

Взаимосвязь показателей функции эндотелия и гипертонической болезни у молодых мужчин

В.В. Белов, Г.Р. Яновская, О.Е. Ильичева, Н.К. Вереина

Государственная медицинская академия. Челябинск, Россия

Correlation of endothelial function and hypertension features in young males

V.V. Belov, G.R. Yanovskaya, O.E. Ilycheva, N.K. Vereina

State Medical Academy. Chelyabinsk, Russia

Цель исследования. Изучить состояние функции эндотелия у молодых мужчин с гипертонической болезнью (ГБ) в зависимости от стадии заболевания и сердечно-сосудистых факторов риска (ФР).

Материалы и методы. Изучено содержание метаболитов оксида азота – нитратов и нитритов сыворотки крови – у 148 мужчин с ГБ I-II стадий и 32 здоровых мужчин (контрольная группа) в возрасте 18-24 года. С помощью ультразвукового аппарата Hitachi 525 (Япония) с использованием линейного датчика 7,5 МГц (разрешающая способность 0,01 мм) исследована эндотелий-зависимая дилатация (ЭЗВД) плечевой артерии у 126 мужчин с ГБ и 32 здоровых мужчин из той же выборки. Деление больных на группы проведено на основании наличия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

Результаты. У 140 пациентов с ГБ (94,6%) концентрация нитритов была снижена по сравнению с контрольной группой, отношение шансов (ОШ)=29,2; 95% доверительный интервал (ДИ) = [9,6-92,1]. Нарушенная ЭЗВД обнаружена у 70,2% больных ГБ, ОШ=7,1; 95%ДИ = [2,6-19,7]. Дисфункция эндотелия (ДЭ) диагностирована не только у пациентов с ГЛЖ, но и на ранних стадиях ГБ. Логистический регрессионный анализ выявил достоверную, независимую от других ФР связь нитритов сыворотки крови ($p=0,02$), величины ЭЗВД плечевой артерии ($p=0,046$) и отягощенной наследственности ($p=0,005$) по ГБ.

Заключение. У мужчин в возрасте 18-24 года взаимосвязь между ГБ и маркерами ДЭ существует независимо от изученных модифицируемых сердечно-сосудистых ФР и ассоциирована с наследственной предрасположенностью к АГ.

Ключевые слова: Гипертоническая болезнь, эндотелиальная дисфункция, нитриты, ультразвук.

Aim. To evaluate endothelial function in young men with essential arterial hypertension (EAH), according to disease stage and cardiovascular risk factors (RF).

Material and methods. Plasma levels of NO metabolites (serum nitrite and nitrate) were measured in 148 men with Stage I-II EAH, and 32 healthy men (control group). All participants were aged 18-24 years. In 126 EAH patients and 32 controls, endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) of brachial artery was assessed by Doppler ultrasound method (Hitachi 525 (Japan); 7.5 MHz). All participants were divided into groups, according to the presence of left ventricular hypertrophy (LVH).

Results. Compared with control group, in 140 EAH patients plasma nitrite level was lower: odds ratio (OR) 29.2, 95% confidence interval (CI) 9.6-92.1. Impaired EDVD was registered in 70.2% EAH patients (OR 7.1, 95% CI 2.6-19.7). Endothelial dysfunction (ED) was observed not only in patients with LVH, but also in individuals with earlier EAH stages. Logistic regression analysis revealed statistically significant, RF-independent association between plasma nitrite levels ($p=0.02$), brachial artery EDVD ($p=0.046$) and EAH in family history ($p=0.005$).

Conclusion. In young men aged 18-24, association of EAH and ED markers was independent from other modifiable cardiovascular RF, and was associated with EAH in family history.

Key words: Essential arterial hypertension, endothelial dysfunction, nitrite, ultrasound.

