

## **БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ В КАРДИОЛОГИИ**

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

УДК 577.152.3:616.1

### **Эндотелин – современный биомаркер сердечно-сосудистых заболеваний**

*Е. З. Голухова<sup>1\*</sup>, А. М. Алиева<sup>2</sup>, Т. Т. Какучая<sup>1</sup>, Г. Г. Аракелян<sup>1</sup>, Н. И. Булаева<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева  
(директор – академик РАН и РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва;

<sup>2</sup> Центральная клиническая больница РАН, Москва

---

Результаты многих исследований подтверждают тот факт, что одним из ключевых звеньев эндотелиальной дисфункции являются изменения в системе эндотелина (ЭТ). Активация эндотелиновой системы, маркером которой является повышение уровня эндотелина и его предшественника, наблюдается при многих сердечно-сосудистых заболеваниях. Доказано, что концентрация эндотелина-1 имеет прогностическое значение при нарушении сердечной деятельности, при инфаркте миокарда, является маркером коронарного атеросклероза и эндотелиальной дисфункции.

В 1980 г. была опубликована статья R. Furchgott и J. Zawadzki, в которой было заявлено о самостоятельной роли эндотелина в регуляции сосудистого тонуса. Авторы доказали способность артерий к изменению мышечного тонуса в ответ на действие ацетилхолина без участия центральных механизмов. Главная роль в этом отводилась эндотелиальным клеткам, которые авторы охарактеризовали как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями» [17].

Дальнейшие исследования доказали, что эндотелий представляет собой активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза большинства сердечно-сосудистых заболеваний (включая атеросклероз, ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), нарушения ритма сердца (НРС), гипертоническую болезнь, легочную гипертензию) и который участвует в воспалительных реакциях и аутоиммунных процессах [11, 16].

Регуляция сосудистого тонуса эндотелием осуществляется путем образования и высвобождения вазодилататорных и вазоконстрикторных субстанций: эндотелина, эндотелийзависимого расслабляющего фактора и простациклина. Эндотелийзависимый расслабляющий фактор и простациклин, вырабатываемый эндотелием, вызывают расслабление гладкомышечных клеток, в то время как ЭТ обладает противоположным действием [6, 22].

В 1985 г. были опубликованы данные о коронарной констрикции, обусловленной секретцией эндотелием неизвестного

---

\* E-mail: egolukhova@yahoo.com

на тот момент фактора [19]. В 1986 г. ученые установили, что данный фактор является пептидом [14], в 1988 г. M. Yanagisawa и соавт. из культуры эндотелиальных клеток аорты свиньи выделили пептид, позже названный эндотелином-1 (ЭТ-1) [44].

По химической структуре ЭТ-1 представляет собой крупный бициклический полипептид, состоящий из комбинации 21 аминокислоты. Помимо эндотелина-1 выделены и изучены две его изоформы: эндотелин-2 (ЭТ-2) и эндотелин-3 (ЭТ-3) [24]. Все изоформы ЭТ отличаются друг от друга небольшими вариациями последовательности аминокислот. Так, ЭТ-2 имеет очень близкую гомологию к ЭТ-1, отличаясь по структуре лишь по двум аминокислотным остаткам. Синтез всех трех ЭТ кодируется различными генами [24].

Эндотелины идентифицированы в различных органах и тканях. Так, ЭТ-1 в большинстве случаев образуется в эндотелиальных клетках, но в отличие от других эндотелинов также может синтезироваться в гладкомышечных клетках сосудов, астроцитах, нейронах, гепатоцитах, эндометрии, клетках Сертоли, мезангиоцитах, эндотелиоцитах молочных желез, тканевых базофилах [5].

Подобно другим пептидным гормонам, эндотелины образуются при протеолитической обработке специфического препро-эндотелина. Этот полипептид, известный под названием big-эндотелин (big-ET), состоит из 38 аминокислотных остатков. Процесс превращения big-ET в эндотелин осуществляется под действием мембранно-связанной металлопротеиназы – эндотелинпревращающего фермента. Физиологическое значение расщепления big-ET в эндотелин состоит в том, что вазоконстрикторная активность эндотелина в 140 раз выше, чем активность big-ET. Эндотелин имеет очень короткий период полураспада (около 40 с) в сравнении с периодом полураспада big-ET, продолжительность которого намного больше [35].

