УДК 577.121+616.24+616.61

Е.М.Иванов, А.В.Вязова, Т.П.Новгородцева

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ РЕСПИРАТОРНОРЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Владивостокский филиал ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения

РЕЗЮМЕ

В представленном обзоре рассмотрены литературные данные и результаты собственных исследований физиологических и патологических механизмов формирования сочетанной бронхолегочной и почечной патологии, а также механизмы взаимодействия и взаимовлияния иммунобиохимических процессов в развитии заболеваний почек у больных хроническим бронхитом.

SUMMARY

E.M.Ivanov, A.V.Vyazova, T.P.Novgorodtseva

METABOLIC MECHANISMS OF RESPIRATORY-RENAL PATHOLOGY FORMATION

The paper reviews literature data and our own data on physiological and pathological mechanisms of combined broncho-pulmonary and renal pathology formation, as well as interaction and interference mechanisms of immunobiochemical processes involved in development of renal disorders in patients with a chronic bronchitis.

В последние годы привлекает внимание экстрапульмональные проявления хронического бронхита, наиболее изученными из которых являются метаболические и мышечноскелетные нарушения: дисфункция скелетных мышц, снижение массы тела, остеопороз и др. [2, 18, 20, 27, 34]. Развитие внелегочных эффектов имеет важное клиническое и прогностическое значение. Признание наличия экстрапульмональных проявлений хронического бронхита является клинически значимым, способствует лучшему пониманию системных проявлений заболевания и позволяет разрабатывать целевые программы лечения.

До настоящего времени недостаточно ясен механизм формирования уролитиаза у больных хроническим бронхитом. Установлено, что у больных хронической обструктивной болезнью легких существует тенденция к поздним формам уролитиаза, тогда как у пациентов с хроническим необструктивным бронхитом, ранний и поздний уролитиаз встречаются одинаково часто [6].

Традиционное понимание воспаления как «tumor, rubor, color, dolor…» или более позднее определение воспаления как комплекса сосудисто-мезенхимальных и метаболических реакций в ответ на повреждение, в последнее время существенно дополнилось. Воспаление в современном понимании – это интегральная защитная реакция, включающая элементы систем коагуляции, фибринолиза, активации гуморального и клеточного иммунитета, метаболизма и элиминации его продуктов. Компоненты этой системы, представляющие собой клинико-лабораторные параметры, отражают тяжесть уже имеющегося заболевания; риск последующих ангионефропатий, эффективность лечения, первичной и вторичной профилактики [8, 43]. Остается открытым вопрос, являются ли лабораторные маркеры воспаления индикаторами или участниками процесса, в связи, с чем необходимо выявление патогенетически, прогностически и дифференциально-диагностически значимых факторов, а также установление закономерностей их влияния на развитие сочетанной патологии. Важными детерминантами связи воспаления с исходом заболевания являются возраст, пол, ожирение, курение, метаболический синдром [37, 38, 39].

Большое внимание при хронических заболеваниях, как легких, так и почек уделяется таким факторам риска как гиперлипидемия, повышенный уровень сывороточных гомоцистеина и прокоагулянтов (фибриноген, фактор Вилленбранда), курение сигарет, прямо или косвенно воздействующих на сосудистый эндотелий [10, 23, 28, 31, 32]. Поражение почек развивается при целом ряде других заболеваний различной природы, например, хроническом вирусном и аутоиммунном гепатите, алкогольной и лекарственной болезни, саркоидозе, подагре. Клинико-лабораторные признаки поражения почек при многих заболеваниях достаточно стандартны – протеинурия и/или гематурия, остронефритический и нефротический синдромы, артериальная гипертония, почечная недостаточность, в том числе быстропрогрессирующая. Кристаллурии – важный прогностический признак формирования почечной патологии у больных хроническим бронхитом, независящий от других прогностических факторов, например степени обструкции [11, 29, 35, 36]. Одной из причин гипероксалурии при дисметаболической нефропатии может быть локальное образование оксалатов в почках в связи с разрушением фосфолипидов клеточных мембран, вследствие чего образуются предшественники оксалатов (серин), а также фосфаты, с которыми кальций образует нерастворимые соли. Модификация состава и структурного расположения фосфолипидов в клеточных мембранах кроме того приводит к образованию областей скопления молекул фосфолипидов, образующих каналы пассивного транспорта кальция в клетку, который, накапливаясь в избыточном количестве, в свою очередь вызывает расстройства ее функций, переполняет митохондрии и откладывается в виде нерастворимых солей. Это явление называется кальцифилаксией [3, 9, 22, 42]. При кальцифилаксии происходят многообразные повреждения фосфолипидов клеточных мембран с повышением биосинтеза множества активных метаболитов, обуславливающих дальнейшие патологические явления. К таким метаболитам относятся продукты перекисного окисления липидов – лизофосфолипиды, токсичные для клеточ-

