

Раздел 6

МЕДИЦИНА

Редактор раздела:

МАРИНА ГЕННАДЬЕВНА ЧУХРОВА – доктор медицинских наук, профессор, Новосибирский государственный университет (г. Новосибирск)

УДК: 616.12-008.331.1-092:616-056.52:611-018.74:616.153.857

Molodan D.V. CHANGING OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN HYPERTENSION PATIENTS WITH OBESITY AND ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA. This work studies the changes of endothelial function indicators at different levels of uric acid in blood serum in patients suffering from hypertension combined with obesity. Hyperuricemia was defined when uric acid level > 420 mmol / l in men and > 360 mmol / l in women. The endothelial function was assessed by the levels of endothelium- dependent vasodilatation and microalbuminuria; also, were determined the level of nitric oxide metabolites and the activity of asymmetric dimethylarginine. It has been found that with the rise of uric acid level in blood, endothelial function impairs. The obtained results suggest a possible association between endothelial lesions and increased levels of uric acid.

Key words: hyperuricemia, hypertension, obesity, endothelial dysfunction.

Д.В. Молодан, аспирант каф. внутренней медицины №1 Харьковского национального медицинского университета, г. Харьков, Украина, E-mail: molvla@narod.ru

ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ОЖИРЕНИЕМ И БЕССИМПТОМНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ

В работе изучено функциональное состояние эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с ожирением и бессимптомной гиперурикемией. Гиперурикемия диагностировалась при уровне мочевой кислоты >420 мкмоль/л у мужчин и > 360 мкмоль/л у женщин. Исследовалась эндотелий-зависимая вазодилатация, микроальбуминурия, определялся уровень метаболитов оксида азота и активность асимметричного диметиларгинина. Было установлено, что по мере нарастания уровня мочевой кислоты в крови происходит ухудшение функционального состояния эндотелия. Полученные результаты указывают на возможную связь между поражением эндотелия и повышением уровня мочевой кислоты.

Ключевые слова: бессимптомная гиперурикемия, гипертоническая болезнь, ожирение, эндотелиальная дисфункция.

Ключевым звеном в механизмах развития патологии сердечно-сосудистой системы является нарушения функционального состояния эндотелия. Являясь местом синтеза вазоактивных медиаторов, прежде всего важнейшего системного вазодилатора – оксида азота, эндотелий принимает активное участие в регуляции сосудистого тонуса [1; 2].

Эндотелиальный слой участвует в транспорте веществ из сосудистого русла в стенку сосуда и обратно. Развитие поражений сосудистой стенки невозможно при нормально функционирующем эндотелии и начинается с его повреждения. При этом эндотелиальная дисфункция приводит не только к нарушениям сосудистого тонуса, а и к ремоделированию самой сосудистой стенки, то есть, к малообратимым структурным изменениям, непосредственно запускающим процессы атерогенеза [3]. К нарушению функции эндотелия могут приводить такие распространённые заболевания, как гипертоническая болезнь (ГБ) и абдоминальное ожирение (АО). У больных ГБ обнаружено нарушение ацетилхолин-индуцированной и потокозависимой вазодилатации [4].

Признаки эндотелиальной дисфункции, как правило, находят при абдоминальном ожирении. Выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью ожирения и выраженностью нарушений эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) [5]. По-видимому, это связано с тем, что адипоциты при ожирении

приобретают способность к неконтролируемому синтезу адипокинов – цитокинов, хемокинов, гормоноподобных белков, эффекты которых способствуют развитию системного воспаления, ингибированию эндотелиальной синтазы оксида азота, повышению образования реактивных форм кислорода и в итоге приводят к снижению образования оксида азота, уменьшению его биодоступности и нарушению функций эндотелия [5; 6]. Ожирение является фактором, который самостоятельно может приводить к формированию артериальной гипертензии (АГ), что наблюдается даже у лиц, не имеющих других факторов риска развития АГ [5].