Регуляция биосинтеза ЭТ осуществляется сложным комплексом взаимозависимых физико-химических и нейрогуморальных факторов. Основными индукторами синтеза ЭТ-1 в организме являются гипоксия, ишемия, гемодинамическая перегрузка, изменение кислотно-щелочного равновесия, гипергликемия, гиперлипидемия, окислительный стресс [43]. Эти факторы активируют транскрипцию информационной РНК, синтез предшественников ЭТ, их превращение в ЭТ-1 и его секрецию. Активаторами продукции эндотелина также являются вазоконстрикторы, факторы роста, цитокины, тромбин, молекулы адгезии. Эти факторы активируют внутриклеточные механизмы синтеза ЭТ-1 без взаимодействия с рецепторами плазмолеммы путем непосредственного влияния на протеинкиназу С и высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулаума [7]. Ингибиторами синтеза ЭТ-1 являются оксид азота, простаглицлин, эстрогены, предсердный натрийуретический пептид [24].

Связывание ЭТ-1 со специфическими рецепторами запускает ряд реакций, ответ на которые формируется непосредственно или в сопряжении с высвобождением «вторичных» вазоактивных субстанций, цитокинов и факторов роста [14, 20]. В гладкой мускулатуре сосудов обнаружены два вида рецепторов ЭТ. Рецепторы ЭТ типа А локализованы преимущественно в гладкомышечных клетках сосудов. Данный вид рецепторов селективен к ЭТ-1, опосредует вазоконстрикцию и гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов [14]. Тип В не имеет предпочтительности по отношению к изоформам ЭТ [11, 16]. Существуют два подтипа рецепторов ЭТ типа В: В1 и В2. Рецепторы типа В1 обнаруживаются в эндотелиальных клетках сосудов, рецепторы типа В2 присутствуют в гладкой мускулатуре. Активация эндотелиальных рецепторов В-типа способствует высвобождению из эндотелия вазорелаксирующих веществ

(оксида азота, адренемедулина, предсердного натрийуретического пептида и простаглицлина) [14]. За счет рецепторов В-типа осуществляется подавление апоптоза, активация данного типа рецепторов также определяет возможность обратной регуляции процесса биосинтеза ЭТ-1 посредством подавления экспрессии эндотелинпревращающего фермента в клетках эндотелия [6]. Относительно недавно идентифицирован еще один вид рецепторов ЭТ – С, и существует предположение, что эффекты ЭТ-3 осуществляются именно через данный вид рецепторов [14].

Данные иммунохимии и электронной микроскопии конкретизировали тканевую локализацию подтипов рецепторов ЭТ. Так, по данным М. Rivera и соавт., рецепторы ЭТ типа А локализованы в гладкомышечных клетках венечных артерий, кардиомиоцитах, мозжечке, гладкомышечных клетках желудка и циркулярной пластинке мышечного слоя слепой кишки. Рецепторы ЭТ типа В присутствуют в гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах, дистальной части венечных сосудов, клетках юктагломерулярного аппарата, продольной пластинке мышечного слоя подвздошной кишки [31]. Оба типа рецепторов экспрессируются в кардиомиоцитах [14].