© Коллектив авторов, 2004

e-mail: yanovski74@mail.ru

Тел.: (3512) 72 80 22, 34 49 07

Повышение артериального давления (АД) в молодом возрасте часто обнаруживают случайно, во время профилактических осмотров, на призывных медицинских комиссиях. Неспецифичностью клинических симптомов, особенностями гемодинамики в молодом возрасте, лабильностью артериальной гипертонии (АГ), часто «пограничным» уровнем повышения АД можно объяснить трудности диагностики ранней стадии гипертонической болезни (ГБ), когда отсутствуют признаки поражения органов-мишеней (ПОМ). В настоящее время ремоделирование резистивных артерий называют ранней манифестацией ПОМ при ГБ [1]. Несмотря на то, что все клетки сосудистой стенки участвуют в ремоделировании, именно эндотелию принадлежит ключевая роль в иницировании процесса [2]. Изменения эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса при ГБ неоднозначны. Многие исследователи не находят нарушений эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) при АГ [3,4]. Часто трудно исключить влияние таких сопутствующих факторов риска (ФР), как курение, избыточная масса тела (МТ), дислипидемия (ДЛП), атеросклероз, которые сами сопровождаются дисфункцией эндотелия (ДЭ) и часто сопутствуют ГБ [5].

Цель исследования — изучить состояние функции эндотелия (ФЭ) у молодых мужчин с ГБ в зависимости от стадии заболевания и сердечно-сосудистых ФР.

Материал и методы

В исследование включены 148 мужчин в возрасте 18-24 года, которые были направлены в клинику призывной медицинской комиссией для уточнения причины АГ. Исследование проводилось на базе МУЗ ГКБ № 8 г. Челябинска в период 2001-2003гг. Критериями включения служили: мужской пол, возраст 18-24 года; АД 140-159/90-99 мм рт.ст. при двукратном измерении с интервалом 2-8 недель. В исследовании не участвовали пациенты с симптоматическими АГ, сопутствующей патологией, и нуждающиеся в постоянном приеме медикаментов. Контрольную группу составили 32 здоровых мужчины в возрасте 20-24 лет без жалоб и отклонений от нормы при физикальном исследовании. Величина АД у лиц контрольной группы не превышала 130/80 мм рт.ст. Выполнено одномоментное исследование. Дизайн — «поперечный срез» (cross-sectional study). Все пациенты с АГ и лица контрольной группы прошли обследование в соответствии с рекомендациями ДАГ I/ВНОК 2000 [6], предварительно дав информированное письменное согласие на участие в исследовании. Курение, низкую физическую активность (НФА), отягощенную наследственность по АГ (ОАГН), ДЛП оценивали в соответствии с международными стандартами [7].

При эхокардиографии (ЭхоКГ) пользовались аппаратом «HP Sonos 100CF» (Германия) с датчиком 3,25 МГц,

в М- и В-режимах согласно ASE-конвенции. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) вычислялась по формуле Devereux RV 1977 [8]. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к росту, возведенному в степень 2,7. За гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) принимали значения ИММЛЖ более 52 г/м^{2,7} [9]. ГЛЖ была диагностирована у 40 человек. Среди больных с нормальной величиной ММЛЖ, в соответствии с рекомендациями Verdecchia P, et al 1994 [10], выделены следующие варианты ремоделирования ЛЖ: изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП), диагностирована у 6 обследованных; изолированная гипертрофия задней стенки — у 2; концентрическое ремоделирование ЛЖ — у 7. Пациенты с ГЛЖ и вариантами ремоделирования ЛЖ составили I группу (ГБ II стадии). Таким образом, были сформированы 3 группы:

Группа I (n=55) — больные с I степенью АГ по классификации ВОЗ/МОАГ 1999 и признаками ремоделирования ЛЖ (ГБ II стадии).

Группа II (n=93) — больные с I степенью АГ без признаков ремоделирования ЛЖ (ГБ I стадии).

Группа III (n=32) — контрольная группа.