ных мембран, диеновые коньюгаты, также обладающие цито- и мембранотоксическим действием, целый класс производных арахидоновой кислоты, из которых простагландины участвуют во внутрипочечной регуляции артериального давления, а лейкотриены и липоксины являются мощными стимуляторами воспалительного процесса, обладая хемотоксическим и цитотоксическим действием [40]. В результате метаболизма фосфолипидов образуется также целая серия N-ацильных производных карбоновых кислот, в частности N-ацилэтаноламинов, которые участвуют в процессе кристаллообразования в качестве его усилителей. Кроме того, освобождающийся из фосфатидилэтаноламина под действием ферментов этаноламин в значительной мере преобразуется в оксалат-основной кристаллообразующий анион, в такой же мере, как и неорганический фосфат, освобождающийся при деградации фосфолипидов.

Метаболическая активность лёгких и почек взаимосвязаны. Так исчезновение или активация вазоактивных пептидов при прохождении через лёгкие и почки зависит от наличия пептидилпептидазы на люминальной поверхности эндотелиальных клеток [13, 15, 24]. Процесс интеграции разных клеточных функций обязательно предполагает ролевое значение внутриклеточных мессенджеров (цАМФ, ЦГМФ, ИФз, диацилглицерин, ионы Ca^{2+}), действие на клетки модуляторов гормональных эффектов, вырабатываемых в лёгких и почках (катехоламины, простагландины). По аналогии с другими неэпителиальными клетками некоторые авторы склонны считать, что увеличение внутриклеточной концентрации инозилтрифосфата приводит к мобилизации кальция из внутриклеточных запасов в цитозоль и связыванию кальция с кальмодулином. Ca^{2+}/кальмодулиновый комплекс, а также протеинкиназа С, активируемая диацилглицеролом, возможно, фосфорилируют протеины, участвующие в процессах транспорта электоролитов и воды в дыхательном эпителии [5, 14, 19, 23, 25].

В патогенезе хронического бронхита большое значение имеет нарушение функционирования местной защитной системы лёгких [1, 33]. Действие неспецифических механизмов защиты, в частности, фагоцитоза, направлено против любого чужеродного агента, в то время как специфические механизмы реализуются с помощью местного иммунного ответа. Выделяют несколько звеньев местной защиты бронхолёгочной системы: мукоцилиарный аппарат, реснитчатые клетки и секреторный аппарат бронхов; гуморальное звено – иммуноглобулины, лизоцим, лактоферрин, антипротеазы, компоненты комплемента, интерферон; клеточное звено, включающее альвеолярные макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты; бронхоассоциированная лимфоидная ткань [41].

