

© М.А. Меншутина, 2004
УДК [616.613-036.12+616.13-004.6]:611.018.74

М.А. Меншутина

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕАКТИВНОСТИ СОСУДОВ, КАК ФОРМЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ, У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

М.А. Menshutina

COMPARATIVE ASSESSMENT OF REACTIVITY OF THE VESSELS AS A FORM OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

Кафедра патофизиологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Сравнить вазомоторную активность кровеносных сосудов у больных с атеросклерозом и хронической болезнью почек (ХБП) с гиперлипидемией, используя электрофоретические пробы с 0,2% раствором ацетилхолина хлорида (эндотелий-зависимая вазодилатация) и 1% раствором нитроглицерина (эндотелий-независимая вазодилатация). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Пробы с вазоактивными веществами проведены 20 пациентам с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей (ОАСНК) II ст. по Fontaine (средний возраст 56 ± 6 лет), 22 пациентам с ХБП (средний возраст 45 ± 3 года) и 20 здоровым лицам (средний возраст 44 ± 3 года). Микроциркуляцию в коже оценивали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии («Минимакс-доплер-К», датчик с частотой излучения 25 МГц, лоцирующим ткани на глубину 5 мм). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных ОАСНК выявлено нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, а у больных ХБП - как эндотелий-зависимой, так и эндотелий-независимой вазодилатации. Изменения реактивности характеризуют сосуды микроциркуляторного русла, не пораженные атеросклеротическим процессом. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** ОАСНК и ХБП сопровождаются системной эндотелиальной дисфункцией. Проявлением дисфункции эндотелия является измененная реактивность сосудов, в том числе на уровне микроциркуляторного русла.

Ключевые слова: эндотелий-зависимая вазодилатация, эндотелий-независимая вазодилатация, дисфункция эндотелия, микроциркуляция, атеросклероз, хроническая болезнь почек.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to compare vasomotor activity of blood vessels in patients with atherosclerosis and chronic kidney disease (CKD) with hyperlipidemia using electrophoretic tests with 0.2% solution of acetylcholine chloride (endothelium-dependent vasodilatation) and 1% solution of nitroglycerin (endothelium-independent vasodilatation). **PATIENTS AND METHODS.** Tests with vasoactive substances were made in 20 patients with II stage obliterating atherosclerosis of lower extremities (OASLE) by Fontaine (mean age 56 ± 6 years), 22 patients with CKD (mean age 45 ± 3 years) and 20 healthy subjects (mean age 44 ± 3 years). Microcirculation in the skin was assessed by the method of high frequency ultrasound dopplerography («Minimax-doppler-K», transducer with radiation frequency 25 MHz monitoring the tissue 5 mm deep). **RESULTS.** Patients with OASLE had impaired endothelium-dependent vasodilatation, and patients with CKD had impaired both endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation. Changed reactivity was characteristic of microcirculation bed vessels not involved into the atherosclerotic process. **CONCLUSION.** OASLE and CKD are accompanied by systemic endothelial dysfunction. Changed reactivity of the vessels, at the level of the microcirculatory bed included, is considered to be manifestation of endothelial dysfunction.

Key words: endothelium-dependent vasodilatation, endothelium-independent vasodilatation, endothelial dysfunction, microcirculation, atherosclerosis, chronic kidney disease.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы представления о функциях эндотелия значительно расширились. Эндотелий-зависимыми процессами являются тонус и проницаемость сосудов, адгезия лейкоцитов и тромбоцитов, ангиогенез, тромбогенность и тромборезистентность. Эндотелиальную дисфункцию рассматривают как неадекватное и нерегулируемое образование в эндотелии различных биологически активных веществ и как значимое звено в

патогенезе целого ряда заболеваний: атеросклероза, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета [1].

У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) кардиальный риск повышается в 20 раз по сравнению с основной популяцией. Причиной этого является усугубление эндотелиальной дисфункции факторами, характерными для нефрологических больных: накоплением уремических токсинов, оксидативным стрессом, дислипидемией с цитоток-

сическими липопротеидами, конкурирующей ингибцией эндотелиального оксида азота (NO) повышенной продукцией асимметричного диметиларгинина (ADMA), гипертензией [2].

