



УДК 611.018.74-06:616.61-036.12

**Т.П. МАКАРОВА, Ю.С. МЕЛЬНИКОВА**

Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49

## Механизмы развития эндотелиальной дисфункции при хронической болезни почек у детей

**Макарова Тамара Петровна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсами ПП и ПДО, тел. (843) 237-30-37, e-mail: makarova-kgmu@mail.ru

**Мельникова Юлия Сергеевна** — аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсами ПП и ПДО, тел. (843) 237-30-37, e-mail: mus87@mail.ru

*В статье приводятся данные о значении эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронической болезни почек (ХБП) у детей. Описаны потенциальные механизмы развития эндотелиальной дисфункции при ХБП, к которым относятся оксидативный стресс, нарушение обмена аргинина и связанного с ним обратной связью обмена оксида азота, а также увеличение уровня асимметричного диметиларгинина.*

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, хроническая болезнь почек, оксид азота, оксидативный стресс, асимметричный диметиларгинин.

**T.P. MAKAROVA, Yu.S. MELNIKOVA**

Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

## Mechanisms for the development of endothelial dysfunction in chronic kidney disease in children

**Makarova T.P.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of Hospital Pediatrics with PR and PE courses, tel. (843) 237-30-37, e-mail: makarova-kgmu@mail.ru

**Melnikova Yu.S.** — postgraduate student of the Department of Hospital Pediatrics with PR and PE courses, tel. (843) 237-30-37, e-mail: mus87@mail.ru

*The review contains information about the importance of endothelial dysfunction in the progression of chronic kidney disease (CKD) in children. The potential mechanisms for the development of endothelial dysfunction in CKD are described, including oxidative stress, defects of arginine metabolism and the reversely connected nitric oxide metabolism, as well as the increased levels of asymmetric dimethylarginine.*

**Key words:** endothelial dysfunction, chronic kidney disease, nitric oxide, oxidative stress, asymmetric dimethylarginine.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) привлекает внимание многих исследователей, поскольку является центральным звеном патогенеза таких хронических болезней, как атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек (ХБП) и др. [1]. Эндотелиальная дисфункция при этом носит системный характер и обнаруживается не только в крупных сосудах, но и в микроциркуляторном русле [2].

Эндотелиальная дисфункция впервые была описана в 1990 году на сосудах предплечья человека при гипертонической болезни и определялась как нарушенная вазодилатация при действии специфических стимулов, таких как ацетилхолин или брадикинин. Более широкое понимание термина включает не только уменьшение вазодилатации, но и провоспалительное, и протромботическое со-

стояние, связанное с дисфункцией эндотелия. Механизмы, участвующие в уменьшении вазодилатационных ответов при ЭД, включают снижение выработки оксида азота (NO), оксидативный стресс, а также уменьшение продукции гиперполяризующего фактора [3].

В настоящее время под дисфункцией эндотелия понимают нарушение равновесия между продукцией вазодилатирующих, атромбогенных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических и пролиферативных веществ, которые продуцирует эндотелий — с другой. Выделяют четыре формы ЭД: вазомоторную, тромбофилическую, адгезивную и ангиогенную [4].

Дисфункция эндотелия может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения в ор-



гане, поскольку нередко провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов. С другой стороны, нарушения регионарного кровообращения (ишемия, венозные застои) тоже могут приводить к дисфункции эндотелия [5]. Способствовать формированию эндотелиальной дисфункции могут гемодинамические причины, возрастные изменения, свободнорадикальное повреждение, дислипидемия, гиперцитокинемия, гипергомоцистеинемия, экзогенные и эндогенные интоксикации [2]. Дисфункция эндотелия может привести к структурным повреждениям в организме: ускорению апоптоза, некрозу, десквамации эндотелиоцитов. Однако функциональные изменения эндотелия, как правило, предшествуют морфологическим изменениям в сосудистой стенке [6, 7].

Маркерами эндотелиальной дисфункции считают снижение эндотелиального синтеза оксида азота (NO), повышение уровней эндотелина-1, циркулирующего фактора фон Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена, гомоцистеина, тромбомодулина, растворимой молекулы сосудистой межклеточной адгезии V1, С-реактивного белка, микроальбуминурии и др. [2, 8, 9].

