

УДК 616.24-008.4-036.17-02:575.174.015.3

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-48-52



Генетические маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких

А.Х. Даушева^{1,2}, Е.Г. Зарубина¹, Ю.В. Богданова²¹ Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия² Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина, Самара, Россия

Цель: анализ генетических маркеров дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких. **Материалы и методы.** Обследовано 285 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в возрасте $67,12 \pm 1,82$ года, в гендерном соотношении 73,68% мужчин и 26,32% женщин. 70 респондентов составили группу контроля, из них 45 практически здоровых людей, из них 64,3% мужчин и 35,7% женщин. Методом ПЦР исследованы полиморфизмы генов эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3* (C786T), эндотелина-1 *EDN1* Lys198Asn. **Результаты.** В когорте пациентов ХОБЛ отмечено преобладание патологического гомозиготного генотипа 786CC *NOS3* ($\chi^2 = 12,84$, $df = 1$, $p = 0,0003$). Носительство гетерозиготного варианта LysAsn полиморфного маркера Lys198Asn гена *EDN1* у пациентов ХОБЛ выявлено в 32,5%. **Заключение.** Манифестация эндотелиальной дисфункции у пациентов ХОБЛ обусловлена генотипической предрасположенностью, ассоциированной с носительством полиморфизмов 786CC гена *NOS3* (OR 7,01, 95% ДИ 1,59–30,81) и Lys198Asn гена *EDN1* (OR 2,53, 95% ДИ 0,69–9,22).

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, дисфункция эндотелия, маркеры, полиморфизм генов

Поступила в редакцию: 18.09.2023 Получена после доработки: 07.10.2023, 10.10.2023, 18.10.2023. Принята к публикации: 07.03.24

Для цитирования: Даушева А.Х., Зарубина Е.Г., Богданова Ю.В. Генетические маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;1:48–52. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-48-52

Для корреспонденции: Даушева Айсылу Хаировна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней Медицинского университета «Реавиз»; врач Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина (443001, г. Самара, ул. Чапаевская, 227); ORCID: 0000-0002-6902-7784; e-mail: daushevaah@mail.ru

Genetic markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease

A.Kh. Dausheva^{1,2}, E.G. Zarubina¹, Yu.V. Bogdanova²¹ Medical University “Reaviz”, Samara, Russia; ² Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin (Public Funded Health Facility Samara Regional Clinical Hospital after V.D. Seredavin), Samara, Russia

Objective. To analyze genetic markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. **Materials and methods.** The study involved an examination of 285 patients with chronic obstructive pulmonary disease aged 67.12 ± 1.82 , including males (73.68%) and females (26.32%). A control group consisted of 70 respondents, including 45 relatively healthy people, among whom males constituted 64.3% and females 35.7%. Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase *NOS3* (C786T), endothelin-1 *EDN1* Lys198Asn genes were examined by PCR method. **Results.** The cohort of COPD patients revealed a prevalence of pathological homozygous genotype 786SS *NOS3* ($\chi^2=12.84$, $df=1$, $p=0.0003$). Carriage of heterozygous variant of LysAsn polymorphic marker Lys198Asn of *EDN1* gene in COPD patients was detected in 32.5%. **Conclusion.** Manifestation of endothelial dysfunction in COPD patients is due to genotypic predisposition associated with carrying polymorphisms 786SS of *NOS3* gene (OR 7.01, 95% CI 1.59–30.81) and Lys198Asn of *EDN1* gene (OR 2.53, 95% CI 0.69–9.22).

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, endothelial dysfunction, markers, gene polymorphism

Received 18 September 2023; Revised 7, 10, 18 October 2023; Accepted 07 March 2024

For citation: Dausheva A.Kh., Zarubina E.G., Bogdanova Yu.V. Genetic markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Pacific Medical Journal*. 2024;1:48–52. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-48-52

Corresponding author: Aysylu Kh. Dausheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Medical University “Reaviz”, doctor of Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin (227 Chapayevskaya street, Samara, 443001, Russia); ORCID: 0000-0002-6902-7784; e-mail: daushevaah@mail.ru

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время относится к проблеме мирового масштаба и третьей глобальной причине смерти с прогнозируемой тенденцией роста летальности. Количество больных ХОБЛ в России, по данным Российского респираторного общества, достигает 15,3% в популяции.