Ряд экспериментальных исследований последних лет подтверждают гипотезу о ключевой роли нарушения синтеза NO в опосредовании комплексных почечных гемодинамических и негемодинамических нарушений, связанных с прогрессией ХБП. Почки крыс с редукцией почечной массы вырабатывают меньше NO, и образование NO отрицательно коррелирует с маркерами повреждения почек [3]. В эксперименте эндотелиальная дисфункция и гипертензия развивается у крыс после удаления 5/6 тканей почек, причем в ранние сроки, когда систолическое давление повышается незначительно, потребление натрия нормально, и характеризуется снижением образования NO, частично компенсируемым повышением продукции простациклина (PGI₂) [4].

У больных с ХБП атеросклероз прогрессирует более бурно. Известно, что атеросклеротические бляшки, особенно бляшки в эпикардиальных коронарных артериях, наиболее часто встречаются у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Клинические исследования показали, что в структуре «коронарной» смертности 30–50% приходится на больных с ХПН, погибающих от острого инфаркта миокарда. В противоположность этому, у 30–40% больных с ХПН и ИБС коронарная ангиография выявляет наличие проходимых коронарных артерий. Таким образом, очень вероятно, что у пациентов с уремией толерантность к миокардиальной ишемии значительно снижена [5].

Наше исследование предпринято с целью сравнения вазомоторной активности кровеносных сосудов как одной из форм эндотелиальной дисфункции у больных с атеросклерозом и ХБП с гиперлипидемией.

В клинической практике функциональную активность эндотелия оценивают преимущественно с помощью инструментальных методов. Для этого исследуют эндотелий-зависимую вазодилатацию при проведении фармакологических тестов, пробы с реактивной гиперемией, пробы с холодовым или ментальным стрессом (при определении кровотока в миокарде) и некоторых других. Для регистрации динамики изменения кровотока в различных сосудистых бассейнах используют ультразвуковую доплерографию. Для оценки динамики тканевой перфузии применяют высокочастотную ультразвуковую доплерографию или лазерную флоуметрию, биомикроскопию, радиоизотопные методы.

Другим способом оценки наличия и выраженности эндотелиальной дисфункции является определение содержания в крови различных веществ, образующихся в эндотелии. Однако не все эти вещества являются специфическими маркерами эндотелиальной дисфункции, так как образуются не только в эндотелии, но и в других клетках.

Принцип методик клинической оценки сосудодвигательной функции эндотелия можно представить как измерение действий эндотелий-зависимого стимула (фармакологического или механического) на диаметр сосуда и/или кровотока по нему. Из фармакологических стимулов обычно используют ацетилхолин (Ach), а из механических – временную окклюзию сосуда с последующим измерением поток-зависимой реакции крупного сосуда на ишемию.

Проба с реактивной гиперемией используется широко, но, к сожалению, не позволяет в полной мере оценить состояние микроциркуляторного русла, где в первую очередь возникают нарушения, ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией и определяющие в дальнейшем клиническую картину заболеваний, связанных с патологией сосудов.

Внутриартериальное введение Ach считается «золотым стандартом» в исследовании эндотелий-зависимой вазодилатации и используется в основном у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и гиперхолестеринемией, а также у нефрологических больных.

А.П. Ребров, Н.Ю. Зелепукина [6] исследовали вазорегулирующую функцию эндотелия у больных ХГН в пробах с реактивной гиперемией. У больных ХГН с нефротическим синдромом без нарушения функции почек выявлено снижение поток-зависимой вазодилатации. При других же формах ХГН нарушение функции эндотелия начинает формироваться в стадии ХПН и усугубляется по мере прогрессирования недостаточности почек.

Эндотелиальная дисфункция может быть фактором, влияющим на ремоделирование сердца и артерий в конечной стадии ХБП. Диаметр, эластичность и толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, а также масса левого желудочка обратно пропорционально связаны с эндотелий-зависимой реактивной гиперемией в предплечье. Сниженный гиперемический ответ из-за более короткого течения гиперемии коррелировал с уровнем в крови сыровоточных маркеров эндотелиальной активации (ингибитором активации плазминогена I типа и фактором Виллебранда) [7].

У пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек выявлено нарушение выработки NO из-за уменьшения образования конститутивной NO синтазой (NOS), что является фактором, предрас-

полагающим к АГ. Гипертензия, в свою очередь, усугубляет нарушения функции эндотелия и резко ухудшает эндотелий-зависимую вазодилатацию [8].

После пересадки почек у больных обнаружено снижение поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии и редукция эластичности этого сосуда. Нарушений эндотелий-независимой вазодилатации в пробе с пероральным нитроглицерином (Ng) у этих пациентов выявлено не было [9]. У больных с трансплантацией почек эндотелиальную дисфункцию усугубляет курс иммуносупрессивной терапии. Эта проблема более значима для пациентов, получающих циклоспорин А, прием которого предрасполагает к более частым сердечно-сосудистым осложнениям [10].

Следует отметить, что трактовка проб, связанных с исследованием эндотелий-зависимой вазодилатации неоднозначна. Некоторые авторы полагают, что максимальный поток крови в предплечье во время реактивной гиперемии не связан с функцией эндотелия [11, 12], и продукция NO не вносит значительного вклада в вазодилатацию, обусловленную реактивной гиперемией [13]. Разночтений в толковании пробы с агонистами мускариновых рецепторов (ACh, метахолином) значительно меньше, основным недостатком этой пробы является ее инвазивность. Более корректным методом исследования реактивности сосудов, отражающим функциональное состояние эндотелия, является ионофорез вазоактивных веществ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 20 пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей (ОАСНК) II ст. по Fontaine с органическим поражением сосудистой стенки (средний возраст 56 ± 6 лет), 22 пациента с ХБП (средний возраст 45 ± 3 года) с гиперлипидемией (общий холестерин в плазме крови $7,5 \pm 0,6$ ммоль/л) и 20 здоровых лиц (средний возраст 44 ± 3 года), у которых не было выявлено заболеваний сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем.

Для оценки реактивности сосудов микроциркуляторного русла исследовали эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию, применяя ионофорез ACh хлорида и Ng [14]. Ионофорез с 1 мл 0,2% раствором ACh хлорида проводили в области тыльной поверхности кисти в течение 1 минуты. Для приготовления раствора использовали деионизированную дистиллированную воду с целью исключения электрофоретического влияния примесей других ионов. Анод располагали на тыльной поверхности кисти, катод – на ладонной. Сила тока колебалась в пределах 0,5–0,8

мА. Нитроглицериновую пробу проводили с 0,1% ампулированным водным раствором Ng. Методика была аналогична вышеуказанной, только анод располагали на ладонной поверхности кисти, катод – на тыльной.

Тканевую перфузию исследовали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии (прибор «Минимакс-Доплер-К»). Определяли объемную скорость тканевого кровотока – Qas (мл/сек). Датчик с частотой излучения 25 МГц позволяет лоцировать кровоток в ткани до глубины 5 мм [15]. Показатели тканевой перфузии измеряли на тыльной поверхности кисти в одной и той же точке до и после проведения ионофореза. Доплерограмму записывали с 1-й минуты после завершения ионофореза и в дальнейшем – каждую минуту до возвращения значений показателей перфузии к исходному уровню.

Оценку вегетативного статуса проводили до начала фармакологических проб с помощью вегтотестера «ВНС-микро» (фирма «Нейрософт»), с использованием в качестве оценочного критерия отношения LF/HF (low frequency/high frequency), которое считается адекватным показателем состояния симпато-вагусного баланса: при парасимпатикотонии LF/HF ниже 0,5, при симпатикотонии LF/HF более 2, при амфотонии LF/HF колеблется от 0,5 до 2,0 [16].

Перед началом исследования пациенты в течение 30 минут пребывали в помещении с комнатной температурой воздуха для адаптации и стабилизации кожного кровотока.