Определение маркеров эндотелиальной дисфункции в настоящее время является актуальным при многих заболеваниях, в том числе и при заболеваниях почек [7]. Патология почек на сегодняшний день занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости у детей, причем в последние десятилетия наблюдается фактическое увеличение количества больных с хронической почечной патологией, как приобретенного характера, так и на фоне врожденной патологии органов мочевой системы. Рост числа заболеваний можно объяснить общим ухудшением состояния окружающей среды, а также улучшением диагностики подобных заболеваний [10, 11, 12]. В мире нет достоверных данных о частоте ХБП у детей. В связи с различными темпами прогрессирования и переходом из одной стадии в другую оценка распространенности ХБП на ранних стадиях затруднена. Необходимо отметить, что распространенность ХБП сопоставима с такими соци-

ально значимыми заболеваниями, как эссенциальная гипертензия и сахарный диабет [11].

Актуальность проблемы повышается с учетом высокого риска формирования хронической почечной недостаточности (ХБП V стадии) — конечной стадии заболеваний почек, что, в свою очередь, приводит к дальнейшей инвалидизации ребенка. В связи с этим, особое внимание уделяется проблеме ранней диагностики ХБП, выявлению латентно протекающих нефрологических заболеваний. Раннее выявление ХБП позволяет замедлить прогрессирование нефропатии, а в ряде случаев даже предотвратить утрату функции почек. В то же время поздняя диагностика ХБП непосредственно ассоциирована с более высокой смертностью, с более тяжелым течением сопутствующих состояний [10, 11].

Под ХБП следует понимать наличие любых маркеров повреждения почек, персистирующих в течение более трех месяцев вне зависимости от нозологического диагноза [11, 12]. Понятие ХБП не подразумевает наличие конкретного заболевания, а лишь отражает стадию почечного поражения независимо от варианта нефропатии и ее этиологии. Наличие ХБП должно устанавливаться независимо от первичного диагноза, базируясь на признаках повреждения почек и/или скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Под маркерами повреждения почек следует понимать любые изменения, выявляющиеся при клинико-лабораторном обследовании, которые связаны с наличием патологического процесса в почечной ткани (табл. 1) [11].

Трехмесячное ограничение (критерий «стойкости») в качестве временного параметра определения ХБП было выбрано потому, что в данные сроки острые варианты развития дисфункции почек, как правило, завершаются выздоровлением или приводят к очевидным клинико-морфологическим признакам хронизации процесса. СКФ менее 60 мл/мин свидетельствует о возможности развития хронической почечной недостаточности без клинико-лабораторных признаков почечного заболевания. Это значение СКФ выбрано ввиду соответствия гибели более 50% нефронов. При этом креатинин кро-

**Таблица 1.**

**Основные маркеры повреждения почек, позволяющие предполагать наличие хронической болезни почек**

Маркеры почечного повреждения (один или больше)	Замечания
Альбуминурия/протеинурия	Стойкое повышение экскреции альбумина с мочой более 10 мг/сут (10 мг альбумина/г креатинина)
Стойкие изменения в осадке мочи	Эритроцитурия (гематурия), цилиндрурия, лейкоцитурия (пиурия)
Изменения почек при визуализирующих методах исследования	Аномалии развития почек, кисты, гидронефроз, изменение размеров почек и др.
Изменения состава крови и мочи	Изменения сывороточной и мочевой концентрации электролитов, нарушения КОС и др.
Стойкое снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 кв. м	При отсутствии других маркеров повреждения почек
Патоморфологические изменения в ткани почек, выявленные при прижизненной нефробиопсии	Должны приниматься во внимание изменения, несомненно, указывающие на «хронизацию» процесса (склеротические изменения почек, изменения мембран и др.)



ви может находиться в пределах верхней границы нормы. В связи с этим в педиатрической практике для выявления ХБП СКФ рассчитывают по формулам Шварца и Кокрофта — Голта [11]. В зависимости от величины СКФ выделяют 5 стадий ХБП у детей [11, 12].