ЭЗВД и эндотелий-независимую (ЭНЗВД) вазодилатацию изучали по методу, предложенному Celermajer DS, et al 1992 [11] на ультразвуковом аппарате Hitachi 525 (Япония), используя линейный датчик 7,5 МГц (разрешающая способность 0,01 мм). Плечевую артерию (ПА) лоцировали на 3-10 см выше локтевого сгиба. Исследование выполняли в триплексном режиме с синхронной записью электрокардиограммы (ЭКГ): диаметр ПА (ДПА) измеряли в фазу диастолы в В-режиме, в доплер-режиме оценивали изменение скорости кровотока до и во время пробы с реактивной гиперемией — ЭЗВД и на фоне приема 500 мкг нитроглицерина — ЭНЗВД. Стимулом ЭЗВД служила реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, наложенной дистальнее изучаемого участка. ДПА измеряли в покое (через 10-15 минут отдыха). В манжете создавали давление 250-300 мм рт.ст. на 5 минут, после чего давление быстро устранили. ДПА и скорость кровотока измеряли за 30 сек до снятия манжеты и потом, через каждые 15 сек, в течение 120 сек. После 15-минутного восстановления ДПА, больной принимал 500 мкг нитроглицерина сублингвально. Измерение повторяли через 2 минуты. Изменение ДПА выражали в процентном отношении к исходной величине. Увеличение ДПА через 60 секунд на фоне реактивной гиперемии $\geq 10\%$ рассматривается как нормальная реакция. Меньшая степень дилатации или вазоконстрикция оцениваются как патологические.

Концентрации метаболитов оксида азота (NO) — нитратов и нитритов сыворотки крови, определяли по методу Емченко Н.Л. с соавт. 1994 [12]. Материалом для исследования служила свежемороженая сыворотка. О концентрации нитратов судили по содержанию нитритов после восстановления их губчатым кадмием. Фотометрическое определение нитритов проводили по реакции Грисса, используя в качестве цветообразующих компонентов сульфаниламид (белый стрептоцид) и N-нафтилэтилендиамин — диgidрохлорид (НЭДА). Белки осаждали сульфатом цинка и феррицианидом железа, осадок центрифугировали.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакетов статистических программ SPSS и STADIA версии 6.3 [13]. Во всех таблицах и рисунках результаты исследования представлены как выборочное среднее (М) и 95% доверительный интервал (ДИ) для

среднего [dM]. Различий переменных оценивали с помощью критерия интегральных различий Колмогорова-Смирнова. Различия частот событий анализировали по критерию согласия частот – Z-критерий; для сравнения пропорций использовали критерий χ^2 . Для сравнения групп по бинарному признаку были построены таблицы сопряженности. Сила связи выражалась через отношение шансов. Гипотезу о независимости двух парных переменных проверяли, используя коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для отбора наиболее значимых независимых переменных, влияющих на вариабельность количественной величины ЭЗВД, использовали метод множественной пошаговой линейной регрессии. С целью выявления связи АГ с ФР и показателями ФЭ использовали метод пошаговой логистической регрессии.

Результаты исследования

Результаты клинико-лабораторного обследования пациентов с ГБ и лиц контрольной группы представлены в таблице 1.

Данные, приведенные в таблице 1 указывают, что достоверные различия в длительности

заболевания у пациентов с I и II стадиями ГБ (I и II группа соответственно), отсутствовали. Больные ГБ отличались от группы контроля ОАГН и увеличением ИМТ (пациенты I группы). По остальным ФР группы оказались сопоставимы.

