

УДК 611.018.74-06:616.12-008.331.1-053.2/6

Д.И. САДЫКОВА¹, Е.В. СЕРГЕЕВА¹, Г.Н. АФЛЯТУМОВА²

¹Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

²Детская республиканская клиническая больница, 420138, г. Казань, ул. Оренбургский Тракт, д. 140

Значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии у детей и подростков

Садыкова Динара Ильгизаровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсами ПП и ПДО, тел. (843) 237-30-37, e-mail: sadykovadi@mail.ru

Сергеева Елена Владимировна — аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсами ПП и ПДО, тел. +7-919-620-02-62, e-mail: evs131@mail.ru

Афлятумова Гульфия Нагимовна — врач-кардиолог, тел. +7-987-296-75-36, e-mail: aflyatumovagulfia@mail.ru

В статье представлен обзор литературы, посвященный современной эндотелиологии. Описаны роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса, механизмы формирования дисфункции эндотелия, NO-зависимые механизмы гипертонии. Подчеркнуто значение свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы защиты в становлении эндотелиальной дисфункции и развитии артериальной гипертензии у детей и подростков.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дети, подростки, дисфункция эндотелия, оксид азота, эндотелин.

D.I. SADYKOVA¹, E.V. SERGEYEVA¹, G.N. AFLYATUMOVA²

¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

²Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 140 Orenburgskiy trakt, Kazan, Russian Federation, 420063

Role of endothelial dysfunction in hypertension in children and adolescents

Sadykova D.I. — D. Med. Sc., Professor of the Department of Hospital Pediatrics, tel. (843) 237-30-37, e-mail: sadykovadi@mail.ru

Sergeyeva E.V. — postgraduate student of the Department of Hospital Pediatrics, tel. +7-919-620-02-62, e-mail: evs131@mail.ru

Aflyatumova G.N. — cardiologist, tel. +7-987-296-75-36, e-mail: aflyatumovagulfia@mail.ru

The article presents a literature review of the modern endotheliology. The role of the endothelium in the regulation of vascular tone is stated; the mechanisms of endothelial dysfunction are shown; the NO-dependent mechanisms of hypertension are discussed; the value of free-radical oxidation and antioxidant defense system is described in the development of endothelial dysfunction and hypertension in children and adolescents.

Key words: arterial hypertension, children, adolescents, endothelial dysfunction, nitric oxide, endothelin.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной инвалидизации и смертности на планете, унося ежегодно около 17 млн жизней [1, 2]. Артериальная гипертензия (АГ) — одна из актуальных медико-социальных проблем в современной медицине, что обусловлено не только широкой распространенностью в популяции, но и высоким риском сосудистых осложнений, нарушающих трудоспособность людей самого активного возраста и определяющих более половины всех случаев смерти взрослого населения. Тревожит тот факт, что АГ существенно «помолодела», и ее развитие уже не является редкостью у детей и подростков [3].

Согласно данным, полученным в результате научных исследований, в настоящее время не более 2-15% детей (в зависимости от возраста) можно признать здоровыми [4]. В динамике наблюдения среди детей всех возрастных групп отмечается преимущественный рост хронической патологии, частота которой за последнее десятилетие увеличилась на 22%, а ее доля среди всех нарушений здоровья, в частности среди школьников, достигла 32% [5]. Проведение многочисленных массовых обследований детской популяции показывает, что частота АГ составляет, в зависимости от возраста, от 2,4 до 18%. В последние десятилетия отмечается рост заболевания, которая, по мнению ряда авто-



ров, манифестирует преимущественно в подростковом возрасте [6, 7].

Артериальная гипертензия относительно легко выявляется среди взрослой популяции, в то время как у детей и подростков диагностировать ее на ранних, бессимптомных этапах достаточно сложно. Хроническое повышение артериального давления (АД) для них нетипично. Вариабельность его определяется целым рядом гуморальных факторов этой возрастной группы. К среднему школьному возрасту наблюдается снижение нестабильности показателей АД, что связано с качественными изменениями в процессах регуляции этого показателя. Нередко наблюдается нормализация измененного показателя АД в старшем возрасте. Поэтому в большинстве случаев знак равенства между артериальной гипертензией и гипертонической болезнью подростков неправомерен [8].

