

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.12-008.331-018.74-07

КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИЙ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

А.Т. Тепляков¹, А.А. Попова², Е.Н. Березикова², С.Н. Шилов², Ю.Ю. Торим¹, Е.Б. Лукша²¹Учреждение РАМН НИИ кардиологии СО РАМН, Томск²ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава

E-mail: ann24@ngs.ru

INTEGRATED RESEARCH OF VASCULAR ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS OF DIFFERENT AGES WITH ARTERIAL HYPERTENSION

А.Т. Teplyakov¹, А.А. Popova², Е.Н. Berezikova², С.Н. Shilov², Yu.Yu. Torim¹, Е.В. Luksha²¹Institute of Cardiology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk²Novosibirsk State Medical University

Цель работы: комплексное сравнительное исследование вазомоторной и метаболической функций сосудистого эндотелия и определение степени эндотелиальной дисфункции у лиц различного возраста с артериальной гипертонией I степени. В исследование включили 98 молодых людей с АГ I степени (ст.), риск 0, 1, 2 (средний возраст 19,2±3,3 года) и 30 человек пожилого возраста с АГ I ст., риск 2, 3 (средний возраст 72,2±2,7 года). В группы контроля входили практически здоровые молодые лица (44 человека), средний возраст 19,4±3,5 года и мужчины (45 человек) в возрасте старше 65 лет (средний возраст 68,6±2,5 года) с нормальным АД. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов и молодого, и пожилого возраста с АГ I ст. сопровождается значительным снижением продукции оксида азота эндотелием, в то же время его уровень у молодых гипертоников на 36,0% был выше, чем у пожилых. Выраженность дисфункции эндотелия сосудов у пациентов различного возраста с АГ I ст. находится в тесной корреляционной связи с показателями дисбаланса между про- и антиоксидантной активностью крови, проявившегося в повышении концентрации МДА в сыворотке крови и уменьшении коэффициента АОА/МДА по сравнению с группами здоровых в ответ на усиление патологической вазоконстрикции сосудов. Установлено, что течение гипертонии как у молодых, так и у пожилых сопровождается прогрессирующей дисфункцией эндотелия сосудов (причем у пожилых она более выражена), чему способствуют снижение продукции оксида азота эндотелием и дисбаланс системы «прооксиданты-антиоксиданты» в сторону первых, что, в свою очередь, приводит к ремоделированию сосудов.

Ключевые слова: артериальная гипертония, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, системы прооксидантной и антиоксидантной активности.

The aim of the study was to carry out comparative investigation of the vasomotor and metabolic functions of the vascular endothelium and the level determination of the endothelial dysfunction in patients of different ages with the I-level arterial hypertension. 98 young patients with the I-level arterial hypertension, with the 0, 1, 2 risk (middle age 19,2±3,3) and 30 elderly patients with the I-level arterial hypertension, with the 2, 3 risk (middle age 72,2±2,7) were included into the investigation. The control groups included practically healthy young people (44 persons, middle age 19,4±3,5) and men (45 persons) of 65 and older (middle age 68,6±2,5) with the normal arterial hypertension. The disorder of the endothelial-based vasodilation both in young and old patients with the I-level arterial hypertension is accompanied by the high reduction in the production of nitrogen oxide by endothelium. In this case the level of its production in young hypertensive patients is 36,0% higher than in elderly patients. The intensity of the endothelial dysfunction of vessels in patients with the I-level arterial hypertension and of different age is in close correlation with the indications of disbalance between pro- and antioxidant blood activity appeared in raising the methane-dicarbonic dialdehyde concentration in the blood serum and the index decrease of antioxidant activity / methane-dicarbonic dialdehyde in comparison with the groups of healthy people in answer to the strengthening of the pathologic vasoconstriction of vessels. It's estimated that hypertension both in young and elderly hypertensive patients is accompanied by the progressive endothelium dysfunction

of vessels (in elderly patients it is more evident). This occurs due to the reduction of the production of nitrogen oxide by endothelium and disbalance of the system "prooxidants – antioxidants" in favor of the 1st ones and this lead to the remodeling of vessels.

Key words: arterial hypertension, endothelial dysfunction, nitric oxide, the system of antioxygen and prooxygen activity.

