

В.В. Долгих, О.В. Бугун, А.Е. Гольденберг

**СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ АУТОРЕГУЛЯЦИИ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА
И ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ У ПОДРОСТКОВ
С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

Обследовано 55 подростков с повышенным уровнем артериального давления. 43 подростка — с эссенциальной артериальной гипертензией I степени, 12 подростков — с вегетососудистой дистонией по гипертоническому типу (группа контроля). Не выявлено достоверных различий церебрального кровотока и его реактивности между обследуемыми группами. Показана эффективность пробы с реактивной гиперемией в скрининг-диагностике артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция

**PROCESSES' STATE OF AUTOREGULATION OF CEREBRAL BLOOD STREAM
AND ENDOTHELIAL DEPENDING VASODILATION IN TEENAGERS
WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION**

V.V. Dolgikh, O.V. Bugun, A.E. Goldenberg

SC ME ESSC SB RAMS, Irkutsk

55 teenagers are inspected with the high level of blood pressure. 43 teenagers were with essential hypertension of the I degree, 12 teenagers with vegetovascular dystonia by a hypertensive type (control group). Reliable distinctions of cerebral blood stream and his reactivity were not exposed between the inspected groups. Efficiency of test with reactive hyperemia in screening diagnostics of hypertension was shown.

Key words: arterial hypertension, endothelial dysfunction

Артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время является величайшей в истории человечества неинфекционной пандемией, определяющей структуру кардиоваскулярной заболеваемости и смертности в экономически развитых странах. На сегодняшний момент не вызывает сомнения тот факт, что истоки развития данной патологии лежат в детском и подростковом возрасте. У каждого третьего ребенка, имеющего подъем артериального давления (АД) возможно в последующем формирование гипертонической болезни. Необходимо отметить, что возникновение эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) свойственно подростковому возрасту, когда происходит мощная гормональная перестройка, изменение нейровегетативных регулирующих влияний [1, 7–9, 12]. Многофакторное заболевание, развитие которого обусловлено взаимодействием генетических нарушений и приобретенных изменений регуляции кровообращения рассматривается как сложный комплекс нейрогуморальных, гемодинамических и метаболических факторов, взаимоотношение которых трансформируется во времени, что определяет возможность перехода одного варианта течения АГ в другой у одного и того же больного [2, 3]. На сегодняшний момент можно говорить о направлении, которое сосредоточило свое внимание на новом объекте — эндотелии, рассматривая его как бы с двух позиций: как орган-мишень, в первую очередь подвергающийся контакту с биологически активными вещества-

ми и наиболее рано повреждающийся, и ключевое звено патогенеза.

Чувствительность артерий к скорости кровотока зависит от сохранности эндотелия и объясняется способностью эндотелиальных клеток воспринимать действующее на них со стороны текущей крови напряжение сдвига. Последнее десятилетие ознаменовалось серией фундаментальных открытий, с одной стороны, в области регуляции сосудистого тонуса, с другой — касающихся совершенствования инструментальных методов исследования сосудов, в том числе и артерий, и кровотока в них в клинических условиях [4–6]. В практической медицине оценка нитроксидпродуцирующей и вазомоторной функций эндотелия сосудов проводится инструментальными и биохимическими методами. Используются данные ангиографии, компьютерной томографии, УЗИ с использованием аппаратуры высокого разрешения, регистрирующей изменение диаметра сосудов в ответ на стимуляцию эндотелия механическим или химическим воздействием. Нужно отметить, что изменения эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у пациентов с АГ неоднозначны. Ряд авторов не диагностирует эндотелиальной дисфункции у больных с АГ. В тоже время в большинстве исследований с использованием ультразвука высокого разрешения, окклюзионной плетизмографии имеет место подтверждение нарушенной сосудодвигательной функции эндотелия у данной категории больных [13, 15]. Обсуждение вопроса

о характере и времени возникновения тех или иных изменений микроциркуляторного русла в процессе формирования и становления АГ представляется чрезвычайно важным как в научном, так и в практическом отношении. В настоящее время опубликованы экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о том, что изменения тонуса микрососудов, в частности резистивного звена микроциркуляторного русла, утолщение сосудистой стенки (медии и интимы) и гиперплазия гладкомышечных клеток обнаруживаются уже на ранних доклинических стадиях заболевания.