В экспериментальных работах показано, что ЭТ-1 вызывает системную, почечную и коронарную вазоконстрикцию, действуя за счет связывания со специфическими рецепторами гладкомышечных клеток сосудов, а также обладает митогенной активностью, что свидетельствует о его значении как пролиферативного фактора при заболеваниях, характеризующихся кроме вазоспастических реакций ремоделированием сердечно-сосудистой системы [6, 27]. Кроме непосредственного эффекта сужения артерий ЭТ-1 обладает антидиуретическим действием, усиливает периферическую и центральную симпатическую активацию, способствует действию вазоконстрикторных нейроэндо-

кринных механизмов при ХСН вследствие стимуляции продукции ренина, ангиотензина II, альдостерона и адреналина. ЭТ-1 способствует увеличению постнагрузки на миокард, сужению коронарных артерий с ишемией миокарда и кардиодепрессией; он также снижает диастолическое заполнение желудочков сердца [11, 21]. К тому же в пороговых и субпороговых концентрациях ЭТ-1 усиливает контрактильный ответ миокарда и сосудов на другие вазоконстрикторы, такие как норадреналин и серотонин [7].

Данные о концентрации ЭТ в плазме крови крайне противоречивы. Рядом авторов показано, что концентрация ЭТ-1 в крови крайне мала (не превышает 0,1–1,0 ммоль/мл) или он может совсем не определяться [13].

Наиболее высокий уровень ЭТ отмечен при мультифокальном атеросклерозе, неспецифическом аортоартериите, облитерирующем тромбангите, то есть при заболеваниях, протекающих с повреждением эндотелия [10, 14]. В ряде исследований установлено, что старение организма является одним из факторов, приводящих к дисфункции эндотелия, при этом отмечено увеличение ЭТ с возрастом [40]. Показано, что уровень ЭТ-1 и его предшественника повышается у больных гипертонической болезнью II–III стадии [2]. Концентрация ЭТ-1 в плазме крови наиболее высока у больных с артериальной гипертензией, сочетающейся с атеросклеротическим поражением артерий, а также у больных, перенесших мозговую инсульт или транзиторные ишемические атаки [26].

При острой ишемии миокарда уровень ЭТ-1 в крови значительно повышается [8]. Показано, что при неосложненном течении инфаркта миокарда (ИМ) концентрация ЭТ-1 уже в первые сутки заболевания значительно повышается и сохраняется на этом уровне до конца острого периода [3]. В подострый период концентрация ЭТ-1 несколько снижается, но по-прежнему

значительно превышает его уровень в контрольной группе. При осложненном ИМ уровень данного пептида в плазме крови постепенно повышается с первых суток острого периода без последующего снижения концентрации в подостром периоде [11].

По данным ряда исследований, у пациентов с острым ИМ содержание ЭТ-1 служит предиктором годичной летальности, более значимым, чем содержание норадреналина, натрийуретического пептида и показатели эхокардиографии (ЭхоКГ) [1].

Отмечено наличие достоверной взаимосвязи между концентрацией ЭТ-1 в плазме крови и выраженностью симптомов при стенокардии напряжения [11]. При стабильной стенокардии уровень ЭТ-1 оказался значительно выше, чем в группе контроля. В исследовании А. Н. Шелест и соавт., обследовавших 69 пациентов с ИБС, показано, что повышение содержания ЭТ-1 связано с клиническими проявлениями заболевания и возникновением ишемии миокарда [6].

Повышение уровня ЭТ-1 в плазме крови при ХСН было выявлено в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [6, 11, 14, 31, 34, 41, 42]. ХСН, являющаяся исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний, представляет собой многокомпонентный синдром, включающий как гемодинамические, так и нейрогуморальные сдвиги. Структурная перестройка и дилатация отделов сердца, уменьшение растяжимости миоцитов и подвижности стенок левого желудочка (ЛЖ), задержка натрия, воды, системная вазоконстрикция и сосудистое ремоделирование, повышающее постнагрузку на ЛЖ, нейрогуморальная активация — это звенья одной цепи, представляющей известный «замкнутый круг» патогенеза ХСН [6, 16].