Генез артериальной гипертензии сложен, поскольку обусловлен многообразными гемодинамическими и патофизиологическими сдвигами, нарушающими физиологическое равновесие между прессорными и депрессорными системами организма. Каковы бы ни были патогенетические механизмы, они приводят к нарушению ауторегуляции кровотока, которая находится под контролем различных нейрогуморальных факторов. Из них наиболее значимым является функциональное состояние центральной нервной системы, а среди гуморальных факторов — прессорные медиаторы (катехоламины, ренин-ангиотензин-альдостероновая система). Делеционный полиморфизм АПФ через активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствует развитию заболевания у детей и подростков и вносит вклад в раннюю стабилизацию АД на высоких цифрах. Имеются данные, что у 17-25% подростков артериальная гипертензия прогрессирует с формированием в последующем гипертонической болезни [10, 11].

В настоящее время установлено, что появление АГ свойственно подростковому периоду, когда формируются нейрогенные и гуморальные механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы взрослого и наблюдается мощный гормональный всплеск. Нейрогуморальные изменения и высокая частота дисфункции вегетативной нервной системы являются одной из основных патогенетических составляющих повышения АД [9]. Сердечно-сосудистая система активно участвует во всех приспособительных реакциях организма, а ее функциональные возможности уменьшаются с ухудшением адаптации [12]. Показано, что начало учебы в школе сопровождается низкими адаптационными возможностями, снижением функциональных резервов сердечно-сосудистой системы. За период обучения возрастает число детей с нарушениями вегетативного гомеостаза, увеличивается распространенность функциональных отклонений, обусловленных нарушениями вегетативной регуляции [13]. Именно в подростковом возрасте вегетативная составляющая в возникновении артериальной гипертензии является самой существенной [14, 15].

Исследования последних лет убедительно показали важную и самостоятельную роль эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Эта тонкая полупроницаемая мембрана, выстилающая изнутри сердце и сосуды, непрерывно вырабатывает огромное количество важнейших биологически активных веществ, поэтому в настоящее время комплекс клеток эндотелия рассматривают как гигант-

ский паракринный орган, распределенный по всей поверхности человеческого тела [18-20].

Эндотелий вырабатывает вазодилататоры и антиагреганты (оксид азота (NO), брадикинин, простагландин, простагландин E_2 , эндотелиальный фактор гиперполяризации), вазоконстрикторы и проагреганты (эндотелин-1 (ЭТ-1), ангиотензин II (АТII), серотонин, простагландин $F_{2\alpha}$, лейкотриены C_4 , D_4 , тромбоксан A_2), гепарин, активаторы плазминогена, факторы роста. Он обладает сосудодвигательной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, тромболитической, противовоспалительной, антиоксидантной и антипролиферативной активностью. Ему принадлежит чрезвычайно важная роль в развитии атеросклеротических изменений сосудистой стенки, ремоделировании сосудов, ангиогенезе [21].

Эндотелий выполняет барьерную функцию по сохранению равновесия в комплексе целого ряда разнонаправленных процессов в организме. В частности в регуляции тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция), обеспечении целостности анатомического строения и ремоделировании сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации), в формировании воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов, регуляции сосудистой проницаемости, процессов адгезии лейкоцитов), реализации процессов гемостаза и тромболиза (синтез и ингибирование факторов агрегации тромбоцитов и фибринолиза). В упрощенном виде можно выделить основные причины, вызывающие гормональную реакцию эндотелиальной клетки: изменение скорости кровотока; тромбоцитарные медиаторы (серотонин, аденозиндифосфат (АДФ), тромбин); циркулирующие и/или «внутристеночные» нейrogормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, гистамин). В норме в ответ на эти стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза ряда веществ, приводящих к расслаблению гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки. Важнейшим среди этих факторов является NO, обеспечивающий вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегацию тромбоцитов, оказывающий антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие.

Установление роли оксида азота в регуляции физиологических и биохимических процессов является одним из наиболее ярких открытий последних лет. Оно имеет фундаментальное значение и позволяет по-новому подойти к пониманию молекулярного механизма физиологических процессов в клетках. В организме NO синтезируются клетками из аминокислоты L-аргинина. Этот процесс представляет собой комплексную окислительную реакцию, катализируемую ферментом NO-синтазой, которая присоединяет молекулярный кислород к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина. Существует 3 известных вида NO-синтаз: I тип (nNOS) — нейрональная, II тип (iNOS) — индуцибельная, III тип (eNOS) — эндотелиальная. NO-синтазы I и II типа представляют собой ферменты, расположенные в эндотелиоцитах, нейронах, тромбоцитах, нейтрофилах и других клетках. Их активность зависит от присутствия кальция, кальмодулина и обеспечивает нейротрансдукцию в нитрических нейронах, релаксацию кровеносных сосудов и гладкомышечных органов, антиадгезию и антиагрегацию циркулирующих клеток крови, регуляцию синтеза и секреции гормонов. В синтезе NO участвует также ацетилхолин, стимулирующий рецепторы на мем-

бранах клеток эндотелия. В ГМК гуанилатциклаза превращает NO в циклический гуанозинмонофосфат. Последний приводит к дилатации кровеносных сосудов, в том числе венечных артерий [22].