Выявление, оценка и коррекция факторов сердечно-сосудистого риска является основополагающей концепцией современной превентивной кардиологии [10]. По данным ряда исследователей, объединяющим началом для всех этих факторов является повреждение сосудистой стенки, и, прежде всего, ее эндотелиального слоя. Исходя из вышеказанного, можно полагать, что одновременно они же являются факторами риска дисфункции эндотелия как наиболее ранней фазы повреждения сосудистой стенки при АГ. Изучение роли эндотелия в патогенезе АГ привело к пониманию, что эндотелий регулирует не только периферический кровоток, но и другие важные функции. Именно поэтому в настоящее время эндотелий рассматривается как мишень для наиболее рациональной профилактики и лечения патологических процессов, приводящих или реализующих данное заболевание. В последние годы интенсивно разрабатываются различные методы ранней диагностики и медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции [14]. Современный диагностический подход практически не обходится без функциональных проб [11]. В связи с вышеизложенным, **целью** нашей работы явилась оценка состояния процессов ауторегуляции мозгового кровотока, а также исследование вазомоторной функции сосудистого эндотелия для выяснения информативности изучаемых показателей в оценке функционального состояния системы кровообращения у подростков при повышенном уровне артериального давления.

МЕТОДИКА

Исследование проведено у 43 подростков в возрасте $14,81 \pm 0,37$ лет с эссенциальной артериальной гипертензией (1 группа) и 12 подростков в возрасте $15,21 \pm 0,38$ лет с вегетососудистой дистонией по гипертоническому типу (2 группа). Группой контроля являлись пациенты 2-й изучаемой группы. Диагноз был вынесен на основании клинико-инструментальных критериев, рекомендованных ВОЗ/МОГ (1999 г.). Всем молодым людям в обязательном порядке оценивалось офисное АД, а также среднедневные и средненочные параметры систолического и диастолического артериального давления, полученные в ходе суточного мониторирования и индексы времени гипертензии. Полученные результаты представлены в таб-

лице 1. Кроме того, в обязательном порядке у пациентов обеих групп анализировались показатели вариабельности уровня артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Полученные данные представлены в таблице 2. Нужно отметить, что пациенты, как и исследователь, информацию об уровне АД не получали. Функцию эндотелия оценивали путем определения скоростных показателей кровотока в лучевой артерии, которую лоцировали на 3–7 см выше локтевого сустава. В исходном состоянии определяли скоростные параметры кровотока, индексы сопротивления, затем вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра и осуществляли нагнетание воздуха в ней до давления на 50 мм рт. ст. превышающего АД пациента и сохраняли это давление в течение 1 минуты. Сразу после резкого выпуска воздуха из манжеты в течение первых 15 с оценивали скоростные показатели и соотносили их с исходной величиной. С целью повышения достоверности и нивелирования субъективного фактора проба проводилась трехкратно. Для расчета соотношения доплеровских показателей использовался первый доплеровский комплекс после выпуска воздуха из манжеты. Кроме того, проводилось исследование реактивности артерий головного мозга на примере средней мозговой артерии (СМА). В положении пациента лежа на спине, через «височное окно» на глубине 55–65 мм оценивались скоростные показатели кровотока и рассчитывались соответствующие индексы. Всем обследуемым были выполнены пробы: с гипервентиляцией (форсированное дыхание в течение 30 секунд), гиповентиляцией (произвольная задержка дыхания в течение 20 секунд). Исследование проводилось с помощью стационарного доплеродиагностического комплекса «Ангиодин — Классик» (БИООС, Россия), датчиком карандашного типа с частотой 4 МГц в постоянно-волновом режиме (CW) и датчиком карандашного типа 2 МГц в импульсно-волновом режиме (PW).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования выявлено отсутствие достоверной разницы между скоростными показателями кровотока в лучевой артерии в обеих группах. В таблице 3 приведены полученные данные. Пиковые скорости в обеих группах находились в пределах нормативных показателей в исходном состоянии: $49,69 \pm 6,32$ см/с и $52,50 \pm 11,83$ см/с. После проведения пробы с реактивной гиперемией отмечено достоверное увеличение скоростей кровотока ($78,38 \pm 20,68$ см/с и $72,30 \pm 21,89$ см/с), что показано индексом соотношения. Индекс соотношения пиковых скоростей различен в изучаемых группах: $1,59 \pm 0,42$ и, соответственно, $1,39 \pm 0,29$. Средняя скорость кровотока в лучевой артерии как в 1, так и во 2-ой группах после пробы с реактивной гиперемией достоверно не изменялась: исходные значения — $15,69 \pm 4,16$ см/с и $17,10 \pm 8,01$ см/с; реактив. $16,69 \pm 7,91$ см/с и $16,30 \pm 4,24$ см/с. Диастолическая скорость крово-