Кардиоваскулярные осложнения (КВО) являются наиболее распространенной причиной смерти больных ХОБЛ и в структуре смертности занимают второе место после респираторных причин. Риск кардиоваскулярной летальности при ХОБЛ увеличен в 2–3 раза в популяции [1]. Среди больных ХОБЛ сочетание

с сердечно-сосудистой патологией встречается в 56,6–71,4% [2].

Манифестация КВО ассоциирована с едиными факторами риска. Обсуждается взаимосвязь факторов риска (включая маркеры воспаления, эндотелиальную дисфункцию (ЭД) и симпатическую активацию), участвующих в сердечно-сосудистом континууме, и генетических факторов риска. Поиск прогностических биомаркеров, способствующих ранней диагностике КВО, является актуальной задачей. Известные биомаркеры (гипергомоцистеинемия, маркеры воспаления, повышение активности симпатической нервной системы) не обеспечивают в полной мере ранний прогноз неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [2, 3]. В настоящее время изучается роль полиморфизмов генов в регуляции сосудистого тонуса, процессов тромбообразования и сосудистого ремоделирования, обусловленных развитием ЭД. Генетические полиморфизмы регуляторных генов-кандидатов эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) и эндотелина-1 (EDN1) могут быть причиной снижения экспрессии NOS3 и, как следствие, угнетения продукции оксида азота (NO), а также повышения продукции EDN1, приводящих к потенцированию ЭД [4, 5].

Однако вопросы о возможности использования генетических маркеров в клинической практике для раннего прогнозирования развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии среди пациентов с бронхообструктивными заболеваниями остаются неизученными.

Цель исследования: изучить профиль генетических маркеров (NOS3, EDN1), связанных с развитием дисфункции сосудистого эндотелия, у пациентов с ХОБЛ.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 285 больных с ХОБЛ, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Серedaвина (СОКБ). Средний возраст пациентов с ХОБЛ составил $64,48 \pm 0,99$ года, продолжительность заболевания – $19,9 \pm 6,1$ года, обследовано 75 (26,32%) женщин и 210 (73,68%) мужчин. В группу больных ХОБЛ вошли 72 (25,3%) больных с ХОБЛ II стадии (Gold 2), во 2-ю группу – 128 (44,9%) пациентов с ХОБЛ III стадии (Gold 3) и 3-ю группу – 85 (29,8%) пациентов с ХОБЛ IV стадии (Gold 4). Получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Медицинского университета «Реавиз» (протокол № 1А от 15.01.2024 г.).

Критерии выраженности тяжести заболевания устанавливались в соответствии с международными рекомендациями экспертами программы «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики» (Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD, GOLD, 2023). Для оценки интенсивности курения подсчитывался индекс курения (ИК (пачка-лет) = количество выкуриваемых сигарет в день \times стаж курения в годах / 20). Степень выраженности

одышки определяли по модифицированной шкале Medical Research Council (mMRC). Спирометрия проводилась на аппарате спироанализатор «Диамант» (г. Санкт-Петербург). Пульсоксиметрию выполняли пульсоксиметром ArmedYX301 (Китай).

Критериями исключения являлись наличие нагноительных заболеваний легких, онкологических заболеваний, острых и хронических воспалительных заболеваний в стадии обострения, аутоиммунных заболеваний, острого почечного повреждения, печеночной недостаточности, заболеваний щитовидной железы с нарушением функции.

Группа контроля составляла 70 респондентов с отсутствием клинических признаков бронхообструктивной и сердечно-сосудистой патологии, в гендерном соотношении – 25 (35,7%) женщин и 45 (64,3%) мужчин.

Молекулярно-генетическое определение полиморфных локусов генов осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием реактивов НПО «Литех». Исследованы полиморфизмы генов NOS3 (C786T), EDN1 Lys198Asn. Геномную ДНК экстрагировали из мононуклеаров периферической крови. Для идентификации полиморфных аллелей генов использовали амплификацию соответствующего участка гена методом аллельспецифичной ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе C-1000 (BIORAD). Для выделения ДНК в клинических образцах использовались наборы «ДНК-Экспресс-КРОВЬ» (Литех).

