легеневій артерії. Вченими був зроблений висновок, що ET-1 відіграє важливу роль у регулюванні взаємодії лейкоцит-ендотеліальних клітин у системі кровообігу [35].

У дослідженнях Kurihara Y. et al. введення самкам мишей ET-1 призводило до загибелі ембріонів на ранній стадії внаслідок аномалії розвитку серця і вади розвитку аорти та шлуночкової перетинки. Ці дослідження дозволяють припустити, що ET-1 має вирішальне значення для розвитку серця, і що збільшення ET-1 сприяє ремоделюванню судин, і особливо міокарда [36].

Стимулювання ET-рецепторів спричиняє зростання фібробластів, розширення судин, індукує апоптоз [37, 38]. Brundel et al, узявши зразки тканин із правого передсердя у пацієнтів з і без ФП, показали, що рівень ET-1 значно збільшений у пацієнтів із ФП за наявності захворювання клапанів [39]. Білок, що інгібує рецептори ET_A та ET_B , був знижений до 47 % у пацієнтів із пароксизмальною і персистувальною ФП незалежно від базової хвороби серця. Ці зміни ET-1 можуть викликати підвищення внутрішньоклітинного кальцію і, таким чином, сприяти електричному ремоделюванню, скоротливій дисфункції та інтерстиціальному фіброзу в передсердях. За наявності серцевої недостатності у пацієнтів із ФП більш високий рівень ендотеліну порівняно з тими, хто має синусовий ритм [40, 41].

Фібриляція передсердь часто починається у результаті зіткнення нормальної електричної активності з ектопічним вогнищем, що знаходиться в передсерді. Ектопічна активність найбільш часто запускається від спонтанного ритму діяльності легеневих вен і виходить на ліве передсердя [42]. Зниження пароксизмів порушення ритму після катетерної абляції дає переконливі докази безпосередньої участі легеневих вен у розвитку і підтримці ФП [43]. У пацієнтів із персистувальною формою фібриляції передсердь рівень ET-1 у плазмі

може бути незалежним предиктором рецидивів порушення серцевого ритму після ізоляції легеневих вен [44].

Деякі дослідження показують, що порушення обміну Ca^{2+} є важливим фактором аритмогенного субстрату і можливим механізмом, що лежить в основі ектопічного вогнища. Деполяризація мембрани під час потенціалу дії призводить до активації L-типу Ca^{2+} -каналів. Це збільшення Ca^{2+} є важливим чинником і призводить до порушення у міоцитах [45, 46, 47]. Під час автофокусування глибокі зміни в Ca^{2+} -каналах відбуваються у передсердях. Підвищення Ca^{2+} запускає аритмогенний каскад і може призвести до спонтанної активності міоцитів та ініціювати ФП [48].

Цікаво, що проаритмогенна дія ET-1 зменшується при введенні верапамілу, який демонструє взаємодію між ET-1 і L-типом Ca^{2+} -каналів [49]. Таким чином, ET-1-залежні ефекти на внутрішньоклітинний Ca^{2+} під час автофокусування при існуючих серцевих захворюваннях можуть спричиняти морфологічні зміни в тканинах, що підвищує ймовірність виникнення ФП [50]. Разом ці дані свідчать про те, що ET-1 має потенційно важливу роль як модулятор ектопічного вогнища.

За даними М. І. Лутая [51], порушення ендотеліязалежної вазодилатації, дані манжеткової проби і рівень ET-1 у крові прямо залежать від ступеня ураження коронарного русла і від тяжкості клінічного стану хворих на ІХС. Підвищення рівня ET-1 майже у 2 рази перевищувало контрольні цифри як у хворих зі стабільною ($p < 0,05$), так і з нестабільною стенокардією ($p < 0,01$).