В развитии болезней почек иммунному ответу также отводится важная роль. Начало иммуновоспалительного процесса связано с активацией медиаторов тканевого повреждения, прежде всего обусловленного комплементом, активацией хемотаксических факторов, способствующих миграции лейкоцитов. Одновременно активируются факторы коагуляции, результатом чего является образование депозитивов фибрина, в том числе участвующих в формировании полулуний. Образование и выброс факторов роста (фибробластный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста ß) и цитокинов сопровождается ответной реакцией со стороны гломерулярных клеток. Под действием этих медиаторов возникает выраженная клеточная пролиферация с выделением и расширением мезангиального матрикса, что способствует нарушению функции почек и развитию склеротических изменений. Указанные процессы остаются и после завершения острого периода, способствуя прогрессированию хронического заболевания почек (гломерулонефрит и др. нефропатии). К настоящему времени по данным литературы продолжают уточняться особенности взаимодействия гломерулярных клеток с другими клетками формирующегося иммуновоспалительного инфильтрата, в том числе поступающими из крови – нейтрофилами, лимфоцитами, моноцитами [16, 17, 26]. При недостаточной эффективности самозащиты клубочка под влиянием ингибиторов циклинкиназы, протеинфосфатов, белков теплового шока формируется и нарастает структурное повреждение почек. Лучше изучены токсико-воспалительные системы комплемента, воспалительные липопротеины, роль железа (трансферрин), способствующего белковой перегрузке транспортных систем канальцевого эпителия. Установлено, что течение хронического бронхита сочетанного с уролитиазом в фазе клинической ремиссии сопровождается изменением качественных и количественных характеристик фагоцитоза: снижением резерва кислородзависимого механизма бактерицидности нейтрофилов, активацией окислительного метаболизма, снижением фагоцитарного резерва, фагоцитарного числа, незавершённостью фагоцитоза [11].

При заболеваниях органов дыхания и почек наблюдается окислительное повреждение тканей вследствие образования активных форм кислорода, а при недостаточности антиоксидантной защиты развивается окислительный стресс. Хронический бронхит и уролитиаз объединяет быстрое истощение систем антиоксидантной защиты тканей [4, 6, 7, 21]. Основными источниками активных форм кислорода являются нейтрофильные гранулоциты крови – главные участники ранней ответной реакции на любые изменения в тканях организма. Активированные нейтрофилы вырабатывают большое число различных биологически активных веществ, взаимодействующих с тромбоцитами, эндотелиальными клетками и вызывающих изменения тромбообразования, а также сосудистой проницаемости и кровоснабжения органов и тканей. Тромбоциты индуцируют хемотаксис нейтрофилов, а также генерацию ими активных форм кислорода [23]. Источники реактивных продуктов кислорода – интерстициальные макрофаги, обязательно присутствуют при прогрессирующей болезни почек. Причиной увеличения интенсивности свободнорадикального окисления может быть также высвобождение железа из трансферрина, попадающего в почку в условиях протеинурии. Связывание железа с трансферрином зависит от pH; показатель водородных ионов по ходу нефрона снижается, при этом железо высвобождается из трансферрина и становится

доступным для катализа внутриклеточных окислительных реакций или на поверхности эпителия [17]. Избыток активных продуктов кислорода может образовываться вследствие метаболической адаптации остаточных нефронов при потере почечной массы. У больных хроническим бронхитом сочетанным с уролитиазом наблюдается разбалансированность компонентов системы перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита (ПОЛ-АОЗ), недостаточность ферментативного звена антиоксидантной клеточной защиты. Нарушены реципрокные отношения кальция и фосфора. Недостаточность факторов системы АОЗ, интенсификация процессов пероксидации приводит к окислительной модификации липопротеидов и структурной перестройке мембран, изменению её физического состояния: микровязкости, текучести, стереохимической ориентации, неблагоприятным условиям для функционирования мембраносвязанных липидзависимых ферментов (например, транспортные АТФазы) и проницаемости мембран. Мембранодеструктивные процессы приводят к значительным изменениям структурно-функциональной организации почечных мембран. Прямое повреждающее действие на структурно-функциональную организацию мембран оказывают усиленные процессы перекисного окисления липидов. В работах отдельных авторов указывалось на повышенный уровень гидроперекисей липидов в мембранах эритроцитов детей больных хроническим гломерулонефритом [8, 9, 22]. Известно, что фосфолипиды выполняют роль вторичных мессенджеров, выступают в качестве антиокислителей, протектирующих патологическое воздействие перекисей на жизненно важные структуры организма [12]. При нефротическом синдроме у больных хроническим гломерулонефритом установлена отрицательная корреляцию между уровнем гидроперекисей липидов и концентрацией фосфатидилхолина и положительная взаимосвязь гидроперекисей липидов и концентрации фосфатидилэтаноламина, на этом основании исследователи пришли к выводу, что фосфатидилхолин обладает антиоксидантными, а фосфатидилэтаноламин – прооксидантными свойствами [4, 30]. Также авторами указывалось на однонаправленные изменения в мембране эритроцитов, взятой в качестве модели плазматической мембраны и в моче больных хроническим гломерулонефритом. На фоне хронической почечной недостаточности качественные и количественные изменения состава фосфолипидов мембран представлены уменьшением уровня фосфатидилсерина и фосфатидилхолина и усиленным образованием лизоформ фосфатидилхолина. Изменения состава мембран эритроцитов приводят к уменьшению их осмотической стойкости, влияют на микровязкостьи ригидность мембраны, величину поверхностного заряда. Подобные нарушения происходят и в мембранах других клеток организма.

