

А.В. Сикорский

РОЛЬ ВАЗОАКТИВНЫХ ФАКТОРОВ ЭНДОТЕЛИЯ В РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье изложены современные представления о вазоактивных факторах эндотелия, их роли в регуляции локального кровотока и патогенезе гипотензии. Изучен уровень эндотелиальных вазорегуляторов в плазме крови детей с первичной и симптоматической артериальной гипотензией. Установлена высокая концентрация оксида азота у пациентов с симптоматической и первичной гипотензией, что является основной причиной вазодилатации периферических сосудов и гипотонии. Уровни эндотелина-1, эндотелина-2, простагландина F_{2α} оставались одинаковыми у детей всех наблюдавшихся групп.

Ключевые слова: гипотензия, эндотелий, дети, оксид азота, эндотелин, простагландин F_{2α}, брадикинин.

A. V. Sikorski

THE ROLE OF ENDOTHELIAL VASOACTIVE FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPOTENSION IN CHILDREN.

Modern concepts of endothelial vasoactive factors, their role in local blood flow regulation and pathogenesis of hypotension are presented in the article. The level of endothelial vasoregulators of blood plasma in children with primary and symptomatic arterial hypotension was investigated. High nitrogen dioxide concentration was revealed in patients with symptomatic and primary hypotension, it being the major cause of vasodilatation and hypotension of peripheral blood vessels. The rates of endothelin-1, endothelin-2 and prostaglandin F_{2α} remained similar in all the study groups.

Key words: hypotension, endothelium, children, nitrogen oxide, endothelin, prostaglandin F_{2α}, bradykinin.

Регуляция артериального давления крови осуществляется центральными и периферическими механизмами. В последнее десятилетие многими исследователями особое значение в поддержании нормального кровотока придается эндотелиальной функции [1,2,25].

Эндотелий (ЭТ) представляет собой однослойный пласт специализированных клеток, выстилающих изнутри кровеносные, лимфатические сосуды и полости сердца [6]. По современному представлению ЭТ является самой крупной и важной эндокриноподобной тканью в организме человека, выполняющей ряд важных функций [19]. Эндотелий секретирует такие вазоактивные вещества, как оксид азота (NO), эндотелиальный гиперполяризующий фактор, эндотелин, ангиотензин 1, простагландин (PGI₂), тромбосан (A₂). На поверхности эндотелия экспрессируется ангиотензинпревращающий фермент, осуществляющий конверсию ангиотензина-1 в ангиотензин-2. Неповрежденный эндотелий препятствует агрегации тромбоцитов и формированию тромбов вследствие наличия одинакового заряда на поверхности эндотелия и тромбоцитов, синтеза естественных дезагрегантов, тканевого активатора плазминогена, экспрессии тромбомодулина и гепариноподобных гликозаминогликанов. Эндотелиоциты, экспрессируя антигены, представляют их Т-лимфоцитам и секретируют интерлейкин-1, участвуют в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета. Секретия эндотелиального фактора роста и гепариноподобных ингибиторов роста позволяют участвовать ЭТ в регуляции роста гладкомышечных клеток [15].

Оценка эндотелиальных функций может осуществляться по балансу противоположно действующих факторов – релаксирующих и констрикторных, антикоагулянтов и прокоагулянтов, факторов роста и их ингибиторов [20].

Вазодилатирующее действие эндотелия обеспечивается главным образом продукцией оксида азота, проста-

циклина и эндотелиального гиперполяризующего фактора [7]. Основное значение из них имеет NO, который образуется во всех эндотелиальных клетках независимо от размера и функции сосудов. В покое эндотелий постоянно секретирует определенное количество NO и участвует в поддержании нормального тонуса артериальных сосудов. Стимулирующее действие на высвобождение NO оказывают ацетилхолин, брадикинин, гистамин, АДФ, АТФ, тромбин, физические факторы и вазоконстрикторы [21].