Таким чином, на сьогоднішній день оцінка і корекція ендотеліальної дисфункції є новими і найбільш перспективними напрямками в розвитку кардіології. Забезпечення нормального функціонування серцево-судинної системи уповільнює прогресування тяжких захворювань.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

*И. М. Фуштей, Б. М. Голдовский, Е. В. Сидь, А. В. Соловьёв,
ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»,
г. Запорожье*

Наиболее распространенной аритмией сердца является фибрилляция предсердий, она связана с увеличением риска инсульта и повышением смертности. Исследования последних лет убедительно доказывают самостоятельную роль эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Эндотелиальная дисфункция является самостоятельной детерминантой фибрилляции предсердий. Общепризнанными маркерами эндотелиальной дисфункции являются фактор Виллебранда и эндотелин-1. При обследовании больных с фибрилляцией предсердий выявляется значительное повышение фактора Виллебранда, а быстрое повышение концентрации эндотелина-1 может вызывать нарушение ритма сердца. Таким образом, на сегодняшний день оценка и коррекция эндотелиальной дисфункции являются новыми и наиболее перспективными направлениями в развитии кардиологии и, в частности, изучении патогенеза фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: *фибрилляция предсердий, дисфункция эндотелия, биомаркер, фактор Виллебранда, эндотелин.*

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION

*I. M. Fushchey, B. M. Goldovskiy, E. V. Sid', O. V. Soloviov,
State Institute «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of
Health of Ukraine», Zaporizhzhia*

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia, it is associated with an increased risk of stroke and increased mortality. Studies in recent years have convincingly demonstrate an independent role of the endothelium in the development of cardiovascular diseases. Endothelial dysfunction is an independent determinant of atrial fibrillation. Recognized markers of endothelial dysfunction is the von Willebrand factor and endothelin-1. In a study of patients with atrial fibrillation is detected a significant increase of von Willebrand factor, and the rapid increase in the concentration of endothelin-1 can cause cardiac arrhythmias. Thus to date

evaluation and correction of endothelial dysfunction is the newest and most promising direction in the development of cardiology and in particular the study of the pathogenesis of atrial fibrillation.

Key words: atrial fibrillation, endothelial dysfunction, biomarker, von Willebrand factor, endothelin.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Medi C. Clinical Update: Atrial fibrillation / C. Medi, G. J. Hankey, S. B. Freedman // *MJA.* – 2007. – Vol. 186, № 4. – P. 197–202.
2. Кушаковский М. С. Аритмии сердца. Нарушение сердечного ритма и проводимости / М. С. Кушаковский. – СПб. : Фолиант, 2004. – 672 с.
3. Haft J. I. Echocardiographic and clinical risk factors for atrial fibrillation in hypertensive patients with ischemic stroke / J. I. Haft, L. E. Teichholz // *Am. J. Cardiol.* – 2008. Nov. 15. – Vol. 102 (10). – P. 1348–51.
4. Benjamin E. J. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study / E. J. Benjamin, P. A. Wolf, R. B. D'Agostino et al. // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 946–952.
5. Романова Е. Е. Влияние блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на течение фибрилляции предсердий / Е. Е. Романова, А. А. Кириченко // *Фарматека.* – 2009. – № 11. – С. 18–21.
6. Романова Л. Н. Аритмии: диагностика и лечение / Л. Н. Романова // *Лечащий врач.* – 2003. – № 6. – С. 71–74.