Анализ некоторых собственных исследований выявил зависимость взаимоотношений факторов системы АОЗ и уровня мембранной деструкции при конкурирующей патологии почек у больных хроническим бронхитом [6]. Так, у больных хроническим необструктивным бронхитом сочетанным с уролитиазом при избыточной липопероксидации и истощении антиоксидантных ферментов выявлены изменения в спектре продуктов ПОЛ и фосфолипидном спектре эритроцитов, отмечена окислительная модификация жирных кислот. Преобладающими изменениями при хроническом бронхите сочетанном с уролитиазом является уменьшение относительного содержания фосфатидилхолина и повышение уровня фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина. Обеднение эритроцитов фосфатидилхолином, формирующим внешнюю оболочку липидного матрикса клетки – характерный признак бронхолегочных заболеваний. Данное нарушение свидетельствует о наличии деструктивных процессов и может происходить либо вследствие активации специфичных в отношении фосфатидилхолина фосфолипаз, либо интенсификации процессов ПОЛ [4, 18]. Поскольку фосфатидилхолин обладает способностью ингибировать ПОЛ, истощение его пула может быть одним их элементов ослабления антиоксидантной защиты эритроцитарных мембран у больных. Как известно, значительным следствием чрезмерной липопероксидации является повреждение мембран из-за атаки окислителей на остатки жирных кислот в фосфолипидах. Это приводит к изменению физико-химических свойств мембран, возникновению новых каналов проводимости, ускоренному транспорту ионов кальция, что стимулирует фосфолипазы и ряд других ферментов клеточного метаболизма. В итоге возникает дезинтеграция мембранных структур, завершающаяся их деструкцией [14].

В основе респираторноренальной взаимосвязи лежит выявление закономерностей становления сочетанной патологии. В работах, выполненных в Институте медицинской климатологии и восстановительного лечения, установлено, что снижение фосфатидилхолина у больных хроническим бронхитом сочетанным с уролитиазом практически в 100% случаев сопровождается увеличением уровня фосфатидилэтаноламина, что также свидетельствует о структурно-функциональной несостоятельности мембраны эритроцитарной клетки [6, 14]. Возможно, что изменения в структуре клеточных мембран, вызванные патологией, делали фосфатидилэтаноламин менее доступным для метилирования. Следовательно, увеличение его содержания в мембране эритроцита при сочетанных заболеваниях бронхолегочной и мочевыделительной систем может свидетельствовать о нарушении пути обмена фосфатидилэтаноламина и о снижении обеспеченности холином – предшественником ацетилхолина. Патогенетическим феноменом мембранно-деструктивных процессов, происходящих при сочетанных заболеваниях бронхолегочной и мочевыделительной систем, является значительное увеличение доли фосфатидилсерина и снижение сфингомиелина в эритроцитах. Подобные изменения происходят и в мембранах других клеток организма [18]. Перемещаясь с внутренней поверхности плазматических мембран на внешнюю, фосфатидилсерин инициирует связывание поврежденных клеток со скавенджер-рецепторами. Обогащение плазматических мембран фосфатидилсерином может быть опосредовано повышением занятости скавенджер-рецепторов [18], вследствие чего осложняется выведение из кровотока поврежденных клеток и модифицированных липопротеидов, что приводит