Оксид азота в организме человека образуется из аминокислоты L-аргинина с участием фермента NO-синтазы (NOS) [27]. В настоящее время известно три основных типа NO-синтаз: NO-синтаза нейрональная (NOS-1); индуцибельная (NOS-2), выделяемая из эндотелия и макрофагов при воспалении; эндотелиальная NO-синтаза (NOS-3), участвующая в синтезе NO эндотелием и регулирующая сосудистый тонус.

Нейрональная и эндотелиальная изоформы являются конститутивными формами, экспрессия которых регулируется уровнем ионов кальция. Наиболее важными физиологическими стимулами для активации конститутивной NOS являются повышение концентрации внутриклеточного кальция под действием химических и механических стимулов. [9].

Образовавшийся NO диффундирует в гладкомышечные клетки сосудов, активирует гуанилатциклазу с образованием цАМФ, что приводит к ограничению входа в гладкие миоциты внеклеточного кальция и их расслаблению. В просвете сосуда оксид азота инактивируется растворенным кислородом, супероксидными анионами и гемоглобином. Эти эффекты предотвращают действие NO на расстоянии от места его высвобождения и делают оксид азота важным локальным регулятором тонуса резистивных сосудов и артериального давления. Нарушение или отсутствие продукции NO не может быть компенсиро-

вано его высвобождением из здоровых эндотелиальных клеток сосудов пограничных областей [22].

Оксид азота является лабильной, короткоживущей молекулой, которая может стабилизироваться посредством включения его в динитрозильные комплексы железа с тиоловыми лигандами или в S – нитрозотиолы. Такие NO-содержащие комплексы образуют в тканях физиологически активные депо, высвобождающие в дальнейшем NO. Депонирование NO в стенке сосудов начинается при любом повышении уровня NO в организме независимо от вызвавшей его причины [14, 30].

Оксид азота оказывает прямое отрицательное инотропное действие на сократимость миокарда, регулирует реакцию кардиомиоцитов на адрено- и холинергические стимулы [1], тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток [16], обладает противовоспалительными свойствами, ингибирует адгезию тромбоцитов и улучшает реологические свойства крови [2].

Избыток или недостаток синтеза NO при некоторых патологических состояниях отмечается многими авторами [3,18]. Дефицит NO может быть обусловлен уменьшением экспрессии в эндотелиальной клетке NO-синтазы (eNOS), недостатком субстрата или кофакторов для eNOS, изменением клеточной передачи сигналов для активации eNOS, и наконец, ускоренной деградацией оксида азота реактивными кислородными радикалами [9].

Дефицит NO у экспериментальных животных сопровождается выраженной гипертензией, эндотелиальной дисфункцией, гипертрофией миокарда, утолщением мышечного слоя сосудистой стенки, спазмом артериол и дезориентацией эндотелиоцитов [16]. Доказана роль недостаточного образования NO в дисфункции эндотелия [28] и патогенезе атеросклероза [5,8,22], инфаркта миокарда [18], артериальной гипертензии [2,15,22,27], сахарного диабета и метаболического синдрома [28,29].

Избыток синтеза NO вызывает токсический эффект, характеризующийся повреждением клеточных структур, мутацией ДНК, изменениями апоптоза [4,19]. Повышение уровня NO и свободных радикалов создают условия для синтеза пероксинитрита (ONOO) и ведут к значительному увеличению его локальной концентрации в сосудистой стенке [30]. Пероксинитрит – сильный окислитель, способный окислять аминосульфгидрильные группы биомолекул, что оказывает прямое цитотоксическое и иммуногенное действия, приводит к инактивации глутатиона, ингибированию супероксиддисмутазы, каталазы, антитрипсина и других ферментов [5]. Избыток NO инактивирует железосодержащие белки, к которым относятся и дыхательные ферменты митохондрий, ингибирует рост и размножение клеток, увеличивает проницаемость сосудов, оказывает прямое кардиотоксическое действие и приводит к стойкой генерализованной вазодилатации [4, 19]. Пероксинитрит инициирует свободнорадикальное окисление, повреждая биополимеры стенки сосудов, способствует избыточной продукции окисленных липопротеинов низкой плотности [3].