7. Feletou M. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder / M. Feletou, P. M. Vanhoutte // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 291. – P. 985–1002.
8. Коркушко О. В. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневская // *Кровообіг та гемостаз.* – 2003. – № 2. – С. 4–15.
9. Бувальцев В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В. И. Бувальцев // *Международный мед. журнал.* – 2001 – № 3. – С. 9–14.
10. Jean-Baptiste Michel. NO (Nitric oxide) and cardiovascular Homeostasis / Michel Jean-Baptiste // *Menarini International Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Paris.* – 1999. – P. 221–226.
11. Boneu B. Bierme R. Factor VIII complex and endothelial damage / B. Boneu, M. Abbal, J. Plante et al. // *Lancet.* – 1975. – Vol. 30. – P. 325–333.
12. Reldy M. A. Injury induces increase of von Willebrand factor in rat endothelial cells / M. A. Reldy // *Amer. J. Pathology.* – 1989. – Vol. 134, № 4. – P. 857–864.
13. Over J. Survival of 125-iodine labeled factor VIII in normals and patients with classical haemophilia. Observations on the heterogeneity of human factor VIII / J. Over, J. J. Sixma, M. H. Doucet de Bruine et al. // *J. Clin. Invest.* – 1978. – Vol. 62. – P. 223–234.
14. Verweij C. L. Biosynthesis of human von Willebrand factor / C. L. Verweij // *Haemostasis.* – 1988. – Vol. 18, № 4–6. – P. 224–245.
15. Ruggeri Z. M. Von Willebrand factor / Z. M. Ruggeri, J. Ware // *FASEB J.* – 1993, Feb. 1. – Vol. 7(2). – P. 308–16.
16. Lip G. Y. H. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: Effects of warfarin therapy / G. Y. H. Lip, G. D. O. Lowe, A. Rumley, F. G. Dunn // *Brit. Heart. J.* – 1995. – Vol. 73. – P. 527–533.
17. Coagulation activity is increased in the left atrium of patients with mitral stenosis / Yamamoto K., Ikeda U., Seine Y. et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 25. – P. 107–112.
18. Pober J. S. Cytokine mediated activation of vascular endothelium / J. S. Pober // *Amer. J. Pathology.* – 1988. – Vol. 133. – P. 426–433.
19. Jansson J. H. Von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor recurrent myocardial infarction and death / J. H. Jansson, T.K. Nilsson, O. Jonsson // *Brit. Heart J.* – 1991. – Vol. 66. – P. 351–355.
20. Гозмаков О. А. Система эндотелиновых пептидов: механизмы эндovasкулярных патологий / О. А. Гозмаков // *Кардиология.* – 2000. – № 1. – С. 32–39.
21. Russell F. D. The human heart endothelin system: ET-1 synthesis, storage, release and effect / F. D. Russell, P. Molenaar // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2000. – Vol. 21 (9). – P. 353–9.
22. Molecular regulation of the endothelin-1 gene by hypoxia. Contributions of hypoxia-inducible factor-1, activator protein-1, GATA-2, AND p300/CBP / K. Yamashita, D. J. Discher, J. Hu, N. H. Bishopric, K. A. Webster // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276 (16). – P. 12645–53.
23. Hickey K. A. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells / K. A. Hickey, G. M. Rubanyi, R. J. Paul et al. // *Amer. J. Physiology.* – 1985. – Vol. 248. – P. 550–556.
24. Yanagisawa M. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells / M. Yanagisawa, H. Kurihara, S. Kimura et al. // *Nature.* – 1988. – Vol. 332. – P. 411–415.
25. Yanagisawa M. Molecular biology and biochemistry of the endothelins / M. Yanagisawa, T. Masaki // *Trend. Pharmacol. Sci.* – 1989. – Vol. 10. – P. 374–378.
26. Мордовин В. Ф. Динамика показателей эндотелийзависимой вазодилатации и гипотензивная эффективность эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией / В. Ф. Мордовин, Т. М. Рипп, С. Е. Соколов и др. // *Кардиология.* – 2001. – № 6. – С. 31–33.