Таблица 1

Средние показатели АД, ЧСС и индекс времени гипертензии пациентов с ЭАГ

Время суток	Параметры	Контроль	ЭАГ
День	САД, мм рт. ст.	110,1 ± 1,99	135,7 ± 1,85*
	ДАД, мм рт. ст.	62,8 ± 2,46	74,9 ± 2,20*
	ИВ САД, %	2,67 ± 0,94	59,4 ± 4,1*
	ИВ САД, %	3,0 ± 1,29	24,2 ± 5,67*
	ЧСС, уд./мин.	80,4 ± 3,046	84,2 ± 2,33
Ночь	САД, мм рт. ст.	100,6 ± 2,63	122,6 ± 2,19*
	ДАД, мм рт. ст.	53,8 ± 2,14	61,2 ± 2,08*
	ИВ САД, %	4,0 ± 2,36	63,5 ± 5,39*
	ИВ САД, %	4,2 ± 1,75	27,6 ± 6,23*
	ЧСС, уд./мин.	65,3 ± 1,83	66,3 ± 1,9

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИВ САД – индекс времени систолического артериального давления, ИВ ДАД – индекс времени диастолического артериального давления; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Показатели вариабельности уровня АД и ЧСС у пациентов с ЭАГ

Показатели		Контроль	ЭАГ
Стандартное отклонение САД	сутки	11,1 ± 0,75	14,4 ± 0,62*
	день	10,7 ± 0,7	13,2 ± 0,68*
	ночь	7,9 ± 0,65	11,3 ± 0,73*
Стандартное отклонение ДАД	сутки	11,2 ± 0,71	12,2 ± 0,54
	день	11,0 ± 0,63	10,9 ± 0,56
	ночь	7,6 ± 1,12	8,7 ± 0,51*
Стандартное отклонение ЧСС	сутки	16,2 ± 2,04	20,7 ± 6,2*
	день	15,9 ± 2,27	13,2 ± 0,65
	ночь	9,0 ± 0,53	8,4 ± 0,69

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

тока в лучевой артерии как в 1, так и во 2-й группах после пробы с реактивной гиперемией достоверно не изменялась: исходные значения – $8,44 \pm 2,80$ см/с и $8,35 \pm 5,31$ см/с; реакт. $8,25 \pm 4,43$ см/с и $9,0 \pm 3,71$ см/с. Индекс пульсовой в исходном состоянии составил $2,76 \pm 0,58$ и $2,96 \pm 0,95$, после проведения пробы с реактивной гиперемией: $5,32 \pm 3,30$ и $3,98 \pm 0,99$. Систолидиастолический индекс: в исходном состоянии – $6,38 \pm 1,87$ и $7,72 \pm 3,04$, после проведения пробы с реактивной гиперемией: $11,35 \pm 4,64$ и $9,48 \pm 4,43$. Резистивный индекс: в исходном состоянии – $0,83 \pm 0,04$ и $0,85 \pm 0,07$, после проведения пробы с реактивной гиперемией: $0,89 \pm 0,05$ и $0,87 \pm 0,05$. Отмечено повышение индексов сопротивления в обеих группах (в большей степени индексы пульсативный и систолидиастолический), с преобладанием в группе эксперимента. Опираясь на данные литературы и собственные исследования, за пороговый показатель индекса соотношений пиковой скорости было принято следу-