При сочетании АГ с АО наблюдаются значительно более неблагоприятные изменения функций эндотелия, чем те, что обнаруживаются при наличии только одного из этих заболеваний. Происходит взаимоотягощение патологий, возрастает риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (развития инфарктов и инсультов). Наиболее неблагоприятные условия для функционального состояния эндотелия наблюдаются при метаболическом синдроме (МС) – сочетании АГ, АО, дислипидемии и инсулинорезистентности. При МС, как и при наличии составляющих его компонентов (ГБ, АО), часто обнаруживают повышение уровня мочевой кислоты (МК) в крови – бессимптомную гиперурикемию (БГУ). Значение БГУ в развитии дисфункции эндотелия изучено недостаточно. С одной сторо-

ны, по данным ряда авторов, сама по себе МК является антиоксидантом. В некоторых работах утверждается, что с ней связано до 60% антиоксидантной активности крови. В тоже время, существует достаточное количество публикаций, в которых утверждается о прямо противоположных свойствах МК, в частности, о наличии прямой зависимости между уровнем МК и уровнем оксидативного стресса. Указанные противоречия, возможно, связаны с нелинейностью физиологических эффектов мочевой кислоты, изменчивостью её свойств, способностью модифицировать свойства антиоксиданта и приобретать прооксидантную активность [7]. Полиморфность эффектов МК может быть обусловлена структурными изменениями продуцирующего МК фермента, то есть с преобразованием его оксидоредуктазной формы в оксидазную, что влечёт за собой активацию синтеза активных форм кислорода. При этом крайне сложно установить, с активностью какой из изоформ фермента связано возникновение БГУ [8].

Одновременно уровень МК в крови зависит от функционального состояния почек, в которых происходит реабсорбция до 95% профильтровавшейся МК [9].

Учитывая малочисленность и противоречивость данных о взаимосвязях уровня МК в крови с функциональным состоянием эндотелия при БГУ и широкое распространение сочетания ГБ с ожирением, было проведено исследование, посвящённое изучению показателей эндотелиальной функции у больных ГБ с ожирением и БГУ.

Материалы и методы. Основную группу пациентов, включённых в исследование, составили 45 больных ГБ I и II стадии с 1-3 степенями повышения артериального давления (АД). Все больные имели ожирение I-II степени. Средний возраст исследуемых составил $(58,13 \pm 1,95)$ лет. Мужчин было 19 (41,81%), женщин – 26 (58,19%). Больные были разделены на две подгруппы в зависимости от уровня урикемии. В 1-ю вошли пациенты с нормоурикемией (НУ) ($n=21$), во 2-ю с бессимптомной гиперурикемией (БГУ) ($n=24$). Группу контроля составили 12 практически здоровых нормотензивных пациентов, сопоставимых по полу и возрасту с больными основной группы.

Обследование пациентов проводилось в условиях стационара и поликлиники ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины».

Отбор пациентов проводился согласно модифицированных критериев Adult Treatment Panel III (ATP III) (2005 г.), одобрен-

ных в Европейских рекомендациях по лечению артериальной гипертензии (2007) и рекомендованных Украинской ассоциацией кардиологов по профилактике и лечению артериальной гипертензии (2008). Границы норм мочевой кислоты устанавливались исходя из рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по диагностике и лечению подагры (2006). Верхняя граница нормы мочевой кислоты для мужчин составляла 420 мкмоль/л, для женщин – 360 мкмоль/л.

В исследование не включались больные с симптоматической АГ, сахарным диабетом, активными воспалительными процессами, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью высокого функционального класса (III-IV по NYHA), подагрой, заболеваниями почек, печени, крови и злоупотребляющие алкоголем.

Всем больным проводились общепринятые клинико-лабораторные и инструментальные обследования. Уровень артериального давления (АД) определяли как среднее из трех измерений, которые проводили с интервалом в 5 минут в положении сидя.