В начале 90-х годов прошлого столетия S. Sakai и соавт. [33], K. Margulies и соавт. [25] в ходе своих экспериментальных исследований доказали повышение уровня

ЭТ плазмы на моделях сердечной недостаточности. В последующих работах была показана активация эндотелиновой системы у больных с тяжелой ХСН, маркером чего явилось повышение плазменного уровня ЭТ и его предшественника (big-ET) [28, 37]. При этом не было отмечено статистически достоверной связи между уровнем ЭТ-1 и big-ET с этиологией сердечной недостаточности [18]. Следует подчеркнуть, что достоверное повышение ЭТ и его предшественника у здоровых людей, пациентов с бессимптомной дисфункцией ЛЖ и начальными стадиями сердечной недостаточности выявлено не было [6]. Была показана положительная корреляция между ЭТ-1 и его предшественником с функциональным классом (ФК) ХСН. Так, по данным Т. И. Магдалиц и соавт., ХСН характеризуется прогрессирующим увеличением содержания ЭТ-1 в периферической крови, степень которого максимальна при IV ФК недостаточности кровообращения [3]. Аналогичные данные были получены и С. Wei и соавт., обследовавшими 542 пациента с ХСН различных ФК [42]. В исследовании Н. В. Корсанова и соавт. показано, что при ХСН I ФК на фоне фибрилляции предсердий содержание ЭТ-1 повышается на 47%, II ФК — на 82%, III ФК — на 165%, IV ФК — на 288% относительно нормальных значений [4].

Многими исследователями показано наличие корреляционных связей уровня ЭТ-1 и его предшественника с показателями ЭхоКГ: фракцией выброса (ФВ) левого желудочка, ударным объемом, сердечным индексом (СИ), конечными диастолическими объемами (КДО) и другими параметрами [6, 11, 34, 41]. Так, по данным L. Slatineanu и соавт., обследовавших 71 пациента с ишемической кардиомиопатией, установлено наличие отрицательной корреляционной связи уровня ЭТ-1 с ФВ и укорочением ЛЖ, его конечными диастолическими показателями [36]. С. Wei и соавт. обнаружили отрицательную кор-

реляцию уровня ЭТ-1 с ФВ ЛЖ и СИ, а также положительную корреляцию пептида с индексированным КДО ЛЖ [42]. Сходные данные были получены L. O. Thompson и соавт. при определении уровня big-ET у больных с ХСН III–IV ФК [38]. В то же время в исследовании O. Ludka и соавт., где были обследованы 99 пациентов с ХСН различных ФК, выявлена зависимость уровня big-ET от показателя кардиоторакального индекса [23].

В настоящее время доказана значимая связь между уровнем ЭТ и гемодинамическими показателями малого круга кровообращения. R. Cody и соавт. [15] при обследовании больных с сердечной недостаточностью обнаружили статистически достоверную связь уровня ЭТ с давлением в легочной артерии и легочным сосудистым сопротивлением. Аналогичные данные в последующем были обнаружены и при определении уровня big-ET. Так, по данным R. Pacher и соавт., обследовавших 53 пациента с тяжелой ХСН, существует прямая корреляционная связь уровня big-ET с давлением в правых отделах сердца и легочной артерии [28, 35].

Как уже было отмечено, плазменный уровень ЭТ-1 и его предшественника является диагностически значимым предиктором смерти при ХСН. В ряде работ показано, что ЭТ-1 является более значимым предиктором неблагоприятного прогноза при недостаточности кровообращения ишемической и неишемической этиологии, чем уровень норадреналина, натрийуретических пептидов, показатели ЭхоКГ и ФК [12, 28, 29]. При определении однолетней выживаемости у больных с тяжелой ХСН (ФВ менее 20% по данным радионуклидной вентрикулографии) была доказана независимая прогностическая значимость концентрации big-ET [6]. При использовании многофакторного регрессионного анализа большинство гемодинамических и нейрогуморальных показателей, оказывающих влияние на прогноз (в том числе давление в правом

предсердии и легочной артерии, фракция выброса ЛЖ, СИ, частота сердечных сокращений, артериальное давление, концентрация предсердного натрийуретического пептида, норадреналина, ренина, альдостерона, ежедневная потребность в диуретиках), не имели дополнительной прогностической значимости в определении выживаемости на поздних стадиях ХСН, если в модель включались ФК ХСН и концентрация big-ET. При длительном проспективном наблюдении 452 пациентов с ХСН R. Berger и соавт. установили, что наиболее сильным показателем неблагоприятного прогноза при тяжелой ХСН является big-ET, в то время как на ранних стадиях ХСН более точными показателями оказались натрийуретические пептиды [12, 30]. R. Van Beneden и соавт. при обследовании 47 пациентов с сердечной недостаточностью III–IV ФК (ФВ в среднем 20% по данным ЭхоКГ) пришли к выводу, что ЭТ-1 и big-ET являются более сильными независимыми предикторами пятилетней выживаемости, чем натрийуретические пептиды и их предшественники [39].