До и после ионофореза ACh и Ng регистрировали артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) для исключения системного действия используемых вазоактивных веществ.

Обработку данных осуществляли с помощью стандартного пакета программ (Statistics for Windows 95).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ионофорез ACh и Ng, применяемый в нашем режиме не оказывал системного действия, что подтверждалось отсутствием колебаний АД и ЧСС.

При оценке нейровегетативного статуса в контрольной группе выявлено, что у 70% испытуемых доминировал симпатический контур в регуляции сердечно-сосудистой системы (рис. 1). Среди больных ОАСНК было 80% симпатотоников. В этой группе пациентов было меньше лиц с парасимпатикотонией (5%), чем в группе здоровых, где ваготоники составляли 20% (рис. 2). В группе больных ХБП преобладали лица с амфотонией (77%) (рис. 3).



Рис. 1. Соотношения количества здоровых испытуемых с различными показателями симпатовагусного баланса.

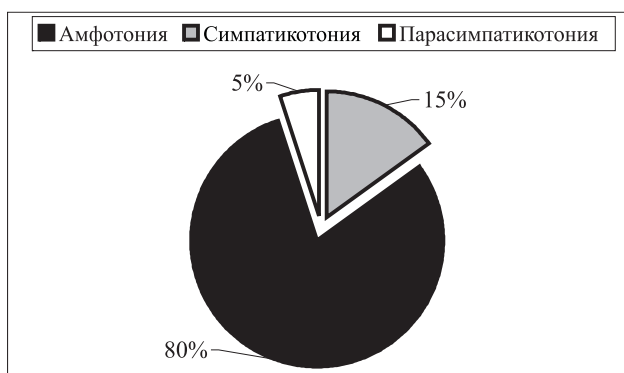


Рис. 2. Соотношения количества больных ОАСНК с различными показателями симпатовагусного баланса.

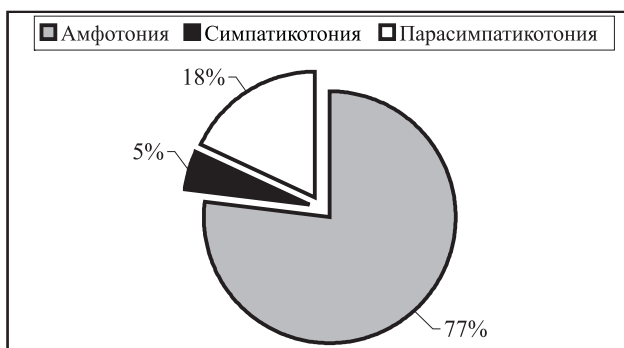


Рис. 3. Соотношения количества больных ХБП с различными показателями симпатовагусного баланса.

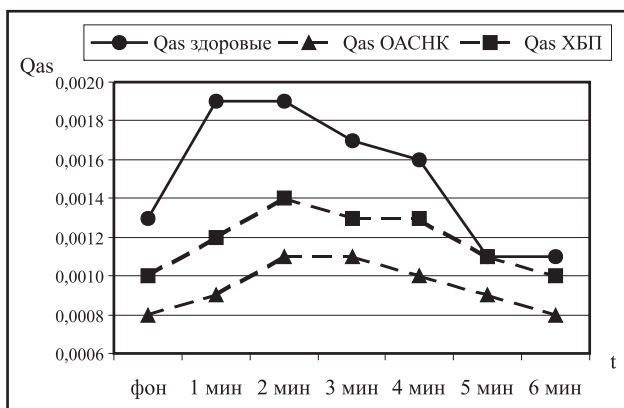


Рис. 4. Динамика изменения объемного кровотока у пациентов с ОАСНК и ХБП по сравнению с контрольной группой при проведении пробы с ацетилхолином.