Одним из основных стимуляторов синтеза NO является брадикинин (БР) – главный эффекторный пептид калликреин-кининовой системы организма человека [26]. Брадикинин образуется из брадикининогена под влиянием калликреина, который циркулирует в крови или высвобождается местно из эндотелиальных клеток. В физиологических условиях БР может снижать артериальное давление за счет дилатации резистивных сосудов, повы-

шать их проницаемость, увеличивать скорость местного кровотока, регулировать рост и размножение клеток, участвовать в процессах репарации. При патологических состояниях и, особенно при воспалении, брадикинин стимулирует синтез и освобождение простагландинов, интерлейкинов и фактора некроза опухоли. Многообразное биологическое действие БР осуществляет при взаимодействии со специфическими В-рецептарами. В₁-кининовые рецепторы находятся в коронарных артериях и обеспечивают их эндотелийзависимое расслабление. В₂-кининовые рецепторы располагаются в основном на эндотелиальных клетках, опосредуют высвобождение NO и повышение концентрации цитоплазматического Ca⁺⁺. Брадикинин является также мощным стимулятором синтеза других факторов эндотелия, приводящих к сосудистой вазодилатации: эндотелийзависимого фактора реполяризации и простаглицлина [14].

Повышение активности ангиотензин-превращающего фермента, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита [21]. Активное влияние БР на сосудистую систему организма человека и непосредственное действие на миокард позволяет многим исследователям рассматривать брадикинин, как важный фактор регуляции кровообращения в норме и патологии [25].

Наряду с синтезом факторов вазодилатации эндотелий продуцирует регуляторы вазоконстрикции, наиболее мощным из которых является эндотелин (ЭТ) [3,31]. ЭТ представляет собой пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка. В настоящее время известны три его изоформы – ЭТ-1, ЭТ-2 и ЭТ-3, отличающиеся друг от друга некоторыми вариациями в аминокислотной последовательности [6]. Самым изученным представителем остается ЭТ-1, который образуется в результате протеолиза из «большого эндотелина» под влиянием эндотелин-превращающего фермента. Стимулами для образования и секреции ЭТ-1 служат гипоксия, ангиотензин-2, тромбин, гиперхолестеринемия, липопротеины низкой плотности, гипергликемия, кортизол [20,31]. ЭТ обладают высокой вазомоторной активностью, положительным хроно- и инотропным эффектами, участвуют в рилинге NO и простаглицлина. ЭТ-1 действует на рецепторы гладкомышечных клеток, вызывая их сокращение и рост. Клинические исследования подтвердили участие ЭТ-1 в патогенезе атеросклероза, ишемической болезни сердца, гипертензиях различной природы и обосновали его включение в качестве маркера повреждения эндотелия при артериальной гипертензии и инфаркте миокарда [6, 20, 21, 8].

Определенный вклад в регуляцию местного кровотока вносят эйкозаноиды (ЭКД) – простагландины (ПГ), тромбоксаны (ТК) и лейкотриены (ЛТ) [11]. ЭКД образуются из полиненасыщенных жирных кислот, наиболее значимыми из которых являются незаменимые ленолевая (ЛК), α-линоленовая (αЛНК) и арахидоновая (АРК) [10]. В свою очередь, в организме человека αЛНК может превращаться в эйкозопентаеновую (ЭПК) и докозоекзеновую (ДГК), а ЛК – в арахидоновую кислоты. ЭПК и АРК конкурируют друг с другом за ферменты синтеза ЭКД (циклоксигеназу, липоксигеназу) в тромбоцитах и лейкоцитах [13]. Известно, что ПГ₃, ТК₃ образующиеся из ЭПК, являются более слабыми вазоконстрикторами, медиаторами воспаления и индукторами агрегации

Таблица 1. Уровень вазоактивных веществ у детей с первичной артериальной гипотензией, Ме (25% -75%).