Таким образом, определение уровня эндотелина и его предшественника на сегодняшний день является надежным скрининговым тестом для диагностики, стратификации риска развития и прогноза ХСН [9, 32].

## Л и т е р а т у р а

1. Алмазов, В. А. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни в разном возрасте / В. А. Алмазов, О. А. Беркович, М. Ю. Ситникова и др. // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 26–29.
2. Затейников, Д. А. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / Д. А. Затейников, Л. О. Минушкина, О. Ю. Кудряшова и др. // Кардиология. – 2000. – № 6. – С. 14–17.
3. Князькова, И. И. Влияние каптоприла на изменение эндотелиальных факторов у больных с острым инфарктом миокарда / И. И. Князькова, А. И. Цыганок, С. Р. Далашаде // Укр. кардиол. журн. – 2004. – № 7. – С. 34–38.
4. Корсанов, Н. В. Эндотелиальная дисфункция, редокс-потенциал системы энергетического

- обеспечения и синтез альдостерона при хронической сердечной недостаточности с мерцательной аритмией и без нее / Н. В. Корсанов, Г. В. Сукоян, И. К. Кавалзе и др. // Рос. кардиол. журн. — 2003. — № 4. — С. 72–77.
5. *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.
  6. *Ольбинская, Л. И.* Эндотелиновая агрессия в патогенезе хронической сердечной недостаточности и подходы к ее терапевтической коррекции / Л. И. Ольбинская, Ю. И. Найманн // Тер. архив. — 2005. — № 9. — С. 88–93.
  7. *Патарая, С. А.* Биохимия и физиология семейства эндотелинов / С. А. Патарая, Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко и др. // Кардиология. — 2000. — № 40. — С. 78–85.
  8. *Суворов, А. В.* Изменение липидного профиля, пероксидазных свойств крови и уровня эндотелина-1 у больных стенокардией напряжения при лечении нифедипином GITS и фелодипином / А. В. Суворов, В. В. Горева, М. А. Суворов // Нижегородский мед. журнал. — 2002. — № 3. — С. 7–11.
  9. *Adibrecht, C.* Prognostic value of plasma midregional pro-adrenomedullin and C-terminal-proendotelin-1 in chronic heart failure out-patients / C. Adibrecht, M. Hulsmann, G. Strunk et al. // Eur. J. Heart Fail. — 2009. — Vol. 11, № 4. — P. 361–356.
  10. *Anggrahini, D. W.* Vascular endothelial cell-derived endothelin-1 mediates vascular inflammation and neointima formation following blood flow cessation / D. W. Anggrahini, N. Emoto, K. Nakayama et al. // Cardiovasc. Res. — 2009. — Vol. 82. — P. 143–151.
  11. *Barton, M.* Endothelin: 20 years from discovery to therapy / M. Barton, M. Yanagisawa // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 2008. — Vol. 86. — P. 485–498.
  12. *Berger, R.* Prognostic power of neurohumoral parameters in chronic heart failure depends on clinical stage and observation period / R. Berger, K. Strecker, M. Huelsmann et al. // J. Heart Lung Transplant. — 2003. — Vol. 22. — P. 1037–1045.
  13. *Boffa, G. M.* Correlations between clinical presentation, brain natriuretic peptide, big-endothelin, tumor necrosis factor-alpha and cardiac troponins in heart failure patients / G. M. Boffa, M. Zaninotto, E. Vacchiaga et al. // Ital. Heart J. — 2005. — Vol. 257. — P. 263–271.
  14. *Bras-Silva, C.* Myocardial effects of endothelin-1 / C. Bras-Silva, A. F. Leite-Moreira // Pev. Port. Cardiol. — 2008. — Vol. 27. — P. 925–951.