Установлено, что NO является локальным тканевым гормоном, поддерживающим активную вазодилатацию, и одним из основных факторов, регулирующих кровоток и артериальное давление [23]. Нарушение NO-зависимой релаксации артерий может быть вызвано генетически обусловленным снижением продукции NO за счет нарушения NO-оксидазной активности эндотелия, а также быть результатом его ускоренной деградации при оксидативном стрессе.

Уровень NO в периферической крови детей с вегетативной дисфункцией находится в широком диапазоне — от отсутствия до чрезвычайно высокого содержания, но при этом практически у всех больных в крови снижен уровень L-аргинина, что свидетельствует о напряжении в работе оксид-азотсинтезирующей системы. Уровень NO связан с активностью симпатического отдела ВНС, а также прямо коррелирует с интенсивностью фагоцитоза, что, возможно отражает состояние компенсации системы L-аргинин—NO в ситуации оксидативного стресса [24]. В настоящее время накопилось достаточно доказательств, что усиление деятельности аргиназы (ARG) участвует в патогенезе ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе гипертонии. Так, при лечении гипертензивных крыс ингибитором аргиназы (ABH) было показано снижение кровяного давления и улучшение функции сосудов [25].

К основным эндотелиальным вазоконстрикторам относятся ЭТ-1, серотонин и продукты циклооксигеназного пути превращения — простагландин H_2 (ПГ H_2) и тромбоксан A_2 . Одними из наиболее вазоактивных веществ являются эндотелиальные пептиды эндотелины. ЭТ-1 в большинстве случаев образуется в эндотелиальных клетках, но в отличие от других эндотелинов (ЭТ-2, ЭТ-3) может синтезироваться в ГМК сосудов, нейронах, астроцитах, эндометрии, гепатоцитах, тканевых базофилах. Он оказывает непосредственное констрикторное влияние на стенку как артерий, так и вен. К другим вазоконстрикторным агентам относятся АП II , тромбоксан A_2 , простагландин $F_{2\alpha}$, непосредственно действующие на ГМК. Установлено, что эндотелий является важным фактором регулирования коронарного сосудистого тонуса путем образования и высвобождения вазодилаторных и вазоконстрикторных веществ, в частности NO и ЭТ-1.

Эндотелий вовлекается в патологический процесс на ранних стадиях артериальной гипертензии. В этих условиях продукция эндотелий-зависимого релаксирующего фактора (NO) снижается, а эндотелина нарастает, способствуя гипертрофии сосудистой стенки [26]. По данным Л.А. Лапшиной с соавт. (2009), уровень ЭТ-1 в плазме крови у пациентов при начальных стадиях ГБ достоверно превышает таковой у здоровых лиц. Одним из проявлений ЭД у больных является снижение эндотелий опосредованной дилатации артерий. Хотя эндотелий зависимое расслабление гладких мышц сосудов при гипертензии подавлено, синтез и освобождение NO эндотелиальными клетками не нарушены, что можно рассматривать как компенсаторный феномен [27].

Таким образом, по современным представлениям, эндотелию сосудистой стенки и, соответственно, общему периферическому сопротивлению сосуди-

стой стенки (ОПСС), отводится ключевая роль в развитии АГ. Эндотелиальная дисфункция, генез которой окончательно не установлен, является одним из ведущих патогенетических механизмов реализации заболевания. Генетически обусловленная эндотелиальная дисфункция, вследствие которой происходят снижение синтеза вазодилаторов и гиперпродукция вазопрессоров, может быть первичным звеном в патогенезе развития артериальной гипертензии. С другой стороны, нарушение функций эндотелия может быть вторично, поскольку органом-мишенью при артериальной гипертензии является эндотелий [28, 29]. Частота повреждения сосудистой стенки и развитие эндотелиальной дисфункции имеет место у каждого второго подростка с АГ и у каждого четвертого подростка с лабильным артериальным давлением. Наибольшая частота нарушений функции эндотелия установлена у детей и подростков при наличии наследственной предрасположенности к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, повышенного артериального давления и избыточной массы тела [30-32].