Статистический анализ материала проводили с использованием прикладных программ SPSS Statistics 26 для Windows, SPSS Inc (США). Показатель достоверности считался статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Оценивалось соответствие частоты распределения генотипов и аллелей равновесия Харди – Вайнберга. Определялся критерий Пирсона χ^2 со сравнительной характеристикой критериев по бинарному качественному признаку.

Результаты исследования

Среди пациентов ХОБЛ количество курящих составляло 198 (69,5%) человек, в группе контроля – 15 (21,4%) человек. Индекс курения в группе больных ХОБЛ достигал $45,5 \pm 3,5$ пачки-лет, в группе контроля – $4,4 \pm 3,7$ пачки-лет. При анализе данных спирометрии уровень объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ₁) в группах составлял $38,9 \pm 4,3\%$ и $96,5 \pm 2,1\%$ соответственно. Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) была равна $46,5 \pm 4,2\%$ и $92,4 \pm 3,2\%$. Индекс Тиффно в группе пациентов ХОБЛ был на уровне $65,4 \pm 6,9\%$, в группе контроля – $104,4 \pm 6,6\%$. Сатурация (SaO₂) в группах исследуемых отмечена на уровне $91,9 \pm 4,4$ и $98,1 \pm 1,2\%$. Выраженность одышки по результатам mMRC оценивалась на уровне $2,9 \pm 0,3$ балла в группе ХОБЛ. В группе здорового контингента субъективная оценка одышки по данной шкале выражалась в $0,83 \pm 0,1$ балла. У больных ХОБЛ систолическое и диастолическое артериальное давление в среднем составляло $159,6 \pm 3,8$ и $122,3 \pm 1,4$ мм рт. ст., в группе здоровых лиц цифры достигали

122,3 ± 1,4 и 76,7 ± 3,3 мм рт. ст. соответственно. Клинико-инструментальная характеристика исследуемых отображена в табл. 1.

Проведен анализ частоты встречаемости полиморфных вариантов генов, участвующих в каскаде формирования ЭД, в группах ХОБЛ и контроля (табл. 2, 3).

В группе ХОБЛ генетическая детерминация по полиморфизму C786T (rs2070744) гена NOS3 выявлена у 41,2% в патологическом гомозиготном генотипе 786СС, у 26,6% – в гомозиготном генотипе 786ТТ, у 32,2% – в гетерозиготном генотипе 786СТ. Распределение не соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 23,39$, $df = 2$, $p = 0,00001$).

В группе контроля мутации гена NOS3 обнаружены у 9,1% в гомозиготном генотипе 786СС, у 27,3% с гетерозиготным генотипом 786СТ, а у 63,6% респондентов наблюдался гомозиготный генотип 786ТТ. Распределение соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 1,1$, $df = 2$, $p = 0,58$).

Наше исследование показало, что встречаемость патологического генотипа 786СС NOS3 была достоверно выше в группе ХОБЛ ($\chi^2 = 12,84$, $df = 1$, $p = 0,0003$). Распределение полиморфизма C786T гена NOS3 в исследуемых группах соответствовало 69,8 и 31,4%.

Анализ аллельного распределения полиморфизма C786T гена NOS3 показал, что в группе ХОБЛ частота значимого патологического аллеля С значительно преобладала в отличие от группы контроля и составляла 57,3% против 22,7%. При статистическом анализе аллельное распределение отличалось от равновесия Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 15,91$, $df = 1$, $p = 0,0004$). Вероятность развития ЭД у пациентов ХОБЛ с генотипом 786СС гена NOS3 представлена высоким соотношением шансов (OR 7,01, 95% ДИ 1,59–30,81).

Исследование генетических девиаций в полиморфизме гена EDN1 Lys198Asn (rs5370) показал наличие патологического гомозиготного генотипа AsnAsn у 11,4% пациентов ХОБЛ ($\chi^2 = 0,64$, $df = 2$, $p = 0,43$). Достоверно высокая частота мутаций выявлена в гетерозиготном генотипе LysAsn гена EDN1 – 32,5% по сравнению с группой контроля – 15,8% ($p < 0,01$). Полиморфизм гена EDN1 Lys198Asn встречался в 40 и 27,1% исследуемых обеих групп. Распределение частот генотипов не соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 2,88$, $df = 1$, $p = 0,09$).