Вопрос о механизмах прогрессирования хронических заболеваний почек является одним из центральных в современной нефрологии. Признанными клиническими маркерами прогрессирования почечной патологии является альбуминурия/протеинурия, артериальная гипертензия [13]. Микроальбуминурия является доказанным высокочувствительным маркером прогностически неблагоприятного поражения почек, а также отражает наличие эндотелиальной дисфункции. Выявление неселективной протеинурии свидетельствует о грубом повреждении почечных структур и, кроме того, становится непосредственным повреждающим фактором, способствующим прогрессированию нефросклероза. Повреждающее действие системной артериальной гипертензии на почки реализуется через нарушение почечной гемодинамики под влиянием каскада изменений в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). Появление указанных клинических симптомов свидетельствует о выраженном, часто необратимом повреждении почечной ткани. В связи с этим продолжается активное исследование ранних биологических показателей почечного повреждения, среди которых активно изучаются маркеры эндотелиальной дисфункции. Возможность сочетания клинических данных, таких как уровень экскреции белка и артериальное давление, с биомаркерами прогрессирования ХБП позволит существенно расширить возможности диагностики и мониторинга ХБП, начиная с функционально компенсированной I стадии [14].

Важным клиническим аспектом дисфункции эндотелия при ХБП является ее взаимосвязь с органами поражениями. Наличие эндотелиальной дисфункции у больных ХБП одновременно может быть прогностическим фактором развития сердечно-сосудистой патологии. «Немое» течение сердечно-сосудистой патологии, в частности, атеросклероза у больных ХБП, с одной стороны, и высокий уровень смертности больных с ХБП V стадии от сердечно-сосудистой патологии, с другой, делают очевидной необходимость раннего выявления дисфункции эндотелия у больных на ранних стадиях ХБП [15, 16].

Степень выраженности эндотелиальной дисфункции связана с прогрессирующим падением функции почек и развитием склероза, являясь предиктором неблагоприятного прогноза ХБП [17, 18]. Интерес к изучению эндотелия и его функциональной активности при патологии органов мочевой системы связан с тем, что клетки внутренней выстилки сосудов являются важным органом, регулирующим внутрипочечные процессы, а также первоначальной мишенью для факторов повреждения при патологии почек. Известно, что около 30% всей эндотелиальной выстилки организма локализуется в микрососудистом русле почек и более крупных почечных сосудах [9].

Как в отечественной, так и в зарубежной литературе имеется многочисленных публикации, посвященные эндотелиальной дисфункции при ХБП, в основном, это касается взрослого населения [16, 19]. В то же время исследования по изучению функции эндотелия при почечной патологии у детей немногочисленны, хотя почки являются органом, крайне

чувствительным к изменениям в эндотелиальных клетках [2].

Данные литературы свидетельствуют о том, что нарушение функции эндотелия имеет место задолго до развития структурных изменений в почках [16, 18]. Так, по данным Смирнова А.В. и соавторов (2011), одним из факторов прогрессирования ХБП является нарушение зависимой от эндотелия вазодилатации [20], причем изменение параметров эндотелий-зависимой вазодилатации происходит параллельно с уменьшением СКФ и коррелирует с уровнями биомолекулярных маркеров воспаления. На начальных стадиях ХБП выявляется симпатическая гиперактивность, которая напрямую, либо опосредованно через активацию РААС приводит к активации синтеза эндотелина-1, мощного вазоконстриктора. Все это вызывает снижение возможности расслабления сосудистой стенки в ответ на вазодилатирующие стимулы и служит причиной системного изменения микроциркуляции, как одного из ключевых неиммунных механизмов прогрессирования ХБП [21].

По данным Харламовой У.В. и соавторов (2010), эндотелиальная дисфункция оказывает существенное влияние на формирование гемодинамических расстройств в почках при ХБП [22]. Ребров А.П. и соавторы (2001) рассматривают дисфункцию эндотелия как основополагающее звено в патогенезе артериальной гипертензии, тромбозов, атеросклероза, осложняющих течение ХБП [23]. По данным Комаровой О.В. и соавторов (2012), эндотелиальная дисфункция является одним из важных звеньев развития интерстициального воспаления и фиброза при прогрессирующих формах поражения почек [14].