Сердечно-сосудистые заболевания остаются в современном мире главной причиной смерти, унося ежегодно более 17 млн жизней. А такое многофакторное заболевание, как артериальная гипертония (АГ), по своей распространенности, последствиям для сердечно-сосудистой системы и риску развития осложнений и сейчас возглавляет список наиболее значимых социальных проблем. На сегодняшний день считается, что одним из ведущих механизмов развития АГ и ее осложнений является нарушение функционирования эндотелия сосудов. В последние годы интенсивно разрабатываются различные методы ранней диагностики эндотелиальной дисфункции и в настоящее время результаты экспериментальных и клинических исследований подтвердили концепцию важной причинно-следственной взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией и прогрессированием и/или развитием АГ [1, 3, 7, 9, 10].

Дисфункция эндотелия (ДЭ) – состояние, вызывающее значительный интерес у специалистов в области медицины. Многочисленные исследования последних лет существенно расширили классические представления о сосудистом эндотелии как об анатомическом барьере, препятствующем проникновению крови в стенку сосудов. Эндотелий сосудов является активной метаболической системой, поддерживающей сосудистый гомеостаз путем осуществления ряда важнейших функций: модулирования тонуса сосудов, регуляции транспорта растворенных веществ в клетки сосудистой стенки, роста этих клеток; формирования внеклеточного матрикса; защиты сосудов от возможного неблагоприятного действия циркулирующих клеток и субстанций; регуляции хемотаксических, воспалительных и репаративных процессов в ответ на локальное повреждение [6].

Эти функции эндотелий сосудов осуществляет путем синтеза и выделения ряда биологически активных соединений. Среди них наибольшее значение имеет оксид азота (NO), оказывающий различного рода биорегуляторные влияния на структуру и функции сосудов, а также клеток крови [2, 4–6].

Одним из базовых механизмов развития дисфункции эндотелия (ДЭ) является изменение синтеза и рилизинга эндотелиального оксида азота (NO), одного из наиболее значимых регуляторов эндотелиально-вазальной системы [4, 5, 8, 11, 12]. Ведущей причиной дефицита NO при гипертонии считается разрушение или захват NO свободными радикалами. Избыточное образование свободных радикалов, нарушающих эндотелийзависимое расслабление сосудов и усиливающих сократительные реакции гладкой мышцы, запускает ряд химических реакций, в том числе, перекисное окисление липидов (ПОЛ), одним из основных продуктов которого является малоновый диальдегид (МДА), до сих пор остающийся основным методом изучения ПОЛ в биологических системах [16]. Интенсивность образования свободных радикалов кислорода в организме находится под постоянным контролем

антиоксидантной системы защиты, препятствующей формированию эндотелиальной дисфункции (ЭД) [14].

Кроме того, важнейшим фактором эндотелиальной дисфункции является хроническая гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы (РАС), которая наблюдается при АГ. В условиях оксидативного стресса повышается активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), локализуемого в клетках интимы и адвентиции, что приводит к усилению локального высвобождения ангиотензина II, оказывающего мощное вазоконстрикторное действие посредством стимуляции АТ1-рецепторов гладкомышечных клеток сосудов и развития провоспалительных изменений [13, 15]. В экспериментах на сосудистых клетках было показано, что ангиотензин II – основной эффектор РАС – является стимулятором образования свободных радикалов, которые инактивируют оксид азота, тем самым запуская механизм эндотелиальной дисфункции [16].

Все вышеупомянутое указывает на то, что АГ, в основе которой лежит ЭД, формируется в результате действия нескольких звеньев патогенеза, тесно взаимосвязанных между собой и постоянно потенцирующих друг друга, часто создавая порочный круг, усиливающий патологические изменения в организме и способствующий возникновению осложнений в клиническом течении заболевания. Поэтому определение дисфункции эндотелия имеет большое значение как для раннего выявления пациентов с АГ (особенно среди лиц молодого возраста), так и для оценки прогноза у пожилых пациентов с артериальной гипертонией, а также для их динамического наблюдения.

Целью настоящей работы явилось комплексное сравнительное исследование вазомоторной и метаболической функций сосудистого эндотелия и определение степени эндотелиальной дисфункции у лиц с артериальной гипертонией I ст. различного возраста.