Аллельный полиморфизм у больных ХОБЛ встречался у 72,6% – аллель Lys, у 27,4% – аллель Asn. Аллельное распределение отличалось от равновесия Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 3,49$, $df = 1$, $p = 0,06$). Риск манифестации эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ с носительством полиморфизма Lys198Asn гена EDN1 составлял 2,53 (95% ДИ 0,69–9,22).

Обсуждение полученных результатов

Дисфункция эндотелия – системный процесс, проявляющийся дисбалансом факторов, регулирующих сосудистый тонус, тромбообразования, процессы пролиферации и ремоделирования. Первичным механизмом ЭД является нарушение регуляции тонуса сосудов за счет изменений синтеза NO и EDN1.

Низкий уровень эндотелиального NO обусловлен мутацией C786T гена NOS3, локализованного на хромосоме 7q36. Механизм снижения промоторной активности данного гена приводит к нарушению артериальной вазодилатации, активации процессов гипертрофии сосудистых миоцитов, окисления, в первую очередь, липопротеинов низкой плотности, повышению тромбоцитарного

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика исследуемых по группам

Показатели	Группа больных ХОБЛ (n = 285)	Группа здоровых (n = 70)
Пол (муж/жен, n (%))	210/75 (73,7/26,3)	45/25 (64,3/35,7%)
Возраст, лет	64,5 ± 0,9	61,8 ± 1,4
Длительность заболевания, лет	19,9 ± 6,1	-
Индекс массы тела	27,6 ± 6,6	26,5 ± 4,2
Стадия Gold 2, n (%)	72 (25,3%)	-
Стадия Gold 3, n (%)	128 (44,9%)	-
Стадия Gold 4, n (%)	85 (29,8%)	-
mMRC	2,9 ± 0,3	0,7 ± 0,1
Курение, n (%)	198 (69,5%)	15 (21,4%)
ИК, пачка-лет	45,5 ± 3,5	4,4 ± 3,7
FVC, %	46,5 ± 4,2	92,4 ± 3,2
FEV ₁ , %	38,9 ± 4,3	96,5 ± 2,1
FEV ₁ /FVC, %	65,4 ± 6,9	104,4 ± 6,6
SaO ₂ , %	91,9 ± 4,4	98,1 ± 1,2
ЧСС		
Систолическое АД, мм рт. ст.	159,6 ± 3,8	122,3 ± 1,4
Диастолическое АД, мм рт. ст.	90,1 ± 2,4	76,7 ± 3,3

Таблица 2

Частота распределения генотипов и аллелей гена NOS3 в группе больных ХОБЛ и практически здоровых человек

Ген	Полиморфизм	Генотип	Группа больных ХОБЛ (n = 285) n (%)	Контроль (n = 70) n (%)	OR	95% ДИ
Синтаза оксида азота 3 NOS3	C786T (rs2070744)	CC	82 (41,2)	2 (9,1)	7,01	1,59–30,81
		TC	64 (32,2)	6 (27,3)	1,26	0,47–3,38
		TT	53 (26,6)	14 (63,6)	0,21	0,08–0,52
		Аллель С	288 (57,3)	10 (22,7)	4,56	2,19–9,49
		Аллель Т	170 (42,7)	34 (77,3)	0,22	0,11–0,46

Таблица 3

Частота генотипов и аллелей гена EDN1 в группе больных ХОБЛ и практически здоровых человек

Ген	Полиморфизм	Генотип	Группа больных ХОБЛ (n = 285) n (%)	Контроль (n = 70) n (%)	OR	95% ДИ
Эндотелин-1 EDN1	Lys198Asn (rs5370)	LysLys	65 (57)	15 (78,9)	0,35	0,11–1,11
		LysAsn	37 (32,5)	3 (15,8)	2,53	0,69–9,22
		AsnAsn	13 (11,4)	1 (5,3)	2,29	0,28–18,64
		Аллель Lys	167 (72,6)	33 (86,8)	0,40	0,15–1,07
		Аллель Asn	63 (27,4)	5 (13,2)	2,49	0,93–6,66