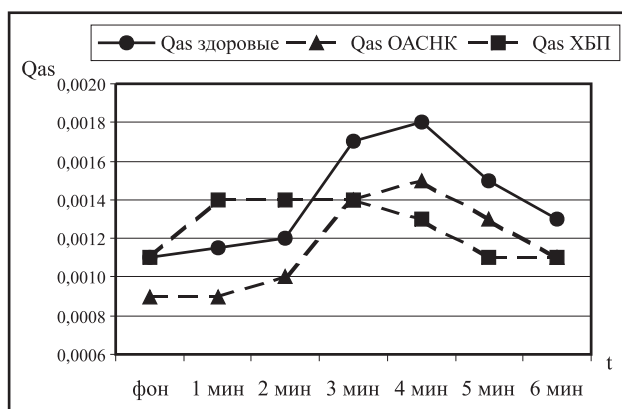


Рис. 5. Динамика изменения объемного кровотока у пациентов с ОАСНК и ХБП по сравнению с контрольной группой при проведении пробы с нитроглицерином.

При проведении пробы с Ach в контрольной группе отмечено отчетливое увеличение объемного кровотока в зоне введения вазоактивного вещества с первой минуты с максимумом на второй минуте (144% от исходного) и возвращением к исходному значению на шестой минуте (рис. 4). При этом не было выявлено зависимости динамики тканевого кровотока от нейровегетативного статуса.

Ионофорез Ng в контрольной группе привел к увеличению показателя Qas со второй минуты, максимальное значение было достигнуто на четвертой минуте (142% от исходного), а возвращение к фоновым значениям Qas отмечено на шестой минуте (рис. 5).

У пациентов с ОАСНК показатели, исходные перфузии, были достоверно снижены по сравнению с контрольной группой (на 38%). В пробе с Ach максимум реакции зафиксирован на второй минуте и составлял 136% по сравнению с фоном (рис. 4).

После проведения ионофореза Ng больным ОАСНК показатель тканевой перфузии изменялся аналогично контрольной группе и на 4-ой минуте составлял 143% от исходного значения (рис. 5).

Проба с Ach у больных ХБП выявила картину, аналогичную полученной у больных ОАСНК как по амплитуде, так и по времени достижения максимального значения Qas. Отличались только исходные показатели перфузии: у больных ХБП они были больше, чем у больных ОАСНК на 25%. Ответ на Ng пробу отличался от такого у здоровых лиц и больных ОАСНК: зарегистрирована более низкая амплитуда реакции, максимальное значение Qas было отмечено на первой минуте после ионофореза этого вазоактивного вещества (127% от фонового значения), плато кривой сохранялось до третьей минуты с возвращением к исходному уровню кровотока на пятой минуте.

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных ОАСНК и ХБП были уменьшены показатели перфузии в коже в исходном состоянии, причем при атеросклерозе в большей степени, чем при патологии почек.

У больных ОАСНК и ХБП реакция сосудов кожи на ACh отличалась от реакции на ACh, полученной у здоровых более поздним временем достижения максимального ответа и меньшей амплитудой реакции, что позволяет считать нарушенной эндотелий-зависимую вазодилатацию. Известно, что при стимуляции ацетилхолином M_1 и M_2 рецепторов эндотелия увеличивается образование NO, PGI_2 , эндотелиального гиперполяризующего фактора с последующим развитием вазодилатации [17,18]. Сходные проявления измененной эндотелий-зависимой реактивности сосудов при атеросклерозе и поражениях почек являются свидетельством того, что обнаруженная форма дисфункции эндотелия связана только с нарушением местных механизмов регуляции и не зависит от симпато-вагусных влияний, поскольку при ОАСНК преобладали лица с симпатикотонией, а в группе с ХБП – с амфотонией.

В пробе с Ng, позволяющей оценить эндотелий-независимую вазодилатацию, не было выявлено отличий в кинетике реакций у больных ОАСНК и здоровых лиц. У больных ХБП реактивность сосудов в ответ на ионофорез Ng оказалась нарушенной, что проявилось в резком снижении амплитуды ответа и скорости достижения максимальных значений перфузии (на первой минуте).