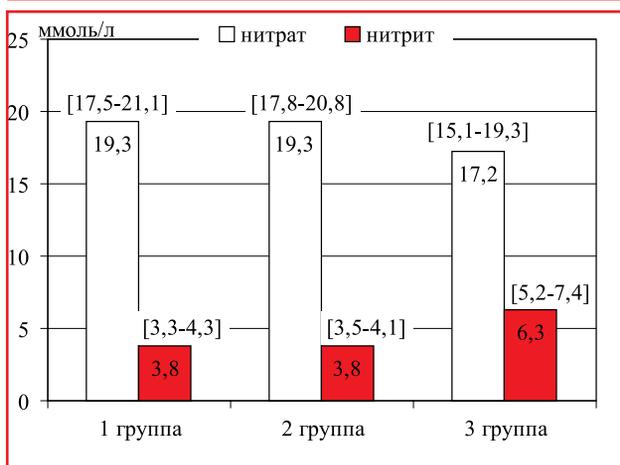
В качестве «биохимических маркеров» ФЭ изучалось содержание стабильных метаболитов NO в сыворотке крови – нитратов и нитритов у молодых больных ГБ (I и II групп) и здоровых лиц из III группы контроля. Результаты представлены на рисунке 1.

Концентрации нитратов в сыворотке не имели существенных различий у больных ГБ и здоровых лиц. Содержание нитритов было достоверно снижено у больных ГБ независимо от стадии заболевания. При корреляционном анализе у пациентов с ремоделированием ЛЖ уровень нитритов оказался достоверно связан с ОАГН ($r=-0,35$; $p=0,017$). Во II группе не обна-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных групп. Факторы риска				
показатель	I группа (n=55)	II группа (n=93)	III группа (n=32)	p
длительность АГ, годы	4,7[4-5,4]	3,9[3,3-4,5]		p1-2=0,223
	43 (78%)	76 (82%)	6 (19%)	p1-2=0,331
ОАГН, n, (%)				p1-3=0,000
				p2-3=0,000
индекс МТ (ИМТ), кг/м ²	25,8	22,7	21,5	p1-2=0,000
	[24,6-27]	[22-23,4]	[20,8-22,2]	p1-3=0,000
НФА	30(55%)	54(58%)	17(52%)	p2-3=0,2
				p1-2=0,32
курение, пачек/лет	2,6 [1,5-3,7]*	2,1 [1,5-2,7]*	1,3 [0,8-1,8]*	p1-3=0,41
				p2-3=0,53
число курильщиков	33 (60%)	48 (52%)	17(53%)	p1-2=0,000
				p1-3=0,003
общий холестерин (ОХС), ммоль/л	3,9 [3,6-4,2]	3,7 [3,6-3,8]	3,6 [3,3-3,9]	p2-3=0,000
				p1-2=0,2
Триглицериды (ТГ), ммоль/л	0,9 [0,8-1]	1,0 [0,9-1,1]	1,2 [1,1-1,3]	p1-3=0,3
				p2-3=0,7
ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), ммоль/л	1,2 [1,1-1,3]	1,3 [1,2-1,4]	1,2 [1,1-1,3]	p1-2=0,45
				p1-3=0,53
ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), ммоль/л	2,3 [2,0-2,6]	1,9 [1,7-2,1]	1,8 [1,5-2,1]	p2-3=0,84
				p1-2=0,29
				p1-3=0,000
				p2-3=0,32
				p1-2=0,81
				p1-3=0,75
				p2-3=0,73
				p1-2=0,13
				p1-3=0,15
				p2-3=0,43

Примечание: * – эксцесс переменных >> 0. Проверка различий другими критериями (медианный, Крускал-Уоллис и Джонкиера – тест) не выявила различий между группами.