и лейкоцитарного сладжа, а также их агрегации к эндотелию [3]. Распространенность гомозигот CC промотора гена NOS3 среди здорового азиатского населения выявлена у 1,1%, среди неазиатского населения – у 15,36% [4]. Аллельный полиморфизм -786T>C у мужского контингента Северной Европы в возрастном диапазоне 18–22 лет представлен в виде CC – 11,3%, TT – 42,6% и TC – 46,1%. Встречаемость С-аллеля в европейской популяции составляет около 35 % [1]. В Канаде у 750 мужчин среднего возраста без ишемической болезни сердца (ИБС) в анамнезе TT, TC, CC варианты генотипов промотора гена NOS3 встречались у 38,9; 46,1 и 15%, что соответствовало распределению в группе европейцев [5]. Угнетение NOS3, а также активация аллельных полиморфизмов данного гена инициируют подавление экспрессии NOS3, дефицит NO и, как следствие, запуск процессов ЭД, артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза. Инициация коронарораспазма и легочной гипертензии связана с дефицитом синтеза NO при генотипе CC гена NOS3 [2, 6]. Продемонстрированы значимые ассоциации между полиморфизмом NOS3-786C>T и риском ИБС, развитием острого инфаркта миокарда (ИМ) [7]. Аллель NOS3-786C является независимым фактором риска повторной госпитализации вследствие повторного приступа коронарного спазма у пациентов с ИБС [8]. Частота патологических гомозигот CC у испанцев в возрасте до 60 лет составляла 14,3%, а у курящих мужчин в возрасте до 50 лет, страдающих ИБС, данный генотип выявлялся у 21,8% пациентов [9].

Локация гена EDN1 регистрируется на хромосоме 6p24-23. Однонуклеотидная замена Lys198Asn приводит к нарушению активности EDN1. EDN1 секретируется эндотелиальными клетками, в эпителии бронхов и альвеолярных макрофагах, его дисбаланс инициирует фиброгенез, ремоделирование бронхиального дерева. Действие EDN1 связано с запуском пульмональной и системной вазоконстрикции [10]. Каскад процессов,

связанных с гипоксемией в период обострения ХОБЛ, приводит к повышению концентрации EDN1 в плазме, а также прогрессированию ЭД [11]. В условиях системного воспаления происходит повреждение эндотелия, нарушение синтеза EDN1, потенцирование пульмональной и системной АГ, процессов, связанных с развитием атеросклероза. Уровень EDN1 в плазме крови на начальных стадиях АГ достоверно выше, чем у здоровых лиц. Высокие концентрации EDN1 ассоциированы с увеличением на 50% сосудистого сопротивления в большом круге кровообращения и на 130% – в малом [12]. Отмечено, что среди европеоидов, преимущественно у пациентов с системной АГ, высокий процент носительства аллеля Asn, ассоциированное с дебютом ИБС [4]. Описано положительное инотропное и хронотропное действие EDN1. EDN1 стимулирует симпатическую и ренин-ангиотензин-альдостероновую системы, индуцирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, способствуя при этом развитию АГ [13]. EDN1 участвует в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки у больных с нестабильной стенокардией и острым ИМ. В крови уровень EDN1 увеличивается у больных с ИБС в остром периоде ИМ в соответствии с нарушением сердечного и легочного кровообращения [14]. У пациентов с острым ИМ уровень EDN1 является предиктором тяжести течения заболевания [15]. Развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) может быть ассоциировано с мутантным аллелем Asn при ИБС [4].

В нашем исследовании установлено, что с генотипом 786CC гена NOS3 риск развития ЭД у пациентов ХОБЛ возрастает в 7 раз (OR 7,01, 95% ДИ 1,59–30,81). При генотипе Lys198Asn гена EDN1 у пациентов ХОБЛ риск ЭД возрастал в 2,5 раза (OR 2,53, 95% ДИ 0,69–9,22). Преобладание частоты гетерозигот LysAsn гена EDN1 у наших больных с ХОБЛ может свидетельствовать о том, что, согласно данным литературы, носители гетерозиготного генотипа, имеющие промежуточный

уровень *EDN1* в крови, по сравнению с гомозиготами, имеют также повышенный риск развития сердечно-сосудистых событий.