Материал и методы

В исследование включили мужчин молодого возраста – 98 человек с АГ I ст., риск 0, 1, 2 (средний возраст $19,2 \pm 3,3$ лет) и пожилого возраста – 30 человек с АГ I ст., риск 2, 3 (средний возраст $72,2 \pm 2,7$ лет). Длительность заболевания в среднем составила $2,4 \pm 0,3$ и $4,2 \pm 0,7$ лет у лиц молодого и пожилого возраста соответственно. Группами контроля были практически здоровые молодые лица (44 человека), средний возраст $19,4 \pm 3,5$ лет и мужчины (45 человек) в возрасте старше 65 лет (средний возраст $68,6 \pm 2,5$ лет) с нормальным АД.

В исследование не включали больных с симптоматической гипертензией; ИБС, требующей проведения антиангинальной терапии; онкологическими заболеваниями; метаболическими и эндокринными нарушениями; болезнями крови; признаками на момент исследования острых воспалительных и/или обострения хронических за-

болеваний.

Все пациенты прошли общее клиническое обследование, включающее: ЭКГ в 12 стандартных отведениях; эхокардиографию, которая осуществлялась с использованием УЗИ сканера "Asuson 128" (США); суточное мониторирование артериального давления (СМ АД) с использованием монитора "Кардиотехника-4000 АД" (фирмы ИНКАРТ, СПб, Россия). При анализе СМ АД оценивались: усредненные по времени значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД соответственно) за 3 временных периода: 24 часа, день, ночь; "нагрузку давлением" по двум показателям – индексу времени (ИВ) и нормированному индексу площади (НИП) для САД и ДАД; выраженность двухфазного ритма АД определялась с использованием суточного индекса (СИ).

Изучение функции эндотелия проводилось с помощью доплерометрического измерения диаметра плечевой артерии в покое и во время пробы с реактивной гиперемией (ПРГ) и нитроглицерином и путем определения сывороточного уровня суммарной продукции оксида азота по количеству его стабильных метаболитов (нитратов и нитритов), а также путем оценки состояния системы про- и антиоксидантной активности крови (АОА) с помощью определения содержания МДА и АОА сывотки крови.

Для оценки сосудодвигательной функции эндотелия использовали доплерометрическое измерение диаметра плечевой артерии (аппарат "Sonolim Versa Plus", Siemens, Германия) в покое и во время ПРГ и нитроглицерином. Исходно измерение диаметра плечевой артерии осуществляли в покое с помощью линейного датчика 7 МГц. Для оценки эндотелийзависимой вазодилатации проводили ПРГ. Изменения диаметра сосудов выражали в процентах по отношению к исходной величине (%). Эндотелийнезависимую вазодилатацию оценивали путем измерения диаметра плечевой артерии в ответ на сублингвальный прием нитроглицерина – 1 таблетка (0,0005 г).

Общий диаметр сонных артерий и ширину комплекса интима/медиа (КИМ) оценивали в состоянии покоя ультразвуковым сканером "Vivid 3" ("GE"), Германия, линейным датчиком 5–10 МГц.

Оценка сывороточного уровня суммарной продукции оксида азота проводилась путем определения суммарной концентрации его стабильных метаболитов: нитритов – NO_2^- (в мМ/мл) и нитратов – NO_3^- в плазме крови с помощью реакции диазотизации сульфановой кислоты нитритами в кислой среде и затем их соединения с N-I-Ned. С этой целью использовался реактив Грисса, растворенный в 12%-ной уксусной кислоте.

Определение вторичных, стабильных продуктов ПОЛ по уровню МДА в сывотке крови проводилось по реакции с тиобарбитуровой кислотой с последующей спектрофотометрией. Антиоксидантную активность (АОА) сывотки

крови определяли по модифицированному методу, основанному на оценке спонтанного хемилюминисцентного ответа.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартного статистического пакета программ SPSS 13,0 и корреляционного анализа. Сравнение средних значений анализируемых показателей проводилось с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

По данным комплексного обследования, включающего суточное мониторирование артериального давления, наличие АГ I степени, риск 0, 1, 2 у молодых пациентов определяется повышением САД и ДАД, дневного и ночного индекса времени в диапазоне 25–50% и более 50%; изменением циркадного профиля АД – его недостаточным снижением ("non-dippers") или чрезмерным ночным снижением АД ("over-dippers"), а также отрицательным суточным индексом типа "night-peakers". У пожилых же пациентов с АГ I ст., риск 2, 3 повышенное САД и ДАД сопровождается наличием дневного и ночного индекса времени только более 50%; изменением циркадного профиля АД, преимущественно его недостаточным снижением ("non-dippers"), 83,3% и отрицательным суточным индексом ("night-peakers"), 16,7%.