Прекращение или снижение кровотока в почке является для эндотелиальных клеток экстремальным фактором, приводящим за короткий промежуток времени к необратимым нарушениям метаболизма и структуры почечной паренхимы. Однако даже в этих особенно неблагоприятных условиях в клетках происходят процессы, направленные на сохранение их целостности и способствующие поддержанию жизнеспособности в течение определенного, пусть короткого времени [9].

При длительном воздействии повреждающих факторов (гипоксия, токсины, иммунные комплексы, медиаторы воспаления, гемодинамическая перегрузка и т.д.) при хронических заболеваниях почек происходят активация и повреждение эндотелиальных клеток, приводящие впоследствии к патологическому ответу даже на обычные стимулы в виде вазоконстрикции, тромбообразования, усиления клеточной пролиферации, гиперкоагуляции с внутрисосудистым отложением фибриногена, нарушением микрогемореологии [8]. Изменение реологических свойств крови способствует компенсаторному усилению напряжения сдвига в остаточных функционирующих нефронах с повреждением и отслоением сосудистого эндотелия, последующим развитием капиллярно-трофической недостаточности, ишемией почечной ткани и в конечном итоге гломерулярного и тубулоинтерстициального фиброза [18]. Чем дольше сохраняется патологический ответ на раздражающие стимулы, тем быстрее и закономернее происходит хронизация процесса и стабилизация необратимых явлений.

Поскольку именно сосудистое русло — первый элемент почечной ткани, который затрагивает патологический процесс, и его изменения являются показателем длительности течения и степени пора-



жения органа, то и изучение состояния сосудов, их внутренней выстилки (эндотелия) является важным звеном диагностики поражения почечной ткани [9, 21]. Согласно данным Pollak V. с соавторами (1991), морфологические признаки эндотелиальной дисфункции при хроническом течении заболевания почек коррелируют с прогрессирующим падением функции почек, развитием склероза и являются фактором неблагоприятного прогноза [24].

Исследования, проведенные Landray M.J. с соавторами (2004) и Stam F. с соавторами (2006), являются клиническим подтверждением наличия прямой корреляции СКФ с биомаркерами эндотелиальной дисфункции даже у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек [25, 26, 27].

По данным Christopher R. Martens и David G. Edwards (2011), имеется три потенциальных механизма развития эндотелиальной дисфункции при ХБП:

- оксидативный стресс,
- дефицит L-аргинина,
- увеличение уровня асимметричного диметиларгинина (АДМА) [28].

Рассмотрим подробнее каждый из них.

Оксидативный (окислительный) стресс является одним из наиболее широко изученных механизмов эндотелиальной дисфункции [29]. Окислительный стресс определяется как нарушение баланса между избыточным образованием свободных радикалов и недостаточности механизмов антиоксидантной защиты [30]. Оксидативный стресс имеет важное значение в прогрессировании ХБП, т.к. с ним связано развитие эндотелий-зависимой вазодилатации. Доказано участие свободных радикалов в инактивации оксида азота и развитии эндотелиальной дисфункции [31].

В исследованиях Саенко Ю.В. и Шутова А.М. (2004) показано, что при уремии снижен антиоксидантный резерв и это выражается в увеличении в плазме крови отношения глутатион окисленный/глутатион восстановленный. Продукты перекисного окисления липидов повреждают эндотелиальные клетки, инициируя цепные радикальные реакции в мембранах. Пусковым медиатором оксидативного стресса в сосудистом русле является NADH/NADPH оксидаза цитоплазматической мембраны макрофагов, которая продуцирует супероксид-анионы. Кроме того, при наличии гиперхолестеринемии в сосудистой стенке уменьшается образование оксида азота за счет накопления ингибиторов NO-синтетазы таких, как L-глутамин, асимметричный диметиларгинин, а также уменьшения концентрации кофактора NO-синтазы — тетрагидробиоптерина [32].