Обследуемым измеряли рост, массу тела, окружность талии (ОТ). Определяли индекс массы тела (ИМТ) по формуле $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. При $ИМТ > 30,0$ кг/м² диагностировали ожирение. Для оценки абдоминального ожирения проводилось измерение окружности талии (ОТ), показатель считался повышенным, если превышал 94 см у мужчин и 80 см у женщин.

Для оценки функционального состояния эндотелия определялись ЭЗВД, метаболиты оксида азота ($NO_2 + NO_3$) (МОА), микроальбуминурия (МАУ) и ингибитор субстрата синтазы оксида азота – асимметричный диметиларгинин (АДМА).

ЭЗВД оценивали по результатам проведения манжеточной пробы с реактивной гиперемией [10]. Исследование проводилось на ультразвуковом диагностическом комплексе LOGIQ 5 (General Electric, США), для сканирования плечевой артерии использовался датчик с частотой 7,5 МГц. Снижение процента прироста диаметра артерий менее 10% свидетельствовало об уменьшении эндотелийзависимой вазодилатации плечевых артерий.

Содержание мочевой кислоты в крови определяли ферментным способом на фотометре – анализаторе Humareader N 2106 (Германия). Исследование АДМА в крови проводилось набором фирмы «Immunodiagnostika» (Германия), МАУ определялась набором «Гранум» (Украина).

Таблица 1

Антропометрические показатели, уровни артериального давления и мочевой кислоты в крови у больных ГБ с АО и здоровых лиц ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа		Контрольная группа ($n=12$)
	Больные с НУ ($n=21$)	Больные с БГУ ($n=24$)	
Пол (м/ж)	9/12	10/14	5/7
Возраст, лет	$57,1 \pm 1,56$	$58,90 \pm 1,49$	$56,30 \pm 2,54$
САД, мм рт.ст.	$160,75 \pm 2,13^*$	$165,30 \pm 2,05^*$	$115,3 \pm 1,33$
ДАД, мм рт.ст.	$97,90 \pm 1,10^*$	$100,75 \pm 0,75^{***}$	$76,0 \pm 1,8$
ИМТ, кг/м ²	$33,39 \pm 0,42^*$	$36,30 \pm 0,69^{***}$	$22,59 \pm 0,74$
ОТ, см	$96,05 \pm 1,65^*$	$115,37 \pm 2,48^{***}$	$82,35 \pm 2,8$
МК, мкмоль/л	$294,25 \pm 15,32^*$	$474,50 \pm 14,62^{***}$	$255,40 \pm 10,98$

* – достоверность различий по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$),

** – достоверность различий в основной группе, между больными с БГУ и НУ ($p < 0,05$)

Таблица 2

Показатели функционального состояния эндотелия у больных ГБ с АО и здоровых лиц ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа		Контрольная группа ($n=12$)
	Больные с НУ ($n=21$)	Больные с БГУ ($n=24$)	
ЭЗВД (%)	$5,4 \pm 1,12^*$	$4,43 \pm 0,38^{***}$	$12,42 \pm 0,37$
МОА ($NO_2 + NO_3$), мкмоль/л	$32,70 \pm 1,10^*$	$40,18 \pm 3,15^{***}$	$21,05 \pm 1,83$
МАУ, мг/сутки	$19,46 \pm 1,84^*$	$27,99 \pm 2,89^{***}$	$7,78 \pm 1,4$
АДМА, мкмоль/л	$0,62 \pm 0,01^*$	$0,73 \pm 0,02^{***}$	$0,34 \pm 0,01$

* – достоверность различий по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$),

** – достоверность различий в основной группе, между больными с БГУ и НУ ($p < 0,05$)

Сумма стабильных метаболитов оксида азота (NO_2 и NO_3) в сыворотке крови исследовалась спектрофотометрическим методом с применением реактива Гриса [11; 12].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica, версия 8.0. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Пациенты всех трёх групп были сопоставимы между собой по гендерным показателям и возрасту. Группы больных с НУ и с БГУ достоверно отличались по ИМТ, ОТ и диастолическому АД. Регистрировались несколько более высокие цифры систолического АД в группе с БГУ по сравнению с больными с НУ, но разница между показателями не была статистически значимой (таблица 1).