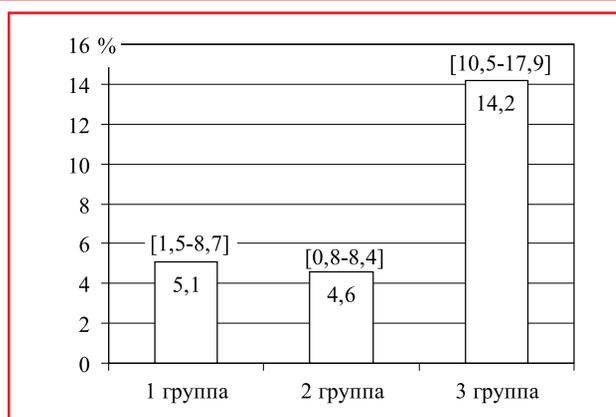
Примечание: достоверность различий: нитраты: p1-2 = 0,67; p1-3 = 0,45; p2-3 = 0,71; нитриты: p1-2 = 0,12; p1-3 = 0,000; p2-3 = 0,000.

Рис. 1 Содержание нитратов и нитритов в сыворотке крови больных ГБ и здоровых лиц.

ружены статистически значимые корреляции. В таблице 2 представлены данные о связи ГБ с уровнем нитритов сыворотки крови.

У подавляющего большинства больных ГБ (94,6%) концентрация нитритов сыворотки была понижена. Вероятность обнаружить сниженную концентрацию нитритов в сыворотке крови у больных ГБ в 29 раз выше, чем у здорового молодого мужчины.

Изучена ЭЗВД и ЭНЗВД ПА у 126 мужчин 18 – 24 лет, из которых 36 относились к больным ГБ II стадии (I группа), 58 – к больным ГБ I стадии (II группа) и 32 здоровых мужчины составили III группу. Группы не отличались по всем показателям от исходной выборки. Исходный ДПА и толщина ее стенки в обследованных группах не отличались. Величина нитроглицерин – индуцированной дилатации ПА у больных ГБ была такой же, как и у здоровых лиц, а поток-зависимая вазодилатация была нарушена не только у больных с ремоделированием ЛЖ, но и у пациентов с ранней стадией ГБ; она не была изменена в группе контроля (рисунок 2).



Примечание: достоверность различий: p1-2=0,7; p1-3=0,0001; p2-3=0,0002.

Рис. 2 Величина поток-зависимой дилатации плечевой артерии.

При сравнении больных ГБ с нормальной и патологической реакцией ПА с целью выяснения причин ДЭ в изучаемых группах. Больные с ДЭ и без таковой не отличались друг от друга по ФР, длительности АГ, ММЛЖ и уровню нитритов сыворотки крови. При корреляционном анализе в группе больных с ремоделированием ЛЖ обнаружена отрицательная связь с исходным ДПА ($r=-0,68$; $p=0,001$). Во II группе ЭЗВД имела отрицательную связь с ОАГН ($r=-0,34$; $p=0,025$), исходным ДПА ($r=-0,68$; $p<0,001$); положительная связь обнаружена с концентрацией нитритов сыворотки крови ($r=0,25$; $p=0,028$). С целью выявления наиболее значимых факторов, влияющих на функцию эндотелия у молодых мужчин с ГБ, использован пошаговый регрессионный анализ. Результаты его представлены в таблицах 3 и 4.

Таким образом, в настоящем исследовании величина ЭЗВД ПА при ГБ определяется разными факторами. При ремоделировании ЛЖ она имеет обратную зависимость от исходного ДПА, ИММЛЖ и ОАГН и прямую связь с содержанием ТГ в сыворотке крови. При отсутствии ремоделирования ЛЖ, ЭЗВД ПА определяется исходным ДПА и уровнем нитритов

Таблица 2

Связь ГБ с уровнем нитритов сыворотки крови

	больные ГБ	контроль	всего
нитриты < 6,3ммоль/л	140 (94,6%)	12 (37,5%)	152
нитриты > 6,3ммоль/л	8 (5,4%)	20 (62,5%)	28
	148	32	180

Примечание: в таблице указано абсолютное количество человек, в скобках – процентное отношение. $\chi^2 = 65,29$; $p=0,000$. отношение шансов = 29,17 с 95% ДИ= [9,63-92,14].