Определение эндотелийзависимой вазодилатации показало, что в покое средний диаметр плечевой артерии у молодых пациентов с АГ I ст., риск 0, 1, 2 составил $4,76 \pm 0,4$ мм. В группе контроля этот показатель оказался немногим больше – $4,89 \pm 0,4$ мм ($p < 0,05$). В фазу реактивной гиперемии (120 с после декомпрессии) отмечалось увеличение диаметра плечевой артерии до 5,0 мм у пациентов с гипертонией. А в сравниваемой группе увеличение диаметра было достоверно больше – до 5,49 мм ($p < 0,05$). Прирост диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии у молодых больных с АГ I ст., риск 0, 1, 2 составил 5,04%. Тогда как в контрольной группе прирост диаметра составил 12,26% ($p < 0,05$), что больше в 2,4 раза по сравнению с группой больных (табл. 1).

Это свидетельствует о снижении податливости артерии, обусловленной активацией эндотелия и направленной на синтез эндотелиальных вазоконстрикторов, с одной стороны, и нарушением эндотелийзависимой вазо-

Таблица 1

Параметры вазодилатации плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией у пациентов с АГ I ст. различного возраста и в группах контроля, (M±m)

Показатели	Пациенты с АГ I ст. молодого возраста, n=98	Группа контроля, n=44	Пациенты с АГ I ст. пожилого возраста, n=30	Группа контроля, n=45
САД (мм рт. ст.)	123,6±11,1	124,1±11,2	136,0±12,3	132,0±12,1
ДАД (мм рт. ст.)	76,6±6,9	77,7±7,0	81,7±8,9	80,5±8,1
D ₁ (мм)	4,76±0,4*	4,89±0,4	2,75±0,3**	3,89±0,4
D ₂ (мм)	5,00,4*	5,49±0,5	2,94±0,3**	4,39±0,6
D ₃ (%)	5,04*	12,26	6,91**	12,85

Примечание: * – показатель статистической значимости различий при сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$; # – показатель статистической значимости при сравнении пожилых и молодых пациентов, $p < 0,05$.

дилатации в виде снижения реакции эндотелия на увеличение “напряжения сдвига” во время пробы с реактивной гиперемией, с другой.

Определение эндотелийзависимой вазодилатации у пожилых пациентов показало, что признаки дисфункции эндотелия с течением времени прогрессируют: в покое средний диаметр плечевой артерии у пациентов с АГ I ст., риск 2, 3 составил $2,75 \pm 0,3$ мм, что в 1,7 раза меньше, чем у молодых гипертоников. В группе контроля этот показатель оказался больше ($3,89 \pm 0,4$ мм), $p < 0,05$. В фазу реактивной гиперемии (120 с после декомпрессии) отмечалось незначительное увеличение диаметра плечевой артерии до $2,94 \pm 0,3$ мм у пациентов с гипертензией; в группе контроля увеличение диаметра было достоверно больше – до $4,39 \pm 0,6$ мм ($p < 0,05$), что также было в 1,7 раза меньше, чем у молодых пациентов. Прирост диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии у больных с АГ I ст., риск 2, 3 пожилого возраста составил 6,91%. В контрольной группе прирост диаметра составил 12,85% ($p < 0,05$), что больше в 1,9 раза по сравнению с данной группой больных (табл. 1).

Оценка эндотелийнезависимой вазодилатации во всех сравниваемых группах соответствовала нормальной сосудорасширяющей реакции на нитроглицерин в каждой возрастной группе, что подтверждает наличие нарушения именно эндотелийзависимой вазодилатации.

Определение сывороточного уровня суммарной продукции NO у молодых людей (пациентов с АГ и группы контроля) показало, что у лиц с гипертензией продукция NO была на 7,2% ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$), но на 36,0% больше, чем у пожилых пациентов с АГ ($p < 0,05$). При этом индивидуальные значения этого показателя у обследуемых варьировали от 4,2 до 17,5 мкмоль/л и от 3,2 до 11,5 мкмоль/л у молодых и пожилых пациентов соответственно. Сравнивая уровень выработки NO пациентов с гипертензией старше 65 лет с группой контроля того же возраста, оказалось, что продукция NO у первых была в 1,2 раза ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Снижение продукции NO приводит к нарушению NO-зависимого расслабления артерий, что является одним из механизмов ЭД, приводящей к гипертензии и/или способствующей ее прогрессированию. У молодых же пациентов факт уменьшения уровня суммарной продукции NO является ранним маркером АГ.