Группы	ЭТ-1 нг/мл	ЭТ-2 нг/мл	NO мкмоль/л	ПРФ2 пг/мл	БР нг/мл
ПАГ, n=20	0,72 (0,65-0,80)	0,90 (0,81-1,26)	11,4 (6,4-22,5)	95,0 (59,5-110,0)	5,7 (3,8-8,4)
Здоровые, n=22	0,70 (0,60-0,74)	0,84 (0,76-0,96)	1,6 (0,9-3,8)	95,0 (54,0-125,0)	4,1 (1,6-6,2)
Достоверность различий	-	-	Z=4,6, p<0,001;	-	-

Таблица 2. Уровень вазоактивных веществ у детей с симптоматической артериальной гипотензией, Ме (25% -75%)

Группы	ЭТ-1 нг/мл	ЭТ-2 нг/мл	NO мкмоль/л	ПРФ2 пг/мл	БР нг/мл
САГ, n=20	0,68 (0,62-0,83)	0,96 (0,84-1,45)	24,0 (8,3-42,5)	80,0 (65,0-125,0)	6,3 (4,7-7,4)
Условный контроль, n=20	0,69 (0,62-0,76)	0,90 (0,82-0,95)	6,6 (4,1-10,5)	110,0 (95,0-160,0)	6,1 (4,5-7,5)
Здоровые, n=22	0,70 (0,60-0,74)	0,84 (0,76-0,96)	1,6 (0,9-3,8)	95,0 (54,0-125,0)	4,1 (1,6-6,2)
Достоверность различий			Zусл.к.-здоров.=3,9, p<0,001; ZСАГ- усл.к.=2,7, p<0,01; ZСАГ- здоров.=4,6, p<0,001;		Zусл.к.-здоров.=2,0, p<0,05 ZСАГ- здоров.=2,1, p<0,05;

тромбоцитов, чем ПГФ₂ и ТКА₂, синтезирующиеся из арахидоновой кислоты [12]. В то же время, ПГ₃ (метаболит ЭПК) – столь же мощный вазодилатор и антиагрегант, как простациклин ПГ₂ (метаболит АРК) [11, 10].

Традиционно считается, что дисфункция эндотелия непосредственно связана с нарушением равновесия, обеспечивающего регуляцию сосудистого тонуса: эндогенными факторами сосудистой релаксации (NO, простагландин, эндотелиальный гиперполяризующий фактор, брадикинин) и констрикции (эндотелин-1, простагландин F_{2α}) [1].

В настоящее время изучено участие эндотелиальных факторов в возникновении и развитии атеросклероза [8,9], метаболического синдрома [29], ишемической болезни сердца [18,21] и артериальной гипертензии [1,2,3,6,17]. Вместе с тем, в доступной литературе отсутствуют данные об участии эндотелиальных вазорегуляторов в формировании артериальной гипотензии.

Целью настоящего исследования явилось изучение роли вазоактивных факторов эндотелия (NO, БР, ЭТ-1, ЭТ-2, ПРФ₂) в развитии первичной (ПАГ) и симптоматической (САГ) артериальной гипотензии у детей школьного возраста.

Материалы и методы.

В лаборатории биохимических методов исследования ЦНИЛ БГМУ изучен иммуноферментным методом с использованием наборов DRG International, Inc (США) уровень ЭТ-1, ЭТ-2, NO, ПРФ₂, БР плазмы крови 20 детей с ПАГ и 20 пациентов с САГ. Группу сравнения составили 20 больных с хронической гастродуоденальной патологией без САГ (условный контроль) и 22 здоровых ребенка (чистый контроль) однородных по возрасту и полу.

Математическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica for Windows 10.0. Количественные признаки, имевшие нормальное распределение, представлены в виде среднего и ошибки, а имевшие отличное от нормального распределения

– в виде медианы и квартилей. Достоверность различий оценивали методом расчета критерия t Сьюдента и Манна-Уитни. Различия считали значимыми при вероятности безошибочного прогноза больше 95% (p<0,05).

Результаты и обсуждение.

Сравнительный анализ показателей вазорегуляторов плазмы крови пациентов с ПАГ и здоровых детей (табл. №1) не выявил достоверной разницы в концентрации ЭТ-1, ЭТ-2, ПРФ₂ и БР. Если у больных с ПАГ величина ЭТ-1 составила 0,72 нг/мл (0,65-0,80), ЭТ-2 – 0,90 нг/мл (0,81-1,26), ПРФ₂ – 95,0 пг/мл (59,5-110,0), БР – 5,7 нг/мл (3,8-8,4), то у детей контрольной группы ЭТ-1 – 0,7 нг/мл (0,60-0,74) (p<0,1), ЭТ-2 – 0,84 нг/мл (0,76-0,96) (p<0,1), ПРФ₂ – 95,0 пг/мл (54,0-125,0) (p<0,1), БР – 4,1 нг/мл (1,6-6,2) (p<0,1) соответственно. Нами установлено увеличение уровня оксида азота у детей с первичной артериальной гипотензией более чем в семь раз. Так, концентрация NO у пациентов основной группы составила 11,4 мкмоль/л (6,4-22,5) против 1,6 мкмоль/л (0,9-3,8) у здоровых детей (p<0,001).

Отсутствие различий в показателях ЭТ-1, ЭТ-2, ПРФ₂ и БР у детей обследованных групп, на наш взгляд, должно проявляться их одинаковым участием в формировании тонуса периферических сосудов пациентов с ПАГ и здоровых детей. Высокая концентрация оксида азота у детей с ПАГ, по-видимому, является основной причиной вазодилатации, установленной нами ранее [23], и может быть этиологическим фактором развития первичной артериальной гипотензии у детей.

Анализируя результаты исследований пациентов с симптоматической артериальной гипотензией, условного и чистого контроля (табл. №2), мы выявили одинаковые величины Э1, Э2, ПРФ2 и разные NO, БР Концентрация оксида азота плазмы крови оставалась максимальной у пациентов с симптоматической артериальной гипотензией и составила 24,0 мкмоль/л (8,3-42,5) против 6,6 мкмоль/л (4,1-10,5) (p<0,01) условного контроля и 1,6

мкмоль/л (0,9-3,8) ($p < 0,001$; $p < 0,001$) у здоровых детей. Высокие показатели оксида азота плазмы крови у детей с САГ связаны, на наш взгляд, с выраженной активностью парасимпатической нервной системы (24) и стимулированием синтеза NO ацетилхолином. В свою очередь, избыток оксида азота вызывает дилатацию сосудов, отрицательное инотропное действие на сократимость миокарда, снижение сопротивления периферических сосудов, что в конечном итоге и формирует гемодинамическую составляющую симптоматической артериальной гипотензии у детей с хронической гастроуденальной патологией.

Вместе с тем, выявленные различия NO плазмы крови пациентов условного контроля, на наш взгляд, позволяют не только отнести этих детей к группе риска по развитию симптоматической артериальной гипотензии, но установить участие NO в воспалительном процессе гастроуденальной зоны.

Обращало на себя внимание различное соотношение NO/Э1 в каждой группе наблюдаемых нами детей. Если у здоровых детей эта величина составила 2,28, у пациентов условного контроля – 9,56, то у детей с САГ – 35,29 соответственно. Такие высокие концентрации NO плазмы крови пациентов с САГ, по нашему мнению, могут не только приводить к вазодилатации сосудов и формировать симптоматическую артериальную гипотензию, но вызывать нитративный стресс.