ющее значение – 1,70. Среди обследованных выявлено 6 человек со значением индекса соотношений пиковой скорости, превышающим указанное число. Из них 1 человек (10 % от общего числа обследованных) в группе контроля и 5 человек (31,25 %) в группе эксперимента, что является достоверно значимым отличием. Таким образом, выявлена четкая взаимосвязь между уровнем АД и индексом соотношения пиковых скоростей.

В ходе исследования СМА получены следующие результаты (табл. 4): в исходном состоянии пиковая скорость кровотока составила в 1-й группе – $96,90 \pm 19,02$ см/с, во 2-ой группе – $93,88 \pm 22,65$ см/с; средняя скорость кровотока – $61,40 \pm 12,53$ см/с и $64,56 \pm 17,66$ см/с, диастолическая скорость кровотока – $42,00 \pm 8,31$ см/с и $47,31 \pm 14,30$ см/с. Пульсативный индекс соответственно составил: $0,90 \pm 0,23$ и $0,74 \pm 0,13$, систолидиастолический индекс составил: $2,34 \pm 0,40$ и $2,04 \pm 0,27$. Резистивный индекс составил: $0,56 \pm 0,08$ и $0,50 \pm 0,06$.

Таблица 3

Показатели доплерометрии кровотока в лучевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией

Показатели кровотока (исходн.)						
	Впик. (см/с)	Вср. (см/с)	Вдиаст. (см/с)	PI	S/D	RI
Группа 1	49,69 ± 6,32	15,69 ± 4,16	8,44 ± 2,80	2,76 ± 0,58	6,38 ± 1,87	0,83 ± 0,04
Группа 2	52,50 ± 11,83	17,10 ± 8,01	8,30 ± 5,31	2,96 ± 0,95	7,72 ± 3,04	0,85 ± 0,07
Показатели кровотока (реактив.)						индекс соотношения
	Впик. (см/с)	Вср. (см/с)	Вдиаст. (см/с)	PI	S/D	RI
Группа 1	78,38 ± 20,68	16,69 ± 7,91	8,25 ± 4,43	5,32 ± 3,30	11,35 ± 4,64	1,59 ± 0,42
Группа 2	72,30 ± 21,89	16,30 ± 4,24	9,00 ± 3,71	3,98 ± 0,98	9,48 ± 4,43	1,39 ± 0,29

Примечание: V пик. – скорость пиковая; V ср. – скорость средняя; V диаст. – скорость диастолическая; PI – индекс пульсовой; S/D – индекс систолидиастолический; RI – индекс резистивный.