В нормальных кровеносных сосудах эндотелий регулирует тонус гладкомышечных клеток, адгезию тромбоцитов и нейтрофилов посредством высвобождения медиаторов, из которых основными можно считать NO, обеспечивающий вазодилатацию, и эндотелин-1 (ЕТ-1), являющийся вазоконстриктором. При патологических изменениях в сосудах, в частности при атеросклерозе, нарушается равновесие между продукцией NO и ЕТ-1. Образование NO снижается, а ЕТ-1 начинает дополнительно образовываться эндотелиоцитами, что без сомнения изменяет реактивность кровеносных сосудов и влияет на агрегатное состояние крови [19]. Снижение содержания NO в эндотелии при атеросклерозе связано с нарушением экспрессии или транскрипции эндотелиальной NOS (eNOS), снижением доступности запасов L-аргинина для eNOS, ускоренным метаболизмом NO (при повышенном образовании свободных радикалов) или их комбинация [20, 21]. Причинами снижения активности NOS могут быть гиперхолестеринемия и повышение уровня окисленных липопротеидов низкой плотности [22, 23].

Сдвиг равновесия между вазодилататорами и вазоконстрикторами в сторону последних характерен и для ХБП. Так, при поликистозе почек, наследуемым аутосомно-доминантно, выявлено нарушения эндотелий-продуцируемых медиаторов (измененная регуляция ЕТ-1 и дисфункция NO системы), что способствует формированию вазоспазма и тем самым вносит вклад в прогрессирующую утрату почечных функций [24].

При различных заболеваниях, включая атеросклероз и болезни почек, выявлена выраженная корреляция между повышением в крови уровня ADMA, блокирующего NOS, и ослабленной эндотелий-зависимой вазодилатацией. Редуцированная продукция NO способствует развитию атеросклеротического процесса и прогрессии болезни почек. Повышенные уровни ADMA у почечных больных могут, таким образом, модулировать их атерогенный профиль и вмешиваются в прогрессию почечной недостаточности [25, 26].

NO оказывает антиоксидантный эффект, связывая свободные радикалы и предотвращая появление карбонильных соединений. При уменьшении продукции NO эти соединения усугубляют эндотелиальную дисфункцию и ускоряют развитие атеросклероза при ХБП [27].

Провоспалительные цитокины играют также существенную роль в генезе дисфункции эндотелия у больных ХБП. Выявлены значимые корреляции воспаления как с повышенным оксидативным стрессом, так и с эндотелиальной дисфункцией у больных в конечной стадии ХБП [28].

Мы обнаружили у больных ОАСНК нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации, а у больных ХБП изменения обоих механизмов вазодилатации эндотелий-зависимого и эндотелий-независимого. Нарушения эндотелий-независимой вазодилатации у больных ХБП, вероятно, обусловлены наличием при ХПН специфических дополнительных факторов повреждения сосудов. Хотя, по литературным данным, у пациентов с нефрозом изменена только эндотелий-зависимая, следующая за ишемическим стимулом, но сохранена эндотелий-независимая (глицерил тринитрат-опосредованная) вазодилатация плечевой артерии [23]. Как известно, Ng оказывает прямое действие на гладкомышечные клетки, являясь донором NO. В Ng-пробе выявляется чувствительность миоцитов сосудов к NO, действующему через циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Снижение амплитуды реакции в нитроглицериновой пробе может быть объяснено либо снижением чувствительности к NO, либо уменьшением образования цГМФ в гладкомышеч-