Дети с САГ и пациенты условного контроля имели одинаковые показатели плазменного брадикинина, которые оставались достоверно более высокими по сравнению с детьми группы чистого контроля. Так, у здоровых детей показатель брадикинина составил 4,1 нг/мл (1,6-6,2) против 6,3 нг/мл (4,7-7,4) ($p < 0,05$) пациентов с симптоматической гипотензией и 6,1 нг/мл (4,5-7,5) ($p < 0,05$; $p < 0,1$) детей условного контроля.

Отсутствие достоверной разницы в уровне брадикинина у детей с ПАГ (табл. №1) и одинаково повышенная его концентрация у детей обеих групп с патологией гастроуденальной зоны (табл. №2) может расцениваться как подтверждение участия этого биологически активного вещества в формировании и развитии гастроуденальной патологии, но не в становлении ПАГ и САГ.

Таким образом, у детей с первичной и симптоматической артериальной гипотензией, на наш взгляд, может формироваться не классический, описанный многими авторами [1,2,4,9,21,27], а новый вариант эндотелиальной дисфункции, при которой образование факторов вазодилатации (NO) преобладает над образованием факторов вазоконстрикции (ЭТ-1, ЭТ-2, PRF2).

Выводы

1. Гипероксидазотемия является эндотелиальным фактором патогенеза первичной и симптоматической артериальной гипотензии у детей. Соотношение концентрации оксида азота к эндотелину-1 у пациентов с первичной артериальной гипотензией составляет 15,8; у детей с симптоматической гипотензией - 35,3.

2. Уровень эндотелинов ЭТ-1, ЭТ-2 и простагландина PRF2 у детей с первичной и симптоматической артериальной гипотензией, пациентов условного контроля не отличается от показателей здоровых детей.

3. Высокий уровень оксида азота и брадикинина плазмы крови у детей условного контроля формирует основу для развития гипотонии сосудов и обуславливает

включения этой категории пациентов в группу риска по развитию симптоматической артериальной гипотензии.

4. Дети с хронической патологией гастроуденальной зоны с нормальным и пониженным артериальным давлением имеют одинаково повышенную концентрацию плазменного брадикинина.

Литература

1. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия (часть 1) / А.А. Попова [и др.] // Вестн. соврем. клинич. медицины. – 2009. – № 2. – С. 41-46.

2. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия (часть 2) / С.Д. Маянская [и др.] // Вестн. соврем. клинич. медицины. – 2009. – № 3. – С. 43-48.

3. Воробьева, Е.Н. Роль свободно радикального окисления в патогенезе болезней системы кровообращения / Е.Н. Воробьева, Р.И. Воробьев // Бюл. СО РАМН. – 2005. – № 4. – С. 24-30.

4. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов / Ж.К. Стокле [и др.] // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 976-983.

5. Голиков, П.П. Характер взаимосвязи оксида азота с ангиотензинпревращающим ферментом и малоновым диальдегидом у больных с атерогенным стенозом внутренней сонной артерии / П.П. Голиков, В.Л. Лемнев, В.В. Ахметов // Клинич. медицина. – 2004. – № 7. – С. 15-19.

6. Гомазков, О.А. Вазоактивные пептиды и ростовые сосудистые факторы. Роль в патогенезе артериальной гипертензии / О.А. Гомазков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – № 2. – С. 11-15.

7. Депонирование оксида азота в сердечно-сосудистой системе / Е.Б. Манухина [и др.] // Известия РАН. Сер. биол. – 2002. – № 5. – С. 595-606.

8. Джанаева, Э.Ф. Патогенетические основы и современные подходы к ранней диагностике атеросклероза / Э.Ф. Джанаева, Г.Н. Шеметова, С.А. Ширшова // Фундам. исследования. – 2012. – № 4. – С. 264-269.

9. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия / С.П. Власова [и др.]; под. ред. П.А. Лебедева. – Самара: Офорт, 2010. – 192 с.