Антропометрические показатели, уровень АД и МК в крови у обследованных пациентов представлены в таблице 1.

Как видно из полученных данных, у больных с более высокими уровнями МК отмечались большие показатели ОТ и ИМТ. При изучении функционального состояния эндотелия был проведён анализ уровней ЭЗВД, МОА, МАУ и АДМА. В группе больных с БГУ, по сравнению с группой контроля, наблюдались изменения указанных показателей, свидетельствующие о нарушении функции эндотелия (таблица 2).

Обращало внимание значительное снижение ЭЗВД у больных ГБ с АО. Так, у больных с БГУ этот показатель составил $4,43 \pm 0,38$ %, в то время как в группе контроля он был существенно выше – $12,4 \pm 0,37$ % ($p < 0,05$). При БГУ отмечалось увеличение МАУ. Этот показатель рассматривается в настоящее время как маркер системного поражения эндотелия, а также как показатель неблагоприятного прогноза и наличия сосудистых поражений [13]. Показатель МАУ у больных с БГУ составил $27,99 \pm 2,89$ мг/сутки, в группе контроля – $7,78 \pm 1,4$ мг/сутки ($p < 0,05$). Изменения уровней МОА и АДМА проявлялись в виде увеличения их значений. Так, уровень МОА в группе БГУ составил $40,18 \pm 3,15$, в группе контроля – $21,05 \pm 1,83$ мкмоль/л, а АДМА – $0,73 \pm 0,02$ и $0,34 \pm 0,01$ мкмоль/л соответственно ($p < 0,05$). Было выявлено, что у больных с НУ также наблюдается ухудшение показателей функционального состояния эндотелия – уровень ЭЗВД у них был снижен с одновременным повышением показателей МАУ, МОА и АДМА. Однако их изменения были менее выражены по сравнению с теми, что наблюдались в группе больных с БГУ. Так, ЭЗВД в группе БГУ составила $5,4 \pm 1,12$ %, в группе контроля – $12,4 \pm 0,37$ %, показатели МАУ, МОА и АДМА в группах пациентов с БГУ и контрольной группе соответственно составили $19,46 \pm 1,84$ мг/сутки и $7,78 \pm 1,4$ мг/сутки, $32,70 \pm 1,10$ мкмоль/л и $21,05 \pm 1,83$ мкмоль/л, $0,62 \pm 0,01$ мкмоль/л и $0,34 \pm 0,01$ мкмоль/л.

Сравнение показателей состояния эндотелия в группе больных с НУ и БГУ демонстрировало их прогрессирующее ухудшение по мере нарастания уровня мочевой кислоты в крови. Больные с НУ и БГУ имели различные величины показателей ЭЗВД, МОА, МАУ и АДМА: у больных с НУ ЭЗВД составила $5,4 \pm 0,25$ %, у больных БГУ – $4,43 \pm 0,38$ %, МОА соответственно $32,70 \pm 1,10$ мкмоль/л и $40,18 \pm 3,15$ мкмоль/л, МАУ – $19,46 \pm 1,84$ мг/сутки и $27,99 \pm 2,89$ мг/сутки, АДМА – $0,62 \pm 0,01$ мкмоль/л и $0,73 \pm 0,02$ мкмоль/л (таблица 2).

Обсуждение полученных результатов. В проведенном нами исследовании было установлено, что показатели функционального состояния эндотелия у больных ГБ с АО достоверно отличаются от пациентов группы контроля, демонстрируя наличие выраженной эндотелиальной дисфункции. Эти данные согласуются с результатами исследований других авторов [14; 15].