Начальные этапы заболевания могут характеризоваться высоким нормальным уровнем АД в диапазоне от 90-го до 95-го перцентиля данного возраста, роста и пола. Проведенное исследование показало связь центральной гемодинамики с функциональной активностью сосудистого эндотелия. Авторы предположили, что у подростков с высоким нормальным уровнем АД имеют место различные механизмы формирования эндотелиальной дисфункции, которые зависят от состояния системного кровообращения. У подростков с гиперкинетическим типом гемодинамики повышенная десквамация эндотелия в сочетании с истощением синтезирующих ресурсов клеток приводила к угнетению образования NO сосудистой выстилкой, а уровень маркеров эндотелиальной дисфункции зависел от показателей сократительной способности миокарда левого желудочка. При гипокинетическом типе центральной гемодинамики активация эндотелиоцитов, связанная с эпизодами повышения АД, приводила к увеличению синтеза NO. Эндотелиальная дисфункция при этом была следствием биохимического повреждения клеток активными метаболитами оксида азота. Полученные результаты позволили предположить, что дисфункция эндотелия у подростков с высоким нормальным уровнем АД носит вторичный характер [33, 34].

Патологические изменения функции эндотелия являются независимым предиктором неблагоприятного прогноза большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Эндотелий представляется идеальной мишенью для терапии. Устранение парадоксальной вазоконстрикции и с помощью повышенной доступности NO в стенке сосудов создание защитной среды, является в настоящее время приоритетными направлениями в изучении фармакологической коррекции артериальной гипертензии [35].

Таким образом, эндотелиальная дисфункция является одним из ключевых звеньев сердечно-сосудистого континуума. Причины развития ее при артериальной гипертензии многообразны и связаны главным образом с длительно существующей гемодинамической перегрузкой артерий, гиперактивацией РААС, симпато-адреналовой системы и ряда других нейрогуморальных систем,



что проявляется извращением реакции эндотелия на обычные стимулы, нарушением образования или блокадой брадикинина и NO. Несмотря на всю важность проблемы, она остается одним из