Таблица 3

Результаты пошагового регрессионного анализа влияния изучаемых переменных на величину ЭЗВД ПА у больных ГБ II стадии (I группа)

№	независимые переменные	B	p
1.	исходный ДПА (Дисх)	-15,7	0
2.	ИММЛЖ	-0,6	0,0001
3.	ОАГН	-3,4	0,02
4.	ТГ	4,5	0,03

R^2 для модели = 0,74; $F = 4,87$; $p = 0,03$.

Примечание: итоговое уравнение регрессии имеет вид: ЭЗВД=99,06-15,7·Дисх-0,6·ИММЛЖ-3,4·ОАГН+4,5·ТГ.

Таблица 4

Результаты пошагового регрессионного анализа влияния изучаемых переменных на величину ЭЗВД ПА у больных ГБ I стадии (II группа)

№	независимые переменные	B	p
1.	исходный ДПА (Дисх)	-9,4	0,0008
2.	концентрация нитритов в сыворотке крови	1,87	0,017

R^2 для модели = 0,18; $F = 5,8$; $p = 0,017$.

Примечание: итоговое уравнение регрессии имеет вид: ЭЗВД=33,23 - 9,4·Дисх+1,87·нитриты.

сыворотки крови. В таблице 5 отражены данные, характеризующие связи ГБ и ЭЗВД ПА.

Между ГБ и ДЭ у молодых мужчин существует достоверная связь: шансы иметь ДЭ у молодого мужчины больного ГБ в 7 раз выше, чем у здорового молодого человека. Анализ результатов с помощью метода множественной логистической регрессии, используя ГБ в качестве зависимой переменной, позволил выявить достоверную связь параметров ФЭ ПА с заболеванием (таблица 6).

Статистически достоверная связь обнаружена для 3 из 6 независимых переменных: ОАГН, концентрации нитритов сыворотки крови и величины ЭЗВД. При наличии у молодого мужчины больного ГБ, можно с большей вероятностью обнаружить у него ОАГН и ДЭ.

Обсуждение

Использование достаточно однородной группы больных с непродолжительным анамнезом АГ позволило обнаружить ДЭ не только при наличии ремоделирования ЛЖ, но и на ранней стадии заболевания, проявляющейся в

снижении ЭЗВД ПА и концентрации нитритов сыворотки крови. Пошаговый регрессионный анализ предоставил возможность количественно оценить влияние сердечно-сосудистых ФР на величину ЭЗВД и установить взаимосвязь процессов ремоделирования сердца и сосудов при ГБ у молодых мужчин. Установлено, что ведущим ФР, достоверно связанным с ДЭ и ГБ у мужчин в молодом возрасте, является ОАГН, которая обнаружена у 80% обследованных пациентов. В группе больных без ремоделирования ЛЖ отсутствует достоверная связь с ОАГН, хотя 82% больных имели близких родственников, больных АГ. Возможно, это связано с тем, что в группе больных с ремоделированием ЛЖ достоверно чаще, чем во II группе, имели место случаи семейной АГ, когда оба родителя страдают АГ (42% и 18,4% соответственно, $p_{1-2}=0,006$). При изучении NO-продуцирующей функции показателей в этом исследовании оказалось, что содержание нитратов не изменено, а концентрация нитритов в сыворотке крови достоверно снижена у больных ГБ. Полученные данные согласуются с результатами экс-

Таблица 5

Связь ЭЗВД и ГБ у молодых мужчин

	больные ГБ	здоровые	всего
ЭЗВД < 10% (есть ДЭ)	66 (70,2%)	8 (25%)	74
ЭЗВД > 10% (нет ДЭ)	28 (29,7%)	24 (75%)	52
	94	32	126

Примечание: в таблице указано абсолютное количество человек, в скобках – процентное отношение. $\chi^2=20,13$; $p=0,000$. отношение шансов=7,07 с 95% ДИ=[2,62-19,65]. Чувствительность метода=70%. Специфичность метода=75%. Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР)=89%. Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР)=46%.