При сравнительном анализе показателей функционального состояния эндотелия у больных с НУ и БГУ выявлено прогрессирующее снижение интегрального показателя функционального состояния сосудистой стенки, ЭЗВД, при нарастании уровня

МК в крови. Величина ЭЗВД оказалась ниже у больных с БГУ по сравнению с её величиной у пациентов с НУ. Наличие достоверных отличий по уровню МК у пациентов с НУ и БГУ и статистически значимых корреляций уровня МК с величинами ЭЗВД ($r = -0,45$; $p = 0,00$), МАУ ($r = 0,47$; $p = 0,00$) и АДМА ($r = 0,49$; $p = 0,00$) в группе пациентов с БГУ позволяет заключить, что повышенный уровень МК в крови у больных ГБ с АО и БГУ является эндотелий-поражающим фактором. В группе пациентов с БГУ выявлены и более высокие значения МАУ, что также свидетельствует о нарастании эндотелиальной дисфункции при увеличении концентрации в крови МК [13]. Обнаруженное увеличение МОА, которое является свидетельством повышенной продукции оксида азота [16], на фоне одновременного снижения всех остальных показателей функционального состояния эндотелия может показаться на первый взгляд парадоксальным. Действительно, по данным литературы, показатели МОА как правило снижаются при нарастании тяжести кардиоваскулярной и метаболической патологии, что отражает уменьшение активности эндотелиальной синтазы оксида азота и нарушение синтеза последнего в эндотелии. Однако, при развитии гипертензивной болезни происходит активация индуцибельной синтазы оксида азота, что сопровождается гиперпродукцией оксида азота (которую и отражает подъём уровня МОА), который в этих условиях утрачивает свои органопротекторные свойства и начинает оказывать прямой цитотоксический эффект. Под влиянием оксида азота происходит резкая вазодилатация, усиливается сосудистая проницаемость, формируется отек и последующее развитие воспалительной реакции. При этом оксид азота соединяется с супероксидом, образует пероксинитрит анион (ONOO^-), который индуцирует повреждение ДНК и участвует в реализации окислительного стресса [17].

В развитии дисфункции эндотелия свой вклад может вносить АДМА путём блокирования эндотелиальной синтазы оксида азота. При этом не только снижается продукция важного вазодилатора, а и происходит нарушение деятельности фермента, его продуцирующего [18]. По результатам проведённого исследования, количество АДМА в крови при нарастании уровня МК увеличивалось и достигало максимальных значений в группе пациентов с БГУ, в которой выявлялись и наиболее выраженные нарушения функционального состояния эндотелия в виде снижения ЭЗВД и повышения уровней АДМА, МОА и МАУ.

Таким образом, выявленные изменения показателей функционального состояния эндотелия однозначно свидетельствовали о наличии выраженной эндотелиальной дисфункции у больных ГБ с АО. При этом степень эндотелиальной дисфункции у больных ГБ с АО нарастала с увеличением концентрации в крови МК.

На сегодняшний день нет полной ясности в том, какой фактор у больных ГБ с АО оказывает наибольшее влияние на функциональное состояние эндотелия. Более детальное изучение взаимосвязей величины ИМТ, уровня АД, МК, липидов и продуктов перекисного окисления липидов в крови с показателями функционального состояния эндотелия для выявления степени негативного влияния каждого из них на функцию эндотелия является одной из задач дальнейших исследований.

Выводы

1. Больные ГБ с АО характеризуются наличием нарушений функционального состояния эндотелия, которое проявляется снижением степени ЭЗВД по данным пробы с реактивной гиперемией и повышением уровня МАУ и содержания в крови МОА и АДМА.

2. У больных ГБ с АО степень эндотелиальной дисфункции нарастает с увеличением концентрации в крови МК, повышенный уровень которой у больных с БГУ является эндотелий-повреждающим фактором, о чём свидетельствуют статистически значимые корреляции уровня МК с показателями функционального состояния эндотелия.

