© Г.Х. Мирсаева, 1999
УДК 616.15-02.79-074:616.61-008

Г.Х. Мирсаева

УРОВЕНЬ ПРОСТАНОИДОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

G.Kh.Mirsaeva

THE LEVEL OF PROSTANOIDS IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Кафедра внутренних болезней № 3 Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа, Башкортостан, Россия

РЕФЕРАТ

Сравнительное изучение содержания продуктов циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты — тромбоксана B_2 (TXB_2), 6- кето-простагландина $F_{1\alpha}$ (6-keto-$PGF_{1\alpha}$) и простагландина E_2 ($ПГЕ_2$) в плазме крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) выявило зависимость уровня их изменений от тяжести и периода заболевания.

Снижение концентраций $ПГЕ_2$ и 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ наблюдалось у всех пациентов с ГЛПС уже в конце лихорадочного периода. Средний уровень $ПГЕ_2$ при легкой, среднетяжелой и тяжелой формах заболевания был ниже, чем в контрольной группе в 1,3; 3,38 и 7,5 раза, а 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ — 1,2; 2,6; 7,1 раза, соответственно. В процессе развития болезни в полиурическом периоде отмечалось повышение содержания исследуемых данных простаноидов ($p<0,001$). Однако даже при клиническом выздоровлении показатели эйкозаноидов были ниже контрольных значений в 2,3 и 2,0 раза, что свидетельствовало о незавершенности патологического процесса.

При изучении содержания TXB_2 в плазме крови больных с ГЛПС было обнаружено значительное его повышение в олигоанурическом периоде ($p<0,001$) с тенденцией к снижению к периоду восстановительного диуреза.

Направленность изменений содержания $ПГЕ_2$, 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ и TXB_2 были у больных с тяжелой формой ГЛПС аналогичными среднетяжелой форме, но эти группы больных существенно отличались по уровню индекса TXB_2/6-keto-$PGF_{1\alpha}$.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, простагландин E_2, 6-кето-простагландин $F_{1\alpha}$, тромбоксан B_2.

ABSTRACT

The content of such products of cyclooxygenatic way of arachidonic acid metabolism as thromboxane B_2 (TXB_2), 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ (6-keto-PG $F_{1\alpha}$) and prostaglandin E_2 (PG E_2) in the blood serum of patients having hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) was comparatively studied.

Our analysis demonstrated the dependence of changes in their values upon the gravity of the disease and the period of its development.

The reduction of PG E_2 and 6-keto-PG $F_{1\alpha}$ concentrations was observed in all patients with HFRS as early as at the end of the pyretic period. The mean level of PG E_2 was 1,3; 3,38 and 7,5 times lower in the mild, moredately severe and severe forms than that in the control group. The level of 6-keto-PG $F_{1\alpha}$ was respectively 1,2; 2,6; 7,1 times lower. The increase of these prostanoids content ($p<0,001$) was marked at the polyuric period. However, even in clinical convalescent periods the values of eucosanoids were 2,3 and 2,0 times lower as compared with the control values. This finding proved that the pathological process had not yet been completed.

The thromboxane B_2 (TXB_2) content in the blood serum of patients with HFRS was also studied and its value was found to be considerably increased at the oligoanuric period ($p<0,001$). It tended to be decreased by the period of restored diuresis.

The tendencies to the changes of content of PG E_2, 6-keto-PG $F_{1\alpha}$ and TXB_2 in patients with a severe form of HFRS were similar to those of patients who had a moderately severe form, but the indices of TXB_2 and 6-keto-PG $F_{1\alpha}$ in these patients substantially varied.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, prostaglandin E_2, 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$, thromboxane B_2.

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является широко распространенным заболеванием с серьезной медицинской, социальной и экономической проблемой. На территории Республики Башкортостан расположен один из ее самых крупных и активных очагов в мире [13]. Заболеваемость не имеет тенденции к снижению, растет частота тяжелых клинических форм с развитием жизнеопасных осложнений. До сих пор не выяснены некоторые аспекты патогенеза заболевания, не разработаны специфическая профилактика и терапия.

Одно из центральных мест в клинической картине и исходах ГЛПС занимает острая почечная недостаточность (ОПН) [18, 26, 34]. Причины, ведущие к ОПН, остаются ещё недостаточно выясненными. Некоторые авторы объясняют это тропностью вируса ГЛПС к почечной ткани, а также и тем, что почка является органом выделения и в силу этого подвергается значительному воздействию возбудителя [26]. В настоящее время, по мнению многих исследователей, механизм поражения почек связан с повреждением артерий, вен и капилляров [11, 26, 34, 48]. В развитии васкулярных нарушений имеют значение повреждение эндотелия и повышение проницаемости сосудов [10, 35], изменения в системе внутрисосудистого свёртывания крови и иммунохимические сдвиги. Установлено, что вирусемия сопровождается агрегацией кровяных пластинок и реакцией высвобождения биологически активных веществ: серотонина, гистамина, катехоламинов, брадикинина [1, 25], которые, в свою очередь, могут способствовать повреждению эндотелия микрососудов и вызывать усиление коагулирующего потенциала крови [27].