В условиях эндотелиальной дисфункции происходит усиление процессов свободно-радикального окисления, что неизбежно ведет к накоплению продуктов ПОЛ в сосудистой стенке и кровеносном русле, а это, в свою очередь, усугубляет сосудистый дисбаланс и приводит к повреждению эндотелия. Данному процессу противостоят эндогенные механизмы антиоксидантной защиты.

Измерение концентрации МДА (табл. 2) показало, что у пожилых больных с АГ I ст. она больше, чем у молодых пациентов в 2 раза (на 49,2%)

($p < 0,05$). Антиоксидантная активность также ниже у лиц с гипертензией старше 65 лет (на 85,6%). Это в 6 раз меньше по сравнению с молодыми гипертониками ($p < 0,05$).

Возможно, это обусловлено более интенсивно протекающими процессами свободно-радикального окисления именно у лиц пожилого возраста. Для оценки баланса антиоксидантной и прооксидантной систем использовалось определение отношения суммарной АОА к МДА. Данный коэффициент составил 2,1 и 0,15 у молодых и пожилых пациентов соответственно, что свидетельствовало о повышении “напряженности” антиоксидантной системы в группе больных с АГ за счет активации свободно радикального окисления. Значительно сниженный коэффициент АОА/МДА в группе лиц старше 65 лет свидетельствует о снижении активности антиоксидантной системы с возрастом и соответствует данным литературы.

При подсчете коэффициента линейной корреляции между вазодилатацией плечевой артерии, уровнем суммарной продукции NO и показателями систем про- и антиоксидантной активности в обеих группах пациентов с гипертензией была выявлена прямая тесная корреляционная связь: D_1 -АОА: $r=1,0$; D_2 -АОА: $r=1,1$; D_3 -АОА: $r=1,1$; D_1 -МДА: $r=1,0$; D_2 -МДА: $r=1,0$; D_3 -МДА: $r=1,0$; NO-АОА: $r=0,99$; NO-МДА: $r=1,0$ ($p < 0,05$).

Дисфункция эндотелия сосудов, сниженная активность антиоксидантной системы и избыточное количество продуктов ПОЛ, а также сниженная продукция оксида азота способствуют сосудистому ремоделированию. Определение толщины КИМ каротидной артерии дает возможность представить непосредственную картину процесса ремоделирования сосудов. В нашем исследовании толщина КИМ правой и левой сонных артерий у пациентов с гипертензией молодого и пожилого возраста в среднем составила $0,75/0,76-1,15/1,15$ мм с тенденцией к увеличению в старости. Кроме того, отмечена корреляция между толщиной КИМ каротидной артерии и изменением диаметра плечевой артерии в процессе реактивной гиперемии: с утолщением КИМ снижается ее способность к дилатации при реактивной гиперемии.

Таким образом, течение гипертензии как у молодых, так и у пожилых сопровождается прогрессирующей дисфункцией эндотелия сосудов (причем у пожилых она более выражена), чему способствуют снижение продукции оксида азота эндотелием и дисбаланс системы “про-оксиданты – антиоксиданты” в сторону первых, что, в свою очередь, приводит к ремоделированию сосудов.

Таблица 2

Показатели систем про- и антиоксидантной активности у пациентов с АГ I ст. различного возраста и в группах контроля, (M±m)

Показатели	Пациенты с АГ I ст. молодого возраста, n=98	Группа контроля, n=44	Пациенты с АГ I ст. пожилого возраста, n=30	Группа контроля, n=45
АОА (Е/м)	$21,2 \pm 1,3^*$	$20,4 \pm 1,0$	$3,05 \pm 0,13^{**}$	$7,32 \pm 0,31$
МДА (ммоль/л)	$10,1 \pm 0,2^*$	$8,6 \pm 0,1$	$19,9 \pm 0,8^{**}$	$5,44 \pm 0,35$
АОА/МДА	$2,1^*$	$2,4$	$0,15^{**}$	$1,35$

Примечание: * – показатель статистической значимости различий при сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$; ** – показатель статистической значимости различий при сравнении пожилых и молодых пациентов, $p < 0,05$.