к возникновению воспалительных процессов в организме. Следует отметить, что фосфатидилсерин является доминирующим активатором протеинкиназы С, инициация которой в ряде случаев может сочетаться с усилением ПОЛ и ослаблением АОЗ [12]. Увеличение его доли в плазматических мембранах может стать дополнительным метаболическим звеном при сочетанной патологии бронхолегочной и мочевыделительной систем. Важность этих моментов особенно очевидна, так как доказана интенсификация процессов перекисного окисления липидов при различных по генезу заболеваний легких и почек.

Отмечая модификацию входящих в состав фосфолипидов жирных кислот у больных хроническим бронхитом сочетанным с уролитиазом, следует подчеркнуть увеличение уровней отдельных представителей насыщенных (18:0) жирных кислот, увеличение содержания ω6 полиненасыщенных 18:2ω6, 18:3ω6 и 20:4ω6 жирных кислот, значимое снижение кислот изо- и антеизостроения, относительного количества ω3 (преимущественно за счет низкого содержания докозагексаеновой кислоты (ДКГ)) [6]. Повышение содержания полиеновых кислот обеспечивает воспалительный компонент, способствует агрегации тромбоцитов, напряжённой работе иммунной системы. Сниженное содержание ДКГ при сочетанной бронхопочечной патологии приводит к увеличению плотности упаковки фосфолипидного бислоя и общей насыщенности эритроцитарных липидов. Замена в аннулярных фосфолипидах гекса- и пентаеновых кислот тетра- и триеновыми предполагает изменение активности Na, К-АТФазы, рецепторов к инсулину и транспортных систем поступления в клетку глюкозы. При снижении активности Na, К-АТФазы и котранспорта одновалентных катионов в цитозоле повышается содержание натрия, что приводит к гиперчувствительности гладкомышечных клеток к действию вазоконстрикторов и резистентности к вазодилататорам. Снижение жидкостности мембран уменьшает поступление в клетки также насыщенных кислот [14].

В целом, полагаясь на современные представления о механизмах взаимодействия и взаимовлияния иммунобиохимических факторов при сочетанных заболеваниях почек у больных хроническим бронхитом, можно предположить, что ослабление гидрофобных взаимодействий приводит к нарушению физико-химических свойств мембраны, а, следовательно, и к нарушению функций интегральных белков и в частности ионных каналов. Ухудшение текучести мембраны, усиление её жёсткости увеличивает не только нестабильность мембран, но и её проницаемость. Изменение липид-липидных и белок-липидных взаимодействий в мембране способствует увеличению проницаемости для одновалентных ионов (Na^+, K^+), тогда же, вероятно, происходит включение фосфора в мембрану, в свою очередь это увеличивает проницаемость мембран для ионов кальция, приводит к активации кальциевых каналов. Защита клеточных мембран (в частности эритроцитов) при уменьшении неферментативной антиоксидантной активности липидов осуществляется либо за счет изменения жирнокислотного спектра в сторону их большей насыщенности. В клетках в экстремальных условиях изменяется состояние «устойчивой неравновесности», а энтропия системы стремится к возрастанию. Поэтому в биосистемах происходит мобилизация механизмов, направленных на противодействие дестабилизирующим факторам смягчение и стабилизацию метаболических процессов.

Представленный материал, полученный на основании собственных исследований и анализа данных литературы в оценке механизмов формирования сочетанной бронхолегочной и почечной патологии, свидетельствует об объединяющем факторе иммунобиохимических изменений, отражающих общую систему дисметаболических нарушений различных по генезу заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные вопросы хронического бронхита [Текст]/Иванов Е.М. [и др.].-Владивосток: Дальнаука, 2005.-212 с.