Результаты множественного логистического регрессионного анализа, где у=ГБ

независимые переменные	B	p	отношение шансов
ИМТ>23 кг/м ²	0,18	0,228	1,2
отсутствие ОАГН	-4,24	0,005	0,014
курение	0,19	0,53	1,21
ТГ>1,7 ммоль/л	-2,09	0,061	0,12
ХС ЛНП>3,5 ммоль/л	0,69	0,27	1,9
ЭЗВД>10%	-0,082	0,046	0,9
нитриты сыворотки крови >6,3 ммоль/л	-0,512	0,02	0,6

периментальных исследований, показавших, что именно нитриты отражают синтез NO в кровеносных сосудах [14]. Содержание же нитратов в крови сильно зависит от поступления их с пищей, синтеза бактериями кишечника, активности денитрифицирующих ферментов печени, содержания нитратов в атмосферном воздухе, а также от азотовыделительной функции почек [15,16].

Выводы

- ✓ При ГБ у молодых мужчин ФЭ нарушена и характеризуется снижением концентрации нитритов в сыворотке крови (ОШ=29;

95%ДИ [9,63-92,14]) и нарушением поток-зависимой дилатации ПА (ОШ=7; 95%ДИ [2,62-19,65]).

- ✓ Неинвазивный ультразвуковой метод позволяет обнаружить ДЭ уже на ранней стадии заболевания, что можно использовать в качестве дополнительного критерия для диагностики I стадии ГБ (ПЦПР=89%, ПЦОР=46%).
- ✓ У мужчин в возрасте 18-24 года взаимосвязь между ГБ и маркерами ДЭ существует независимо от изученных модифицируемых ФР сердечно-сосудистых ФР и ассоциирована с ОАГН.

Литература

1. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 921-30.
2. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994; 330(20): 1431-8.
3. Cockcroft JR, Chowenczyk PJ, Benjamin N, Ritter JM. Preserved endothelium-dependent vasodilatation in patient with essential hypertension. *N Engl J Med* 1994; 330: 1036-40.
4. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Алиджанова Х.Г. и др. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией. *Тер архив* 1998; 4: 15-9.
5. Schiffrin E. A critical review of the role of endothelial factors in the pathogenesis of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38: 3-6.
6. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации. Первый Доклад экспертов научного общества по изучению Артериальной Гипертонии, ВНОК и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ 1). *Клин фармаколог* 2000; 9(3): 5-30.
7. Потемкина Р.А., Глазунов И.С., Камардина Т.В. и др. Руководство по проведению изучения поведенческих факторов неинфекционных заболеваний. Москва 2002; 60 с.
8. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977; 55: 613-8.
9. Liu J, Roman M, Pini R, et al. Prediction of mortality risk by different methods of indexation for left ventricular mass. *JACC* 1997; 29: 641-57.
10. Verdecchia P, Porcellati C, Zampi I, et al. Asymmetric left ventricular remodeling due to isolated septal thickening in patients with systemic hypertension and normal left ventricular masses. *Am J Cardiol* 1994; 73: 247-52.
11. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
12. Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма. *Клин лаб диагн* 1994; 6: 19-20.
13. Кулаичев А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows. STADIA 6.0. Москва «Информатика и компьютеры» 1996; 257 с.
14. Lauer T, Preik M, Rassaf T, et al. Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action. [Электронный ресурс]: *PNAS*, 2001. Режим доступа: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.221381098>.
15. Campillo B, Bories PN, et al. Serum and urinary nitrate levels in liver cirrhosis: endotoxemia, renal function and hyperdynamic circulation. *J Hepatol* 1996; 24: 707-14.
16. Moshage H. Nitric oxide determinations: much ado about NO-thing? *Clin Chem* 1997; 43: 892-6.

Поступила 05/05-2004