Выводы

1. Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия у молодых и пожилых пациентов с АГ I ст. выявило выраженное нарушение эндотелийзависимой вазодилатации в виде снижения реакции эндотелия на увеличение “напряжения сдвига” во время пробы с реактивной гиперемией и уменьшения прироста диаметра плечевой артерии по сравнению с группами контроля, что указывает на наличие эндотелиальной дисфункции, являющейся одним из главных факторов как развития артериальной гипертензии, так и ее прогрессирования. Причем у лиц старше 65 лет признаки дисфункции эндотелия более выражены, чем в молодом возрасте.
2. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов и молодого, и пожилого возраста с АГ I ст. сопровождалось значительным снижением продукции оксида азота эндотелием по сравнению с группами контроля, что свидетельствует о важном вкладе этого показателя в развитие и прогрессирование дисфункции эндотелия сосудов. При сравнении уровня выработки оксида азота в группах больных оказалось, что у молодых гипертоников он на 36,0% больше, чем у пожилых пациентов с АГ.
3. Выраженность дисфункции эндотелия сосудов у пациентов с АГ I ст. различного возраста находилась в тесной корреляционной связи с показателями дисбаланса между про- и антиоксидантной активностью крови, проявившегося в повышении концентрации МДА в сыворотке крови и уменьшении коэффициента АОА/МДА по сравнению с группами здоровых в ответ на усиление патологической вазоконстрикции сосудов. При сравнении систем про- и антиоксидантной активности в группах пациентов значительно сниженный коэффициент АОА/МДА в группе лиц старше 65 лет свидетельствует о снижении активности антиоксидантной системы с возрастом.
4. Определение толщины КИМ правой и левой сонных артерий у пациентов с гипертензией различного возраста выявило тенденцию к ее увеличению в старости, что является важным прогностическим признаком структурных изменений сосудов, явившихся следствием дисфункции эндотелия.

Литература

1. Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Д. // Украинский терапевтический журнал. – 2004. – № 1. – С. 14–21.
2. Денисова Е.А., Кириченко Л.Л., Стручков П.А. Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией // Тер. архив. – 2008. – № 9. – С. 84–86.
3. Зарубина Е.Г., Мишина Е.А., Осадчук М.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний // Клин. медицина. – 2006. – № 5. – С. 31–34.
4. Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Долотовская П.В. и др. Суточная продукция NO у больных артериальной гипертензией II стадии // Рос. кардиол. журнал. – 2001. – № 6(32). – С. 34–37.
5. Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В. и др. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии // Кардиология. – 2002. – № 11. – С. 73–84.
6. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. – 2005. – № 12. – С. 62–67.
7. Петришев Н.Н., Власов Т.Д. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии (обзор литературы) // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2000. – № 2. – С. 148–163.
8. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Тер. архив. – 2005. – № 1. – С. 82–87.
9. Соболева Г.Н., Иванова О.В., Карпов Ю.А. Состояние эндотелия при артериальной гипертензии и других факторах риска атеросклероза (обзор литературы-2) // Тер. архив. – 1999. – № 7. – С. 80–83.
10. Buss R, Fleming I. Endothelial dysfunction in atherosclerosis // J. Vasc. Res. – 1996. – Vol. 33. – P. 181–194.
11. Chu L, Zweier J, Hao H. et al. Exogenous nitric oxide increases the expression of Oct-4 and may modify bone marrow stem cell differentiation into endothelial cells in vitro // JACC. – 2007. – Suppl. A, 49:401A. – Abstract 1026–1029.
12. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans // Review Cardiovasc. Res. – 1999. – Vol. 43(3). – P. 572–579.
13. Ford C. M., Li S., Pickering J. C. Angiotensin II stimulates collagen synthesis in human vascular smooth muscle cells. Involvement of the AT I receptor, transforming growth factor- β , and tyrosine phosphorylation // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 1843–1851.
14. Jialal I., Devaraj S. Antioxidants and atherosclerosis don't throw out baby with the bath water // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 926–928.
15. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L., Salvetti A. The role of endothelium in human hypertension // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 1998. – Vol. 7. – P. 2039.
16. Wattanapitayakul S.K., Weinstein D.M., Holycross B.J., Bauer J.A. Endothelial dysfunction and peroxynitrite formation are early events in angiotensin-induced cardiovascular disorders // FASEB J. – 2000. – Vol. 14(2). – P. 271–278.

Поступила 08.03.2010