наиболее изучаемых факторов сердечно-сосудистых катастроф и в то же время наименее исследованных разделов экспериментальной и клинической медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М. Реальный путь снижения в России смертности от ишемической болезни сердца / Д.М. Аронов, М.Г. Бубнова // Кардиосоматика. — 2010. — № 1. — С. 11-17.
2. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиология. — 2007. — № 1. — С. 4-7.
3. Артериальная гипертензия у детей и подростков / В.П. Булатов и др. // Казанский медицинский журнал. — 2006. — Т. 87, № 4. — С. 300-303.
4. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации / А.А. Баранов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2012. — Т. 91, № 3. — С. 9-14.
5. Садыкова Д.И. Артериальная гипертензия у детей: причины и диагностика // Практическая медицина. — 2010. — № 5 (44). — С. 36-41.
6. Anyaegbu E.I. Hypertension in the teenager / E.I. Anyaegbu, V.R. Dharnidharka // *Pediatr. Clin. North. Am.* — 2014 Feb. — Vol. 61 (1). — P. 131-51.
7. Childhood growth and adult hypertension in a population of high birth weight / T. Halldorsson, I. Gunnarsdottir, B.E. Birgisdottir et al. // *Hypertension.* — 2010 Jul. — Vol. 58 (1). — P. 8-15.
8. Peak growth velocity in infancy is positively associated with blood pressure in school-aged children / E. Thiering, I. Brüske, J. Kratzsch et al. // *Journal of Hypertension.* — 2012 June. — Vol. 30 (6). — P. 1114-21.
9. Акарачкова Е.С. Синдром вегетативной дистонии у современных детей и подростков / Е.С. Акарачкова, С.В. Вершинина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2011. — Т. 90, № 6. — С. 129-136.
10. Litwin M. Primary hypertension in children and adolescents is an immuno-metabolic disease with hemodynamic consequences / M. Litwin, J. Michałkiewicz, L. Gackowska // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2013 Aug. — Vol. 15 (4). — P. 331-9.
11. Primary hypertension in childhood / B.S. Bucher, A. Ferrarini, N. Weber et al. // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2013 Oct. — Vol. 15 (5). — P. 444-52.
12. Подлевских Т.С. Функциональные показатели сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста с различным уровнем адаптации // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2012. — Т. 91, № 13. — С. 54-57.
13. Звездина И.В. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы детей в динамике обучения в начальной школе / И.В. Звездина, Н.С. Жигарева, Л.А. Агапова // Российский педиатрический журнал. — 2009. — № 2. — С. 19-22.
14. Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией / И.В. Плотникова, В.В. Безляк, И.В. Трушкина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2010. — Т. 89, № 3. — С. 45-51.
15. Шкапо В.Л. Место суточного мониторирования артериального давления в клинической практике / В.Л. Шкапо, М.Ю. Пенькова, Л.А. Резник // Экспериментальная клиническая медицина. — 2011. — № 4 (53). — С. 103-109.
16. Кисляк О.А. Артериальная гипертензия в подростковом и молодом возрасте / О.А. Кисляк // Актуальные вопросы диагностики и фармакотерапии в педиатрии: лекции для практикующих врачей. X Российский национальный Конгресс «Человек и лекарство». — М., 2004. — С. 102-116.
17. Рекомендации ВНОК и Ассоциации детских кардиологов России по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков. — М., 2009.
18. Садыкова Д.И. Первичная артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда в детском и подростковом возрасте / Д.И. Садыкова, И.Я. Лутфуллин // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2009. — Т. 88, № 5. — С. 16-21.
19. Артериальная гипертония и дисфункция эндотелия (часть I) / А.А. Попова С.Д. Маянская, Н.Н. Маянская и др. // Вестник современной клинической медицины. — 2009. — № 2. — С. 41-46.
20. Артериальная гипертония и дисфункция эндотелия (часть II) / С.Д. Маянская, А.А. Попова, Н.Н. Маянская и др. // Вестник современной клинической медицины. — 2009. — № 3. — С. 43-48.
21. Связь толщины интимы-медии сонных артерий с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у молодых мужчин / Е.Ю. Зволинская, В.Б. Розанов, А.А. Александров и др. // Кардиология. — 2012. — № 8. — С. 54-60.
22. Состояние вазомоторной функции эндотелия у молодых лиц с отягощенным по артериальной гипертензии анамнезом / И.А. Гребенкина, С.Д. Маянская, А.А. Попова, Е.Б. Лукша // Практическая медицина. — 2011. — № 4.
23. Circulating blood endothelial nitric oxide synthase contributes to the regulation of systemic blood pressure and nitrite homeostasis / K.C. Wood, M.M. Cortese-Krott, J.C. Kovacic et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2013 Aug. — Vol. 33 (8). — P. 1861-71.
24. Содержание оксида азота в периферической крови детей и подростков с вегетативными дисфункциями / В.Г. Майданик, Н.В. Хайтович, Е.П. Сидорик и др. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2007. — Т. 86, № 2. — С. 15-19.
25. Popovici B. Correlation between essential hypertension and carotid intima thickness in children / B. Popovici, O. Brumaru // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* — 2011 Jan-Mar. — Vol. 115 (1). — P. 85-90.
26. Kallio R., Jokinen E., Saarinen M. et al. Arterial intima — media thickness, endothelial function, and apolipoproteins in adolescents frequently exposed to tobacco smoke // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* — 2010. — Vol. 3. — С. 196-203.
27. Черная Н.Л. Функциональные свойства эндотелия периферических сосудов у детей подросткового возраста / Н.Л. Черная, И.В. Иванова, А.В. Истомин // Кардиология. — 2012. — № 8. — С. 61-65.
28. Драпкина О.М. Коррекция эндотелиальной дисфункции: акцент на липидоснижающую терапию / О.М. Драпкина, О.Н. Дикур // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. — 2010. — № 1. — С. 49-53.
29. Занина Е.В. Функциональное состояние эндотелия у доношенных новорожденных, родившихся от женщин с гипертонической болезнью / Е.В. Занина, Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2013. — Т. 92, № 2. — С. 21-23.
30. Агапитов Л.И. Диагностика и лечение артериальной гипертензии в детском возрасте / Л.А. Агапитов // Лечащий врач. — 2009. — № 8. — С. 29-32.
31. Агапитов Л.И. Диагностика и лечение артериальной гипертензии в детском возрасте / Л.А. Агапитов // Лечащий врач. — 2009. — № 9. — С. 56-58.
32. Розанов В.Б. Эпидемиология артериальной гипертензии в подростковой популяции / В.Б. Розанов // Качество жизни. Медицина. Болезни подростков. — М., 2008. — № 1(24). — С. 8-13.
33. Взаимосвязь гемодинамического профиля и функционального состояния сосудистого эндотелия у подростков с высоким нормальным артериальным давлением / Е.Н. Андрианова, А.И. Рывкин, О.А. Бусова, Н.Л. Карпук // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2008. — Т. 87, № 2. — С. 15-18.
34. Мальцев С.В. Роль факторов риска развития гипертонической болезни в формировании кардиогемодинамических отношений у детей с артериальными дистониями: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Мальцев. — М., 2006. — 24 с.
35. Глобальное резюме по гипертензии / ВОЗ, 2013. — 40 с.