ной клетке сосудов [1]. Ранний ответ не находит объяснений и требует дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует подчеркнуть, что выявленные нами изменения реактивности касаются сосудов микроциркуляторного русла, не поврежденных атеросклеротическим процессом, что доказывает наличие системной эндотелиальной дисфункции и позволяет говорить о ее важном патогенетическом значении при атеросклерозе и хронических заболеваниях почек, определяющим механизм прогрессирования этих заболеваний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Петрищев НН, Власов ТД. Физиология и патофизиология эндотелия В: Петрищев НН, ред. *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция*. Изд-во СПбГМУ, СПб., 2003; 4-38
- Annik M, Zilmer M, Fellstrom B. Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress in chronic renal failure: Impact on cardiovascular disease. *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl 84): 50-54
- Noris M, Remuzzi G. Physiology and pathophysiology of nitric oxide in chronic renal disease. *Proc Ass Am Physicians* 1999; 111(6): 602-608
- Benchetrit S, Green J, Katz D, Bernheim J et al. Early endothelial dysfunction following renal mass reduction in rats. *Eur J Clin Invest* 2003; 33 (1): 26-31
- Tyralla K, Amann K. Morphology of the heart and arteries in renal failure. *Kidney Int* 2003; 63 (s84): 80-85
- Ребров АП, Зелепукина НЮ. Дисфункция эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом в различных стадиях почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2001; 3(4): 39-46
- Pannier B., Guerin A.P., Marchais S.J. et al. Postischemic vasodilation, endothelial activation, and cardiovascular remodeling in end stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 57 (3): 1091-1097
- Wang D, Iversen J, Wilcox CS, Strandgaard S. Endothelial dysfunction and reduced nitric oxide in resistance arteries in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64 (4): 1381-1386
- Hausberg M, Kisters K, Kosch M, et al. Flow-mediated vasodilation and distensibility of the brachial artery in renal allograft recipients. *Kidney Int* 1999; 55 (3): 1104-1109
- Oflaz H, Turkmen A, Kazancioglu R, Kayacan SM et al. The effect of calcineurin inhibitors on endothelial function in renal transplant recipients. *Clinical Transplant* 2003; 17(3): 212-217
- Lind L, Hall J, Larsson A et al. Evaluation of endothelium-dependent vasodilatation in human peripheral circulation. *Clinical Physiol* 2000; 20 (6): 440-445
- Lind L, Sarabi M, Millgard J. Methodological aspects of the evaluation of endothelium-dependent vasodilatation in the human forearm. *Clinical Physiol*. 1998; 18 (2): 81-86
- Nugent R, McGurk J, McAuley H et al. Forearm reactive hyperemia is not mediated by nitric oxide in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48 (3): 457-461
- Меншутина МА, Васина ЕЮ. Реактивность сосудов кожи у пациентов с болезнью Рейно. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2003; 6(2): 43-47
- Гирин МБ. Перспективы изучения тканевого кровотока методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии. *Методы исследования микроциркуляции в клинике. Материалы научно-практической конференции*. СПб, 2002; 28-40
- Марпл-мл СЛ. *Цифровой спектральный анализ и его приложения*. Мир, М., 1990; 300- 393
- Garland CJ, Plane F, Kemp BK, Cocks TM. Endothelium-dependent hyperpolarization: a role in the control of vascular tone. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16: 23-30
- Moncada S, Gryglewski RJ, Bunting S et al. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976; 263: 663-667
- Warner TD. Relationships between the endothelin and nitric oxide pathways. *Clin Experim Pharmacol Physiol* 1999; 26: 247- 252
- Kazuhiro S. Expression and regulation of endothelial nitric oxide synthase. *TCM*. 1997; 7(1): 28-37
- Robert MF, Rabelink TJ. Atherosclerosis and two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 1998; 97: 108-112.
- Шебеко ВИ, Родионов ЮА. Дисфункция эндотелия при гиперхолестеринемии и атеросклерозе. *Мед Новости* 1997; 11:12-17
- Watts GF, Herrmann S, Dogra GK et al. Vascular function of peripheral circulation in patients with nephrosis. *Kidney Int* 2001; 60(1): 182-188
- Al-Nimri MA, Komers R, Oyama TT et al. Endothelial-derived vasoactive mediators in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 63(5): 1776-1782
- Fliser D, Kielstein JT, Haller H, Bode-Boger SM. Asymmetric dimethylarginine: A cardiovascular risk factor in renal disease? *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl 84): 37-43
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl 85): 105-111
- Asahi K, Ichimori K, Nakazawa H, Izuhara M et al. Nitric oxide inhibits the formation of advanced end products. *Kidney Int* 2000; 58(4): 1780-1785
- Stenvinkel P, Alvestrand A. Review articles inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences and therapy. *Sem Dial* 2002; 15(5): 329-335

Поступила в редакцию 04.06.2004 г.