Библиографический список

1. Münzel, T. Vascular consequences of endothelial nitric oxide synthase uncoupling for the activity and expression of the soluble guanylyl cyclase and the cGMP-dependent protein kinase / Münzel T., Daiber A., Ullrich V., Mulsch A. // *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* – 2005. – V. 25.
2. Esper, R.J. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / Esper R.J., Nordaby R.A., Vilarico J.O. et al. // *Cardiovasc Diabetol.* – 2006. – V. 5: 4
3. Khosla, U.M. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction / Khosla U.M., Zharikov S., Finch J.L. et al. // *Kidney Int.* – 2005. – V. 67.
4. Rossoni, L.V. Ouabain-induced hypertension is accompanied by increases in endothelial vasodilator factors / Rossoni L.V., Salaices M., Miguel M. et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2002. – V. 283. – H2110-H2118.

5. Sturm, W. Influence of visceral obesity and liver fat on vascular structure and function in obese subjects / Sturm W., Sandhofer A., Engl J. et al. // *Obesity*. – 2009. – V.17.
6. Kobayasi, R. Oxidative stress and inflammatory mediators contribute to endothelial dysfunction in high-fat diet-induced obesity in mice / Kobayasi R., Akamine E.H., Davel A.P. et al. // *J Hypertens*. – 2010. – V. 28.
7. Grassi, D. Chronic Hyperuricemia, Uric Acid Deposit and Cardiovascular Risk / Grassi D., Ferri L., Desideri G. et al. // *Curr Pharm Des*. – 2013 – V.19(13).
8. Patterson, R.A. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid / Patterson R.A., Horsley E.T., Leake D.S. // *J Lipid Res*. – 2003. – V. 44(3).
9. Ruilope, L. Prevention of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: what do we know? / Ruilope L., Izzo J., Haller H. et al. // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2010. – V. 12(6).
10. Celermajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. // *Lancet*. – 1992. – V. 340.
11. Орлова, Е.А. Анализ нитритов и нитратов в ткани при экспериментальной острой почечной недостаточности // *Укр. журн. екстремальной медицины*. – 2002. – № 1. – Т. 3.
12. Киселик, І.О. Особливості визначення нітратів та нітритів у крові хворих на вірусні гепатити та жовтяниці іншої етіології / І.О. Киселик., М.Д. Луцик, Л.Ю. Шевченко // *Лабораторна діагностика*. – 2001. – № 3.
13. Poudel, B. Prevalence and association of microalbuminuria in essential hypertensive patients / Poudel B., Yadav B.K., Nepal A.K., Jha B., Raut K.B. // *N Am J Med Sci*. – 2012. – V. 4(8).
14. Barton, M. Obesity and aging: determinants of endothelial cell dysfunction and atherosclerosis // *Pflugers Arch*. – 2010. – V. 460.
15. Shimbo, D., Endothelial dysfunction and the risk of hypertension: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / Shimbo D., Muntner P., Mann D. et al. // *Hypertension*. – 2010. – V. 55.
16. Sato, Y. Current understanding of the biology of vascular endothelium // *J Social Cell Biol*-2001. – V. 26.
17. Montero, D. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention / Montero D., Walther G., Perez-Martin A., Roche E., Vinet A. // *Obesity Reviews*. – 2012. – V. 13(5).
18. Boger, R.H. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond // *Ann Med*. – 2006. – V. 38.