10. Запорожская, Л.И. Характеристика и биологическая роль эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот / Л.И. Запорожская, И.В. Гамель // Мед. совет. – 2012. – Т. 52, № 4. – С. 80-84.

11. Карпов, Ю.А. Препараты ω3-полиненасыщенных жирных кислот как средство профилактики сердечно-сосудистых осложнений / Ю.А. Карпов, К.А. Талицкий // Артериальная гипертензия. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 160-168.

12. Крыжановский, С.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и сердечно-сосудистая система / С.А. Крыжановский, М.Б. Вититнова // Физиология человека. – 2009. – Т. 35, № 4. – С. 110-123.

13. Мазур, Н.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: доказательства пользы и перспективы их применения / Н.А. Мазур // Кардиология. – 2012. – Т. 52, № 4. – С. 80-84.

14. Манухина, Е.Б. Депонирование оксида азота в сердечно-сосудистой системе / Е.Б. Манухина, Б.В. Смирин, И.Ю. Малышев // Известия РАН. Сер. биол. – 2002. – № 3. – С. 43-45.

15. Марков, Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х.М. Марков // Кардиология. – 2005. – № 12. – С. 62-67.

16. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте / М.В. Покровский [и др.] // Кубан. науч. мед. вестн. – 2006. – № 10 – С. 72-77.

Оригинальные научные публикации

17. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / П.П. Голиков [и др.] // Патол. физиология и эксперим. медицина – 2000. – № 2. – С. 6-9.

18. Особенности синтеза оксида азота у больных инфарктом миокарда / О.М. Драпкина [и др.] // Клинич. медицина. – 2000. – № 3. – С. 19-23.

19. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные исследования / И.Ю. Панина [и др.] // Нефрология. – 2007. – № 4. – С. 28-46.

20. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза / Е.Н. Воробьева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 4. – С. 129-136.

21. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе сердечно-сосудистой патологии / С.Н. Иванов [и др.] // Сибир. мед. журн. – 2007. – № 1. – С. 99-104.

22. Сайфутдинов, Р.Г. Роль оксида азота при заболеваниях внутренних органов (обзор литературы) / Р.Г. Сайфутдинов // Вестн. соврем. клинич. медицины. – 2009. – № 3. – С. 48-53.

23. Сикорский, А.В. Гемодинамические расстройства у детей с первичной артериальной гипотензией / А.В. Сикорский // Проблемы здоровья и экологии. – 2007. – № 2. – С. 71-78.

24. Сикорский, А.В. Особенности вегетативных функций у детей с хронической гастродуоденальной патологией / А.В. Сикорский // Мед. панорама. – 2003. – № 1. – С. 40-42.

25. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования / А.А. Попова [и др.] // Сибир. мед. образование. – 2010. – № 4. – С. 7-11.

26. *Bradykinin* receptor gene variant and human physical performance / A.G. Williams [et al.] // J Appl Physiol. – 2004. – Vol. 96, № 3. – P. 938-942.

27. *Garaline*, V. Endothelium and nitric oxide / V. Garaline // *Medicina*. – 2008. – Vol. 44. – P. 564-569.

28. *Effect of different interventional modalities on vascular endothelial dysfunction of obese rats* / Y. Chen [et al.] // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. – 2006. – Vol. 44, № 8. – P. 607-610.

29. *Fornori*, A. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction / A. Fornori, L. Raijl // *Cur hypertension Rep.* – 2005. – № 7. – P. 88-95

30. *Peroxynitrite*: a two-phased metabolite of nitric oxide / R.B.R. Muijsers [et al.] // *Life Sci.* – 1997. – № 60. – P. 1833-1845.

31. *Teerlink*, J.R. Endothelins: Pathophysiology and treatment implications in chronic heart failure / J.R. Teerlink // *Cur Heart Failure Rep.* – 2005. – № 2. – P. 191-197.

Поступила 07.05.2013 г.