2. Абсорбционная функция тонкой кишки у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом [Текст]/ Акимова Л.А. [и др.]//Клин. мед.-2005.-№9.-С.30-34.

3. Биохимия человека: в 2-х т. [Текст]/Марри Р. [и др.].: пер. с англ.-М.: Мир, 2004.-Т.2.-С.152-171.

4. Влияние антиоксидантной терапии на перекисное окисление липидов и фосфолипиды крови больных хроническим гломерулонефритом [Текст]/ Куликова А.И. [и др.]//Нефрология.-2001.-Т.4, №1.-С.28-33.

5. Внутриклеточные системы сигнализации и патология легких. Транспорт ионов в клетках эпителия дыхательных путей [Текст]/Орлов С.Н. [и др.]//Пульмонология.-1999.-№1.-С.77-83.

6. Дефекты мембранной проницаемости у больных хроническим бронхитом, сочетанным с уролитиазом [Текст]/Вязова А.В. [и др.]: сб. науч. трудов/НИИ МКВЛ–ВФ ДНЦ ФПД СО РАМН.-Владивосток, 2004.-С.197-205.

7. Диагностика и лечебная тактика при хроническом бронхите в фазе клинической ремиссии [Текст]/Сюрин С.А. [и др.]//Клин. мед.-2005.-№3.-С.50-54.

8. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек [Текст]/А.Н.Шишкин//Нефрология.-2005.-Т.9, №2.-С.16-29.

9. Клинические аспекты дизметаболических нефропатий, интерстициального нефрита, мочекаменной болезни при кальцифилаксии [Текст]/Юрьева Э.А. [и др.]//Педиатрия.-1989.-№1.-С.42-48.

10. Клиническое значение современной концепции воспаления и роль лабораторной информации в ее формировании [Текст]/О.П.Шевченко//Клин. лаб. диагн.-2005.-№10.-С.49-50.

11. Клинико-метаболические особенности хронического бронхита сочетанного с уролитиазом в фазе клинической ремиссии [Текст]/А.В.Вязова: автореф. дис. … канд. мед. наук.-Благовещенск, 2004.-27 с.

12. Липиды клеточных мембран. Адаптационная функция липидов [Текст]/Е.М.Крепс.-Л., 1981.-339 с.

13. Метаболическая активность лёгких [Текст]/Сыромятникова Н.В. [и др.].-Л.: Медицина, 1987.-168 с.

14. Модификация состава жирных кислот крови при сердечно-сосудистых заболеваниях [Текст]/Эндакова Э.А. [и др.].-Владивосток: Дальнаука, 2002.-296 с.

15. Мочекаменная болезнь [Текст]/Тиктинский О.Л. [и др.].-СПб.: Питер, 2000.-384 с.

16. Нейтрофилы при гломерулонефрите [Текст]/Т.В.Абрамова//Нефрология.-2005.-Т.9, №2.-С.30-41.

17. Нефрология: руководство для врачей/под ред. И.Е.Тареевой.-2-е изд., доп. и перераб.-М.: Медицина, 2000.-С.233-234.

18. Особенности воздействия перфторана на структурно-метаболические нарушения в печени при экспериментальном атеросклерозе [Текст]/Лескова Г.Ф. [и др.]//Бюл. эксперим. биол. мед.-2003.-№10.-С.386-389.

19. Особенности функционирования почек здоровых людей в условиях гиперфильтрации [Текст]/Кучер А.Г. [и др.]//Нефрология.-2000.-Т.4, №1.-С.53-58.

20. Остеопороз и хроническая обструктивная болезнь легких [Текст]/Кочеткова Е.А. [и др.].-Владивосток: Дальнаука, 2003.-235 с.