27. Гозмаков О. А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / О. А. Гозмаков // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 50–58.
28. Correlations between clinical presentation, brain natriuretic peptide, big endothelin-1, tumor necrosis factor- α and cardiac troponins in heart failure patients / G. M. Boffa, M. Zaninotto, E. Bacchiaga et al. // Ital. Heart J. – 2005. – Vol. 6. – P. 125–132.
29. Van Wagoner D. R. Molecular basis of atrial fibrillation: a dream or a reality? / D. R. Van Wagoner // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 14 (6). – P. 667–669.
30. Sorensen S. S. Systemic and renal effect of intravenous infusion of endothelin-1 in healthy human volunteers / S. S. Sorensen, J. K. Madsen, E. B. Pedersen // Am. J. Physiol. – 1994; 266 (3 Pt. 2): F 411–418.
31. Lüscher Thomas F. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs / Thomas F. Lüscher, Matthias Barton // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 2434–2440.
32. Kiss O. Intracoronary endothelin-1 infusion combined with systemic isoproterenol treatment: antagonistic arrhythmogenic effects / O. Kiss, E. Zima, P. Soos, V. Kekesi, A. Juhász-Nagy, B. Merkely // Life Sci. – 2004. – Vol. 75 (5). – P. 537–548.
33. Shindo T. Renal damage and salt-dependent hypertension in aged transgenic mice overexpressing endothelin-1 / T. Shindo, H. Kurihara, K. Maemura, et al. // J. Mol. Med. – 2002. – Vol. 80 (2). – P. 105–116.
34. Yang L. L. Conditional cardiac overexpression of endothelin-1 induces inflammation and dilated cardiomyopathy in mice / L. L. Yang, R. Gros, M. G. Kabir, A. Sadi, A. I. Gotlieb, M. Husain, D. J. Stewart // Circulation. – 2004. – Vol. 109 (2). – P. 255–261.
35. Helset E. Endothelin-1 causes accumulation of leukocytes in the pulmonary circulation / E. Helset, K. Ytrehus, T. Tveita et al. // Circ. Shock. – 1994. – Vol. 44. – P. 201–209.
36. Kurihara Y. Aortic arch malformations and ventricular septal defect in mice deficient in endothelin-1 / Y. Kurihara, H. Kurihara, H. Oda et al. // J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 96 (1). – P. 293–300.
37. Lüscher T. F. Molecular and cellular biology of endothelin and its receptors, parts I and II / T. F. Lüscher, B. S. Oemar, C. M. Boulanger, A. W. A. Hahn // J. Hypertens. – 1993. – Vol. 11. – P. 7–11. See also P. 121–126.
38. Schiffrin E. L. Clinical significance of endothelin in cardiovascular disease / E. L. Schiffrin, H. D. Intengan, G. Thibault, R. M. Touyz // Curr. Opin. Cardiol. – 1997. – Vol. 12. – P. 354–367.
39. Brundel B. J. J. M. Endothelin system in human persistent and paroxysmal atrial fibrillation / B. J. J. M. Brundel, I. C. Van Gelder, A. E. Tuinenburg et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2001. – Vol. 12. – P. 737–742.
40. Tuinenburg A. E. Comparison of plasma neurohormones in congestive heart failure patients with atrial fibrillation versus patients with sinus rhythm / A. E. Tuinenburg, D. J. van Veldhuisen, F. Boomsma et al. // Am. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 81. – P. 1207–1210.
41. Li C. Changes of plasma endothelin and atrial natriuretic peptide during the onset and after termination of paroxysmal supraventricular tachycardia / C. Li, R. Tian, L. Zhu et al. // Chin. Med. Sci. J. – 1995. – Vol. 10. – P. 161–164.
42. Haissaguerre M. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins / M. Haissaguerre, P. Jais, D. C. Shah et al. // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339 (10). – P. 659–666.
43. Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, et al. Pulmonary veins in the substrate for atrial fibrillation: the "venous wave" hypothesis / M. Haissaguerre, P. Sanders, M. Hocini et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43 (12). – P. 2290–2292.
44. Nakazawa Y. Endothelin-1 as a predictor of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation / Y. Nakazawa, T. Ashihara, T. Tsutomoto et al. // Heart Rhythm. – 2009. – Vol. 6 (6). – P. 725–730.
45. Inositol 1,4,5-trisphosphate supports the arrhythmogenic action of endothelin-1 on ventricular cardiac myocytes / A. Proven, H. L. Roderick, S. J. Conway et al. // J. Cell. Sci. – 2006. – Vol. 119 (Pt 16). – P. 3363–3375.
46. Bers D. M. Cardiac excitation-contraction coupling / D. M. Bers // Nature. – 2002. – Vol. 415 (6868). – P. 198–205.
47. Lipp P. Functional InsP₃ receptors that may modulate excitation-contraction coupling in the heart / P. Lipp, M. Laine, S. C. Tovey et al. // Curr. Biol. – 2000. – Vol. 10 (15). – P. 939–942.
48. Klein G. Increased open probability of single cardiac L-type calcium channels in patients with chronic atrial fibrillation. role of phosphatase 2A / G. Klein, F. Schroder, D. Vogler et al. // Cardiovasc. Res. – 2003. – Vol. 59 (1). – P. 37–45.
49. Solti F. Verapamil reduces the arrhythmogenic effect of endothelin / F. Solti, M. Toth, B. Merkely et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1998. – Vol. 31 (Suppl 1). – P. 386–387.
50. Bruneau B. G. BNP gene expression is specifically modulated by stretch and ET-1 in a new model of isolated rat atria / B. G. Bruneau, L. A. Piazza, A. J. deBold et al. // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 273. – P. 678–686.
51. Лутай М. И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М. И. Лутай // Укр. кардиол. журн. – 2004. – № 1. – С. 22–34.

Надійшла до редакції 28 вересня 2012 р.