Оксид азота синтезируется из L-аргинина в присутствии ряда кофакторов и кислорода различными изоформами NO-синтазы (NOS). Синтезированный в эндотелии оксид азота диффундирует в гладкомышечные клетки сосудов и стимулирует там растворимую гуанилатциклазу. Это приводит к повышению в клетке циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), концентрация кальция в гладкомышечных клетках снижается, в результате чего происходит расслабление сосудистой гладкой мышцы и вазодилатация [4].

В клинической патофизиологии почек оксид азота имеет особое значение. Имеются данные о постоянном синтезе оксида азота в эндотелиальных и гладкомышечных клетках почечных сосудов, мезангиальных и эпителиальных канальцевых клетках, благодаря чему он играет важную роль в регуляции почечного кровотока, экскреторной функции почек, тубулогломерулярного баланса. Эти эффекты частично осуществляются путем взаимодействия

оксида азота с ренин-ангиотензиновой системой и другими биорегуляторами функций почек. Спектр физиологического действия оксида азота достаточно широк, но основная его функция — регуляция сосудистого тонуса, в качестве вазодилатора, в сердце, мозге и почках. В почках NO влияет на гемодинамику путем регуляции сосудистого тонуса афферентной артериолы [31].

Снижение продукции оксида азота, в частности, в сосудистом эндотелии, тесно связано с уменьшением количества функционирующих нефронов вследствие поражения почек. Ингибирование синтеза NO в почках приводит к: уменьшению клубочкового кровотока вместе с увеличением сосудистой резистентности афферентной и эфферентной артериол; снижению ультрафильтрации, почечного кровотока и СКФ; снижению секреции ренина и экскреции натрия; повышению артериального давления и ухудшению функции почек; образованию активных форм кислорода и др. [33].

По данным зарубежных исследований, выявлена корреляция между маркерами оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункцией [34]. Эндотелиальная дисфункция может быть следствием снижения способности эндотелия синтезировать, освобождать или инактивировать оксид азота [32]. Необходимо отметить, что окислительный стресс присутствует у пациентов при всех стадиях ХБП и может способствовать раннему прогрессированию дисфункции эндотелия при ХБП [28].

Вторым важным звеном в цепи механизмов, ведущих к развитию дефицита оксида азота и эндотелиальной дисфункции при патологии почек является дефицит L-аргинина [28, 35]. Как уже отмечалось, оксид азота синтезируется из L-аргинина. L-аргинин и его метилированные аналоги (метиларгинины) играют ведущую роль в регуляции биодоступности оксида азота в организме. L-аргинин служит субстратом внутриклеточного фермента NO-синтетазы [36].

Синтез L-аргинина происходит в проксимальных канальцах почек и снижается с потерей функциональной почечной массы. Несмотря на снижение синтеза L-аргинина, концентрация его в плазме крови у пациентов с ХБП поддерживается на нормальном уровне, что может быть связано с повышенной выработкой L-аргинина скелетной мускулатурой и с нарушением транспорта L-аргинина из-за увеличения в организме уремических токсинов (мочевина является важным ингибитором транспорта L-аргинина). Оба механизма могут маскировать снижение синтеза L-аргинина, поддерживая его нормальные плазменные концентрации [28, 37].

Существенный вклад в механизмы развития дисфункции эндотелия при ХБП вносят асимметричный диметиларгинин (АДМА) и монометиларгинин (ММА). Монометиларгинин и асимметричный диметиларгинин являются конкурентными ингибиторами всех изоформ NO-синтетазы. Элиминация свободных MMA и АДМА осуществляется преимущественно путем ферментативного гидролиза диметиларгинин — диметиламиногидролазой (ДДАГ), которая в большом количестве содержится в ткани почки. Лишь небольшая доля данных веществ выводится с мочой в неизменном виде [36].