  15. *Cody, R.* Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure / R. Cody, G. Haas, P. Binkley et al. // Circulation. — 1992. — Vol. 85. — P. 504–509.
  16. *Deng, W.* Endothelin signalling regulates volume-sensitive Cl<sup>-</sup> current via NADPH oxidase and mitochondrial reactive oxygen species / W. Deng, L. Baki, C. M. Baumgarten // Cardiovasc. Res. — 2010. — Vol. 88, № 1. — P. 93–100.
  17. *Furchgott, R. F.* The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R. F. Furchgott, J. V. Zawadzki // Nature. — 1980. — Vol. 288. — P. 373–376.
  18. *Galindo-Fraga, A.* Elevation of plasmatic endothelin in patients with heart failure / A. Galindo-Fraga, O. Arrieta, L. Castillo-Martinez et al. // Arch. Med. Res. — 2003. — Vol. 34. — P. 367–372.
  19. *Hickey, K. A.* Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells / K. A. Hickey, G. M. Rubanyi, R. J. Paul et al. // Am. J. Physiol. — 1985. — Vol. 248. — P. 550–556.
  20. *Huang, Y.* Suppression of endothelin-1-induced cardiac myocyte hypertrophy by PPAR agonists: role of diacylglycerol kinase zeta / Y. Huang, H. Zhang, Z. Shao et al. // Cardiovasc. Res. — 2011. — Vol. 90, № 2. — P. 267–275.
  21. *Kubin, A.-M.* Role of reactive oxygen species in the regulation of cardiac contractility / A.-M. Kubin, R. Skoumal, P. Tavi et al. // Eur. Heart J. — 2011. — Vol. 32. — P. 962.
  22. *Livius, V. d'Uscio.* eNOS uncoupling in pulmonary hypertension / V. Livius // Cardiovasc. Res. — 2011. — Vol. 92, № 3. — P. 359–360.
  23. *Ludka, O.* The importance of determination of NT-proBNP and big endothelin in diagnosing chronic heart failure in patients on regular haemodialysis treatment / O. Ludka, J. Spinar, L. Vitovcova et al. // Vnitr. Lek. — 2007. — Vol. 53. — P. 38–45.
  24. *Luscher, T. F.* Endothelins and endothelin receptor antagonists. Therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs / T. F. Luscher, M. Barton // Circulation. — 2000. — Vol. 102. — P. 2434.
  25. *Margulies, K.* Increased endothelin in experimental heart failure / K. Margulies, F. Hildebrand, A. Lerman et al. // Circulation. — 1990. — Vol. 82. — P. 2226–2230.
  26. *Masaoka, H.* Raised plasma endothelin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage / H. Masaoka, R. Suzuki, Y. Hirata et al. // Lancet. — 1989. — Vol. 2. — P. 1402.
  27. *Morris, G. E.* Endothelin signalling in arterial smooth muscle is tightly regulated by G protein-coupled receptor kinase 2 / G. E. Morris, C. P. Nelson, N. B. Standen et al. // Cardiovasc. Res. — 2010. — Vol. 85. — P. 424–433.
  28. *Pacher, R.* Prognostic impact of big endothelin plasma concentration compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure / R. Pacher, B. Stanek, M. Hulsmann et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1996. — Vol. 27. — P. 633–641.
  29. *Pousset, F.* Prognostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure / F. Pousset, R. Isnard, P. Lechat et al. // Eur. Heart J. — 1997. — Vol. 18. — P. 254–258.
  30. *Reshia, N. S.* Potential of endothelin-1 and vasopressin antagonists for the treatment of congestive