Заключение

Таким образом, выявление генетических маркеров ЭД при ХОБЛ может иметь большое значение в прогнозировании КВО. Полученные данные представляют несомненный интерес для дальнейшего изучения влияния данного спектра генов-кандидатов, участвующих в реализации кардиоваскулярной морбидности при ХОБЛ. Сроки кардиоваскулярной манифестации и развития сердечно-сосудистых событий у больных ХОБЛ могут быть максимально отсрочены при выборе своевременной диагностической тактики с оценкой генетических предикторов развития КВО и мер, препятствующих запуску генетической программы.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Чазова И.Е., Невзорова В.А., Амбатьелло Л.Г., Бродская Т.А., Ощепкова Е.В., Белевский А.С., Жернакова Ю.В., Айсанов З.Р., Овчаренко С.И., Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. *Системные гипертензии*. 2020;17(3):7–34. [Chazova IE, Nevzorova VA, Ambatiello LG, Brodskaya TA, Oshchepkova EV, Belevskii AS, Zhemakova JV, Aisanov ZR, Ovcharenko SI, Chuchalin AG. Clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Systemic Hypertension*. 2020;17(3):7–34 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075082X.2020.3.200294
2. Welte ET. COPD and comorbidity. *European respiratory monograph*. 2013;59:228.
3. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):71–86. doi: 10.1016/j.ccm.2013.10.004
4. Pare. G, Serre D, Brisson D, Anand SS, Montpetit A, Tremblay G, Engert JC, Hudson TJ, Gaudet D. Genetic analysis of 103 candidate genes for coronary artery disease and associated phenotypes in a founder population reveals a new association between endothelin-1 and high-density lipoprotein cholesterol. *Am. J. Hum. Genet*. 2007;80:673–682. doi: 10.1086/513286
5. Dzavik V, Cotter G, Reydolds HR, Alexander JH, Ramanathan K, Stebbins AL, Hathaway D, Farkouh ME, Ohman EM, Baran DA, Prondzinsky R, Panza JA, Cantor WJ, Vered Z, Buller CE, Kleiman NS, Webb JG, Holmes DR, Parrillo JE, Hazen SL, Gross SS, Harrington RA, Hochman JS. Effect of nitric oxide synthase inhibition on hemodynamics and outcome of patients with persistent cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a phase II dose-ranging study. *Eur. Heart. J*. 2007;28(9):1109–16. doi: 10.1093/eurheartj/ehm075
6. Callahan WE, Amoroso CS. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327:117–9.
7. Liu D, Jiang Z, Dai L, Zhang X., Yan C., Han Y. Association between the – 786T>C polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Gene*. 2014;545(1):175–83. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.099
8. Nishijima T, Nakayama M, Yoshimura M, Abe K, Yamamoto M, Suzuki S, Shono M, Sugiyama S, Saito Y, Miyamoto Y, Nakao K, Yasue H, Ogawa H. The endothelial nitric oxide synthase gene – 786T/C polymorphism is a predictive factor for reattacks of coronary spasm. *Pharmacogenet. Genomics*. 2007;17(8):581–7. doi: 10.1097/01.fpc.0000239978.61841.1a
9. Via M, López-Alomar A, Valveny N. Lack of association between eNOS gene polymorphisms and ischemic heart disease in the Spanish population. *Am. J. Med. Genet*. 2003;116(3):243–8. doi: 10.1002/ajmg.a.10805
10. Green CE, Turner AM. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir. Res*. 2017;18(1):20. doi: 10.1186/s12931-017-0505-1
11. Dzugkoev SG, Mozhaeva IV, Takoeva EA, Dzugkoeva FS, Marghieva O.I. Mechanisms of development of endothelial dysfunction and prospects correction. *Fundamental research*. 2014;4:198–204. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33696>
12. Davignon J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109:27–32. doi: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8
13. Hynynen MM, Khalil RA. The vascular endothelin system in hypertension—recent patents and discoveries. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2006;1(1):95–108. doi: 10.2174/157489006775244263
14. Polverino F, Bartolome R, Celli, Caroline A. Owen. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? *Pulm Circ*. 2018;8(1):2045894018758528. doi: 10.1177/2045894018758528
15. Алмазов В.А., Беркович О.А., Ситникова М.Ю., Волкова Е.В., Баженова Е.А., Алутишвили М.З., Толстова И.А., Хмельницкая К.А., Шляхто Е.В. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни в разном возрасте. *Кардиология*. 2001;41(5):26–9. [Almazov VA, Berkovich OA, Sitnikova MYu, Volkova EV, Bazhenova EA, Alugishvili MZ, Tolstova IA, Khmel'nitskaya KA, Shlyakhto EV. Endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease. Relation to the age of onset symptoms. *Cardiology*. 2021;17(3):7–34 (In Russ.)]. END LSQTKP.