21. Перекисное окисление липидов и Са-зависимая АТ-фазная активность микросомальной фракции почечной ткани больных нефролитиазом и хроническим пиелонефритом [Текст]/Е.А.Голод //Урология и нефрология.-1996.-№5.-С.14-16.

22. Проблемы мембраной патологии в педиатрии: сб. науч. трудов/под ред. Вельтищева Ю.Е. [и др.].-М.: Медицина, 1984.-С.5-105.

23. Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в норме и у больных с хроническим гломерулонефритом. Часть II [Текст]/Ф.А.Тугушева//Нефрология.-2001.-Т.5, №2.-С.20-43.

24. Пуриновый обмен при бронхиальной астме [Текст]/А.К.Курбанов//Пульмонология.-2000.-№2.-С.13-19.

25. Рецепторы и внутриклеточный кальций [Текст]/Авдонин П.В. [и др.].-М.: Наука, 1994.-288 с.

26. Руководство по нефрологии: пер. с англ./под ред. Дж.А.Витворт [и др.].-М.: Медицина, 2000.-480 с.

27. Сопоставление мочевыводящей и пищеварительной систем – морфофункциональные и клинические параллели [Текст]/Бельмер С.В. [и др.]//Рус. мед. журн.-2003.-Т.11, №20.-С.1130-1132.

28. Состояние систем гемостаза, калликреина и комплемента при заболеваниях почек [Текст]/Н.В.Сократов//Нефрология.-Т.8, №2.-С.40-43.

29. Сравнение различных методик определения остаточной функции почек [Текст]/Сабодаш А.Б. [и др.] //Нефрология.-2005.-Т.9, №2.-С.61-67.

30. Фосфолипидный состав эритроцитов у больных хронической почечной недостаточностью [Текст]/Акалаев Р.Н. [и др.]//Вопр. мед. химии.-1993.-№5.-С.43-45.

31. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких: аналитический очерк [Текст]/А.Н.Кокосов//Тер. архив.-2000.-№3.-С.75-77.

32. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких [Текст]/А.Н.Кокосов.-СПб.: Лань, 2002.-288 с.

33. Хроническая обструктивная болезнь лёгких [Текст]/А.Г.Чучалин.-М.: БИНОМ, 1999.-512 с.

34. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст]/Кароли Н.А. [и др.]//Клин. мед.-2005.-№9.-С.10-16.

35. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (NHLB/WHO Workshop Report) [Text]//National Institutes of Health.-2001.-90 p.

36. Influence of a mineral water rich in calcium, magnesium and bicarbonate on urine composition and the risk of calcium oxalate crystallization [Text]/Siener R. [et al.]//Eur. J. Clin. Nutr.-2004.-Vol.58, №2.-P.270-276.

37. Irbesartan effects on renal function in patients with renal impairment and hypertension: a drug-withdrawal study [Text]/M.De Rosa [et al.]//J. Caroio-vasc. Phannacol.-2001.-Vol.38, №3.-P.482-489.

38. Lower respiratory illnesses promote FEV_1 decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study [Text]/Kanner R.E. [et al.]//Am. J. Respir. Crit. Care Med.-2001.-Vol.164.-P.358-364.

39. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients [Text]/Ekeruo W.O. [et al.]//J. Urol.-2004.-Vol.172, №1.-P.59-63.

40. Oxidants, nitrosants, and lung [Text]/A. Van der Vliet [et al.]//Am. J. Med.-2000.-Vol.109.-P.398-421.

41. Preventing exacerbations of chronic bronchitis and COPD: therapeutic potential of mucolytic agents [Text]/Poole P.J. [et al.]//Am. J. Respir. Med.-2003.-Vol.2, №5.-P.367-370.

42. The molecular basis of kidney stones [Text]/C.B.Langman//Curr. Opin. Pediatr.-2004.-Vol.16, №2.-P.188-193.

43. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angioiensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria [Text]/Kincaid-Smith P. [et al.]//Nephrol. Dial. Transplant.-2002.-Vol.17.-P.597-601.

❐ ❐ ❐