Выведение асимметричного диметиларгинина с мочой нарушается при поражении почек и способствует повышенной его концентрации в плазме крови. Было показано, что синтез оксида азота снижается у больных с ХБП, в частности, за счет ограниченного синтеза аргинина и повышенной концентрации АДМА. Эти



факторы способствуют эндотелиальной дисфункции и прогрессированию поражения почек. К механизмам накопления АДМА в организме при ХБП относят: нарушение активности диметиларгинин — диметиламиногидролазы и нарушение почечной экскреции [33].

Согласно данным, полученным Кононенко Е.В. (2010), у детей с начальными проявлениями заболеваний почек и нормальной СКФ уже существенно увеличены плазменные уровни АДМА, что свидетельствует о начальных проявлениях эндотелиальной дисфункции. При дальнейшем прогрессировании ХБП у детей выявлен значительный рост уровня АДМА в плазме крови, снижение соотношения L-аргинин/АДМА и угнетение синтеза оксида азота, что демонстрирует нарушение системы вазодилатация/вазоконстрикция в сторону последней и приводит к последующему усугублению повреждения почек [38].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Маргиева Т.В., Смирнов И.Е., Тимофеева А.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция при различных формах хронического гломерулонефрита у детей // Российский педиатрический журнал. — 2009. — № 2. — С. 34-35.
2. Маргиева Т.В., Сергеева Т.В. Участие маркеров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 3. — С. 22-23.
3. Шишкин А.Н., Линдина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия. — 2008. — Т. 14, № 4. — С. 315.
4. Панина И.Ю., Румянцев А.Ш., Меншутина М.А. и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные // Нефрология. — 2007. — Т. 11, № 4. — С. 28-30.
5. Группа компаний БиохимМак Маркеры дисфункции эндотелия. — С. 49-50.
6. Головаченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // Consilium medicum Ukraina. — 2010. — № 11. — С. 38-39.
7. Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В. и др. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения // Российский кардиологический журнал. — 2005. — № 4 (54). — С. 94.
8. Бобкова И.Н., Чеботарева И.В., Рамеев В.В. и др. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита, современные возможности ее коррекции // Терапевтический архив. — 2005. — Т. 77, № 6. — С. 92-96.
9. Коных Е.А., Парамонова Н.С. Клинические особенности течения острого и хронического гломерулонефритов у детей с дисфункцией эндотелия // Журнал ГрГМУ. — 2010. — № 2. — С. 149.
10. Одиноц Ю.В., Кононенко Е.В. Значение определения асимметричного диметиларгинина при хроническом заболевании почек у детей // Здоровье ребенка. — 2010. — № 1 (22). — С. 62-64.
11. Иванова И.Е. Хроническая болезнь почек у детей и подростков // Здравоохранение Чувашии. — 2013. — № 3. — С. 83-84.
12. Вялкова А.А., Зорин И.В., Гордиенко Л.М. и др. Вопросы диагностики хронической болезни почек у детей // Практическая медицина. — 2013. — № 6 (75). — С. 72-77.
13. Fassett R.G., Venuthurupalli S.K., Gobe G.C. et al. Biomarkers in chronic kidney disease: A review // Kidney Int. — 2011. — Vol. 80, № 8. — P. 806-807.
14. Комарова О.В., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у детей // Российский педиатрический журнал. — 2012. — № 5. — С. 23-26.
15. Волгина Г.В., Перепечных Ю.В., Бикбов Б.Т. и др. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. — 2000. — № 4. — С. 252-259.
16. Сивцева Е.А. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции у детей с нефротическим синдромом при первичном гломерулонефрите: автореф. — 2013. — С. 3.
17. Курапова М.В., Низямова А.Р., Ромашева Е.П. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической болезнью почек // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. — 2013. — Т. 15, № 3 (6). — С. 1823.
18. Кудрякова А.С. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных с хронической болезнью почек: автореф. — 2013. — С. 3.
19. Курапова М.В., Низямова А.Р. Современное состояние проблемы эндотелиальной дисфункции при хронической почечной недостаточности (Обзор литературы) // Аспирантский вестник Поволжья. — 2013. — № 1-2. — С. 55-56.
20. Смирнов А.В., Петрищев Н.Н., Панина Ю.В. Уровень эндотелина-1 и реактивность сосудов микроциркуляторного русла кожи