- heart failure / N. S. Reshia, N. S. Dhalla // Heart Fail. Rev. – 2010. – Vol. 1. – P. 85–101.
31. *Rivera, M.* Plasma concentration of big-endothelin-1 and its relation with plasma NT-proBNP and ventricular function in heart failure patients / M. Rivera, R. Cortes, M. Portoles et al. // Rev. Esp. Cardiol. – 2005. – Vol. 158. – P. 241–243.
32. *Rosello-Lleti, E.* Prognostic value of big endothelin-1 prognostic value in patients with heart failure and moderately symptomatic functional class / E. Rossero-Lliti, M. Rivera, V. Miro et al. // Med. Clin. (Barc.). – 2009. – Vol. 133, № 5. – P. 173–176.
33. *Sakai, S.* Endogenous endothelin-1 participates in the maintenance of cardiac function in rats with congestive heart failure: marked increase in endothelin-1 production in the failing heart / S. Sakai, T. Miyauchi, T. Sakurai et al. // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1214–1222.
34. *Shar, R.* Endothelins in health and disease / R. Shar // Eur. J. Inter. Med. – 2007. – Vol. 18. – P. 272–282.
35. *Vadapalli, Sh.* Endothelin-1 and endothelial nitric oxide polymorphisms in idiopathic pulmonary arterial hypertension / Sh. Vadapalli, H. S Rani, B. K. S. Sastry // Int. J. Mol. Epidemiol. Genet. – 2010. – Vol. 1, № 3. – P. 208–213.
36. *Slatineanu, L.* Correlation between plasma level of endothelin-1 and heart remodeling in dilated cardiomyopathy / L. Slatineanu, V. Aursulesci, A. Pertis et al. // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2007. – Vol. 111. – P. 345–351.
37. *Spinarova, L.* Big endothelin in chronic heart failure: marker of disease severity or genetic determination? / L. Spinarova, J. Spinar, A. Vasku et al. // Int. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93. – P. 63–68.
38. *Thompson, L.* Plasma neurohormone levels correlate with left ventricular functional and morphological improvement in LVAD patients / L. Thompson, C. Skrabal, M. Loebe et al. // J. Surg. Res. – 2005. – Vol. 123. – P. 25–32.
39. *Van Beneden, R.* Superiority of big-endothelin and endothelin-1 over natriuretic peptides in predicting survival in severe congestive heart failure: a 7-year follow-up study / R. Van Beneden, O. Gurne, P. Selvais et al. // J. Card. Fail. – 2004. – Vol. 10. – P. 490–495.
40. *Van Guilder, G. P.* Endothelin-1 vasoconstrictor tone increases with age in healthy men but can be reduced by regular aerobic exercise / G. P. Van Guilder, C. M. Westby, J. J. Greiner et al. // Hypertension. – 2007. – Vol. 50. – P. 292–293.
41. *Vidal, B.* Prognostic value of cytokines and neurohormones in severe heart failure / B. Vidal, E. Roig, F. Perez-Villa et al. // Rev. Esp. Cardiol. – 2002. – Vol. 55. – P. 481–486.
42. *Wie, C. M.* Endothelin in human congestive heart failure / C. M. Wei, A. Lerman, R. J. Rodeheffer et al. // Circulation. – 1994. – Vol. 89. – P. 1580–1586.
43. *Willey, K. E.* Nitric oxide-medulation of the endothelin-1 signaling pathway in the human cardiovascular system / K. E. Willey, A. P. Davenport // Br. J. Pharmacol. – 2001. – Vol. 132. – P. 213–220.
44. *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.

Поступила 26.12.2011

© И. П. ПОЛЯКОВА, 2011

УДК 616.12-073.96:621.317.4(091)

## **Магнитокардиография: историческая справка, современное состояние и перспективы клинического применения**

*И. П. Полякова\**

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева  
(директор – академик РАН и РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Одним из самых известных методов инструментальной диагностики в кардиологии является электрокардиография – регистрация и исследование электрической активности сердца, в которой отража-

ются нарушения нормального режима функционирования миокарда.

Прямым результатом электрокардиографии является получение электрокардиограммы (ЭКГ) – графического пред-

\* E-mail: irina\_pp@inbox.ru