Таблица 4

Показатели доплерометрии кровотока средней мозговой артерии

Исходные показатели кровотока						
	Впик.	Вср.	Вдиаст.	PI	S/D	RI
Группа 1	96,90 ± 19,02	61,40 ± 12,53	42,00 ± 8,31	0,90 ± 0,23	2,34 ± 0,40	0,56 ± 0,08
Группа 2	93,88 ± 22,65	64,56 ± 17,66	47,31 ± 14,30	0,74 ± 0,13	2,04 ± 0,27	0,50 ± 0,06
Показатели кровотока пробы с гипервентиляцией						
	Впик.	Вср.	Вдиаст.	PI	S/D	RI
Группа 1	85,90 ± 16,56	41,70 ± 11,77	27,70 ± 9,14	1,47 ± 0,40	3,29 ± 0,73	0,68 ± 0,08
Группа 2	85,44 ± 16,75	43,13 ± 13,45	28,75 ± 8,59	1,38 ± 0,29	3,07 ± 0,48	0,67 ± 0,05
Показатели кровотока пробы с гиповентиляцией						
	Впик.	Вср.	Вдиаст.	PI	S/D	RI
Группа 1	103,19 ± 23,89	75,06 ± 20,12	57,00 ± 15,59	0,63 ± 0,12	1,84 ± 0,21	0,45 ± 0,06
Группа 2	99,90 ± 17,90	73,50 ± 14,02	55,90 ± 12,04	0,61 ± 0,16	1,82 ± 0,25	0,44 ± 0,09
	КР–	КР +				
Группа 1	0,32 ± 0,14	1,17 ± 0,14				
Группа 2	0,33 ± 0,12	1,21 ± 0,15				

Примечание: V пик. – скорость пиковая; V ср. – скорость средняя; V диаст. – скорость диастолическая; PI – индекс пульсовой; S/D – индекс систолидиастолический; RI – индекс резистивный; КР– – коэффициент реактивности на гипервентиляцию; КР + – коэффициент реактивности на гиповентиляцию.

После проведения пробы с гипервентиляцией получены следующие показатели доплерометрии: пиковая скорость кровотока $85,90 \pm 16,56$ см/с и $85,44 \pm 16,75$ см/с; средняя скорость кровотока $41,70 \pm 11,77$ см/с и $43,13 \pm 13,45$ см/с, диастолическая скорость кровотока $27,70 \pm 9,14$ см/с и $28,75 \pm 8,59$ см/с. Пульсативный индекс соответственно составил: $1,47 \pm 0,40$ и $1,38 \pm 0,29$, систолидиастолический индекс составил: $3,29 \pm 0,73$ и $3,07 \pm 0,48$. Резистивный индекс составил: $0,68 \pm 0,08$ и $0,67 \pm 0,05$.

В результате проведения пробы с гиповентиляцией выявлено: пиковая скорость кровотока $103,19 \pm 23,89$ см/с и $99,90 \pm 17,90$ см/с; средняя скорость кровотока $75,06 \pm 20,12$ см/с и $73,50 \pm 14,02$ см/с, диастолическая скорость кро-

вотока $57,00 \pm 15,59$ см/с и $55,90 \pm 12,04$ см/с. Пульсативный индекс соответственно составил: $0,63 \pm 0,12$ и $0,61 \pm 0,16$, систолидиастолический индекс составил: $1,84 \pm 0,21$ и $1,82 \pm 0,25$. Резистивный индекс составил: $0,45 \pm 0,06$ и $0,44 \pm 0,09$.

По полученным результатам рассчитаны коэффициенты реактивности КР– (реактивность на гипервентиляцию) по формуле $KP- = 1 - V_{ср. \text{ реакт.}} / V_{ср. \text{ исх.}}$ и КР + (реактивность на гиповентиляцию) по формуле $KP+ = V_{ср. \text{ реакт.}} / V_{ср. \text{ исх.}}$. Данные коэффициенты составили в 1-ой группе КР– $0,32 \pm 0,14$, во 2-й группе $0,33 \pm 0,12$, КР+ $1,17 \pm 0,14$ и $1,21 \pm 0,15$. Опираясь на данные литературы и собственные исследования за пороговый показатель коэффициентов реактивности мы приняли $KP- \geq 0,40$, $KP+ \geq 1,40$, получение данных

показателей было расценено нами как церебральная ангиодистония. В группе эксперимента диагностировано 6 случаев ангиодистонии (37 % от общего числа обследованных), в группе контроля — 3 случая (30 %). Таким образом, не выявлено достоверных различий церебрального кровотока и его реактивности между обследованными группами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью лечения эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте является достижение устойчивой нормализации АД для снижения риска развития ранних сердечно-сосудистых осложнений и связанной с ними летальности. Снижение АД без коррекции дисфункции эндотелия не может считаться успешно решенной клинической задачей. В последние годы интенсивно разрабатываются различные методы ранней диагностики и медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции. Внимание, которое уделяется данному вопросу, обусловлено, прежде всего, новыми данными о роли нарушения функциональной активности эндотелия в патогенезе большинства сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и артериальной гипертензии.