Таким образом, анализ литературных данных показал, что нарушения обмена аргинина и оксида азота, оксидативный стресс и повышенные уровни АДМА принимают одинаковое участие как в формировании эндотелиальной дисфункции при ХБП, так и в прогрессировании ХБП у детей. Современная концепция ХБП, отражающая характер и скорость прогрессирования почечной патологии до терминальной стадии почечной недостаточности, требует пристального изучения роли эндотелиальной дисфункции как возможного прогностически значимого фактора в развитии нефросклероза. Принимая во внимание важную роль дисфункции эндотелия в патогенезе ХБП, установление возможных механизмов воздействия на дисфункцию эндотелия является актуальным и имеет практическую значимость, обеспечивая основу для разработки новых направлений фармакотерапии ХБП.

у больных на ранних стадиях хронической болезни почек // Терапевтический архив. — 2011. — № 6. — С. 13-15.

21. Lemieux C., Maliba R., Favier J. et al. Angiopietins can directly activate endothelial cells and neutrophils to promote proinflammatory responses // Blood. — 2005. — 105 (4). — P.1523-1530.

22. Харламова У.В., Ильичева О.Е. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и поражения брахиоцефальных артерий у больных с хронической болезнью почек // Альманах клинической медицины. — 2010. — № 22. — С. 61-65.

23. Ребров А.П., Зелепукина Н.Ю. Дисфункция эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом в различных стадиях почечной недостаточности // Нефрология и диализ. — 2001. — № 3 (4). — С. 39-46.

24. Pollak V., Kant S. Hariharan. Diffuse and focal proliferative LN. Treatment, approaches and results // Nephron. — 1991. — № 59. — P. 177-193.

25. Stam F., van Guldener C., Becker A. et al. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study // J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — № 2. — P. 537-545.

26. Березинец О.Л., Россоловский А.Н., Блюмберг Б.И. Современные аспекты развития прогрессирования ишемической болезни сердца у больных хронической болезнью почек // Бюллетень медицинских Интернет конференций. — 2014. — Т. 4, № 1. — С. 72-74.

27. Landray M.J., Wheeler D.C. et al. Inflammation, Endothelial dysfunction and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) Study // Am. J. Kidney Dis. — 2004. — № 43. — P. 244-253.

28. Christopher R. Martens, David G. Edwards Peripheral Vascular Dysfunction in Chronic Kidney Disease // Cardiology Research and Practice. — 2011. — № 1. — P. 2-6.

29. Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M. et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases // Circulation Journal. — 2009. — № 3. — P. 411-415.

30. Guzik T.J., Harrison D.G. Vascular NADPH oxidases as drug targets for novel antioxidant strategies // Drug Discovery Today. — 2006. — № 11-12. — P. 524-526.

31. Тугушева Ф.А., Зубина И.М. Оксидативный стресс и его участие в неиммунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек // Нефрология. — 2009. — Т. 13, № 3. — С. 43-46.

32. Саенко Ю.В., Шутов А.М. Роль оксидативного стресса в патологии сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями почек // Нефрология и диализ. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 138-139.

33. Luis Aldamiz-Echevarria, Fernando Andrade Asymmetric Dimethylarginine, Endothelial Dysfunction and Renal Disease // Int. J. Mol. Sci. — 2012. — № 13. — P. 11290-11296.

34. Annuk M., Zilmer M., Lind L. et al. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure // J. Am. Soc. Nephrol. — 2001. — № 12. — P. 2747-2750.

35. Дзугкоев С.Г., Можаяева И.В., Такоева Е.А. и др. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 4-1. — С. 198-199.

36. Суховершин Р.А. Метаболизм аргинина и его метилированных аналогов в физиологических условиях и при остром повреждении почек у крыс: автореф. — 2012. — С. 3-4.

37. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины // Украинский медицинский журнал. — 2009. — № 6 (74). — С. 34-35.

38. Кононенко Е.В. Роль асимметричного диметиларгинина в формировании и прогрессировании хронического заболевания почек у детей: автореф. — 2010. — С. 3-4.