Bibliography

1. Münzel, T. Vascular consequences of endothelial nitric oxide synthase uncoupling for the activity and expression of the soluble guanylyl cyclase and the cGMP-dependent protein kinase / Munzel T., Daiber A., Ullrich V., Mulsch A. // *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. – 2005. – V. 25.
2. Esper, R.J. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / Esper R.J., Nordaby R.A., Vilarino J.O. et al. // *Cardiovasc Diabetol*. – 2006. – V.5: 4.
3. Khosla, U.M. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction / Khosla U.M., Zharikov S., Finch J.L. et al. // *Kidney Int*. – 2005. – V.67.
4. Rossoni, L.V. Ouabain-induced hypertension is accompanied by increases in endothelial vasodilator factors / Rossoni L.V., Salaices M., Miguel M. et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2002. – V.283. – H2110-H2118.
5. Sturm, W. Influence of visceral obesity and liver fat on vascular structure and function in obese subjects / Sturm W., Sandhofer A., Engl J. et al. // *Obesity*. – 2009. – V.17.
6. Kobayasi, R. Oxidative stress and inflammatory mediators contribute to endothelial dysfunction in high-fat diet-induced obesity in mice / Kobayasi R., Akamine E.H., Davel A.P. et al. // *J Hypertens*. – 2010. – V. 28.
7. Grassi, D. Chronic Hyperuricemia, Uric Acid Deposit and Cardiovascular Risk / Grassi D., Ferri L., Desideri G. et al. // *Curr Pharm Des*. – 2013 – V.19(13).
8. Patterson, R.A. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid / Patterson R.A., Horsley E.T., Leake D.S. // *J Lipid Res*. – 2003. – V. 44(3).
9. Ruilope, L. Prevention of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: what do we know? / Ruilope L., Izzo J., Haller H. et al. // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2010. – V. 12(6).
10. Celermajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. // *Lancet*. – 1992. – V. 340.
11. Орлова, Е.А. Аналіз нітритів і нітратів в ткани при експериментальній гострій пошкодженій недостаточності // *Укр. журн. екстремальної медицини*. – 2002. – № 1. – Т. 3.
12. Киселик, І.О. Особливості визначення нітратів та нітритів у крові хворих на вірусні гепатити та жовтяниці іншої етіології / І.О. Киселик., М.Д. Луцик, Л.Ю. Шевченко // *Лабораторна діагностика*. – 2001. – № 3.
13. Poudel, B. Prevalence and association of microalbuminuria in essential hypertensive patients / Poudel B., Yadav B.K., Nepal A.K., Jha B., Raut K.B. // *N Am J Med Sci*. – 2012. – V. 4(8).
14. Barton, M. Obesity and aging: determinants of endothelial cell dysfunction and atherosclerosis // *Pflugers Arch*. – 2010. – V. 460.
15. Shimbo, D., Endothelial dysfunction and the risk of hypertension: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / Shimbo D., Muntner P., Mann D. et al. // *Hypertension*. – 2010. – V. 55.
16. Sato, Y. Current understanding of the biology of vascular endothelium // *J Social Cell Biol*-2001. – V. 26.
17. Montero, D. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention / Montero D., Walther G., Perez-Martin A., Roche E., Vinet A. // *Obesity Reviews*. – 2012. – V. 13(5).
18. Boger, R.H. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond // *Ann Med*. – 2006. – V. 38.

Статья поступила в редакцию 10.09.13

УДК 616.379-008.64-002.44:616.833.58-089.5-031.84

Kohno V.N., Loktin E.M., Zotov V.A., Flyagin T.S. NERVE BLOKADE IN THE PROVIDE OF CARE TO PATIENTS WITH DISORDERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM. Improving the methods of treatment of diabetic foot syndrome in critical lower limb ischemia, based on the use of prolonged blockade of local anesthetic ropivacaine.

Key words: diabetes, anesthesia support, diabetic foot, prolonged blockade.

В.Н. Кохно, д-р мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета НГМУ, г. Новосибирск; **Е.М. Локтин**, д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ НСО ГKB № 2, г. Новосибирск, E-mail: dok_pilulkin@mail.ru; **В.А. Зотов**, д-р мед. наук, проф. каф. хирургии НГМУ, г. Новосибирск; **Т.С. Флягин**, врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ НСО ГKB № 2, соискатель НГМУ, г. Новосибирск, E-mail: yel_dragon@mail.ru

ПРОВОДНИКОВАЯ АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ОКАЗАНИИ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Совершенствование методов лечения синдрома диабетической стопы в условиях критической ишемии нижних конечностей на основе применения пролонгированной блокады местным анестетиком ропивакайном.