Результаты, полученные в ходе данного исследования, подтвердили корреляцию между повышенным уровнем АД и индексом соотношения пиковых скоростей кровотока в лучевой артерии в ходе проведения пробы с реактивной гиперемией, в то время как частота выявления церебральной ангиодистонии соответствовала распространенности в популяции и не имела взаимосвязи с уровнем АД. Метод оценки вазомоторной функции при помощи пробы с реактивной гиперемией в лучевой артерии является объективным, недорогостоящим и простым в выполнении, может быть использован в первичном звене здравоохранения. При стандартизации метода может выполняться средним медперсоналом. Эндотелий как высокоорганизованная регуляторная система, контролирующая и обеспечивающая гомеостаз организма, и, прежде всего работу системы кровообращения, с точки зрения как первичной профилактики, ранней диагностики, так и разработки адекватных патогенетических методов терапии, а также эффективного контроля проводимого лечения, требует к себе пристального внимания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аникин В.В. Нейроциркуляторная дистония у подростков / В.В. Аникин, А.А. Курочкин, С.М. Кушнир. — Тверь, 2000. — 110 с.
2. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // Международный Медицинский Журнал. — 2001. — № 3. — С. 202 — 207.

3. Гланц С. Медико-биологическая статистика; Пер. с англ. / С. Гланц. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
4. Гельцер Б.И. Комплексная оценка вазомоторной функции сосудистого эндотелия у больных с артериальной гипертензией / Б.И. Гельцер // Кардиология: артериальная гипертензия. — 2004. — Т. 4. — С. 24 — 28.
5. Затейщикова А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А.А. Затейщикова, Д.А. Затейщиков // Кардиология. — 1998. — № 9. — С. 68 — 80.
6. Иванова О.В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией / О.В. Иванова, А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонova // Кардиология. — 1998. — № 3. — С. 37 — 41.
7. Леонтьева И.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков / И.В. Леонтьева. — М.: Лекции для врачей, 2002. — 62 с.
8. Маколкин В.И. Возможности дифференциальной диагностики начальных стадий гипертонической болезни и нейроциркуляторной дистонии с гипертоническим синдромом: Тезисы докладов I конгресса Ассоциации кардиологов стран СНГ / В.И. Маколкин, В.И. Подзолков, Т.Д. Большакова. — 1997. — С. 161.
9. Петров В.И. Артериальная гипертензия у детей и подростков: Руководство для врачей / В.И. Петров, М.Я. Ледаев. — Волгоград, 1999. — 280 с.
10. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. — 2001. — Т. 7, № 3. — С. 4 — 16.
11. Сидоренко Г.И. Перспективы функциональной диагностики при артериальной гипертензии / Г.И. Сидоренко // Кардиология. — 1998. — № 3. — С. 4 — 10.
12. Смоленский А.В. Пограничная артериальная гипертензия. Факт или фикция. Тезисы доклада I конгресса Ассоциации кардиологов стран СНГ / А.В. Смоленский, Т.В. Эктова. — 1997. — 172 с.
13. Lusher T.F. Biology of the endothelium / T.F. Lusher, M. Barton / Clin. Cardiol. — 1997. — Vol. 10 (suppl. 11), II. — 3 — II — 10.
14. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. / Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111 — 1115.
15. Vane J.R. Regulatory functions of the vascular endothelium / J.R. Vane, E.E. Anggard, R.M. Battling / New England Journal of Medicine. — 1990. — Vol. 323. — P. 27 — 36.