Многие авторы указывают на участие биологически активных веществ в патогенезе ГЛПС [17, 21, 22, 29]. Так, было выявлено повышение активности калликреина, снижение содержания .калликреиногена, активация кининазы [28]. Имеется прямая корреляционная зависимость между уровнем снижения серотонина и геморрагическим синдромом, увеличением концентрации гистамина и проницаемости сосудов, геморрагическим синдромом и почечной недостаточностью [26, 28].

Важным фактором нарушения функции почек при ГЛПС и ОПН является также и развитие гипоксии почек. Об этом свидетельствуют не только нарушения микроциркуляции, но и изменения содержания ряда окислительных ферментов в моче больных с ГЛПС [19, 26]. Вместе с тем, роль такой группы биологически активных веществ, как простагландины и тромбоксаны, имеющих важное значение в развитии сосудистых нарушений и тканевой гипоксии [37—41] при ГЛПС, изучена недостаточно и требует уточнения.

Целью работы явилось изучение уровня простаноидов плазмы крови у больных с ГЛПС в зависимости от периода и тяжести клинического течения заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование системы простаноидов у 89 больных с ГЛПС (мужчин — 70, женщин — 19) в возрасте от 17 до 60 лет. Пациентов с легкой формой ГЛПС было 11, среднетяжелой — 40, тяжелой — 38. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц. Диагноз ГЛПС верифицирован методом флюоресцирующих антител. При определении тяжести течения и стадии заболевания использовали классификацию Б.З.Сиротина [23, 24].

Нами проведено сравнительное изучение содержания продуктов циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты — тромбоксана B_2 ($ТХВ_2$) и 6-кето-простагландина $F_{1\alpha}$ (6-keto-$PGF_{1\alpha}$) стабильного аналога простациклина, а также простагландина E_2 ($ПГЕ_2$) в плазме крови больных с ГЛПС.

Уровни $ТХВ_2$, 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ и $ПГЕ_2$ определяли радиоиммунологическим методом, используя наборы ^{125}I Thromboxane B_2 RIA Kit (г. Будапешт, Венгрия), 6-keto-Prostaglandin $F_{1\alpha}$ ^{125}I RIA Kit и PGE_2 ^{125}I RIA Kit производства США согласно инструкциям, приложенным к ним.

Показатели определяли в зависимости от тяжести течения заболевания в различные периоды: в лихорадочном, олигоанурическом, полиурическом периодах и периоде восстановленного диуреза.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов было острое начало заболевания с выраженной интоксикацией (головная боль, слабость, мышечные боли, тошнота, рвота), лихорадкой, нарушением функции сердечно-сосудистой и нервной систем. Подавляющее большинство (89,6%) госпитализированы в лихорадочном периоде заболевания.

В клинической картине прослеживалась смена периодов болезни, хотя иногда и без четкой грани между ними.

При первом обследовании после госпитализации выявлялся геморрагический синдром: кровоизлияния в склеры — у 54% больных, гиперемия лица и верхней половины туловища — у 81%, мелкоточечная сыпь на теле — у 43%, кровоизлияния в местах инъекций — у 56%, носовые кровотечения — у 7%. Геморрагическая сыпь на коже у большинства обследованных была групповой, чаще всего локализовалась в области передней подмышечной линии, больших грудных мышц, при тяжелом течении забо-

Содержание вазоактивных простаноидов в плазме крови у больных с ГЛПС (пг/мл) ($\bar{X}$±m)

Показатели	Здоровые	Среднетяжелая форма				Тяжелая форма			
		Лихорадочный	Олигоанурический	Полиурический	Период восстановленного диуреза	Лихорадочный	Олигоанурический	Полиурический	Период восстановленного диуреза
ПГ E_2, пг/мл	148,0±8,7	43,76±1,3*	23,4±1,99*	57,25±1,47*	63,21±4,08*	23, 67±0,98*,**	18,19±1,09*,**	26,18±0,28*,**	41,1±2,42*,**
6-keto-$PGF_{1\alpha}$, пг/мл	133,0±6,4	51,2±2,1*	37,5±1,88*	55,5±2,1*	65,4±3,5*	26,83±3,74*,**	18,85±1,57*,**	43,69±1,94*,**	102,67±11,19*,**
TXB_2, пг/мл	103,1±4,7	194,7±3,2*	296,2±6,3*	208,0±7,8*	130,1±5,4*	345±9,8*,**	686,1±21,6*,**	465,4±41,7*,**	202,4±24,4*,**
TXB_2/6-keto-$PGF_{1\alpha}$	0,78±0,07	3,8±0,12*	6,95±0,27*	3,94±0,05*	1,90±0,02*	12,86±1,04*,**	31,79±0,54*,**	11,23±0,71*,**	3,76±0,06*,**

* Различия достоверны по сравнению с контролем ($p<0,01$).

** Различия достоверны по сравнению с показателями группы среднетяжелых больных ($p<0,05$).

левания — напоминала следы ударов плетью или ссадину. У большинства больных отмечались гематурия, чаще микрогематурия (87%).

При изучении показателей системы простаноидов была выявлена их зависимость от тяжести и периода заболевания. Так, снижение уровней $ПГЕ_2$ и 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ наблюдалось у всех пациентов с ГЛПС уже в конце лихорадочного периода (таблица). Средний уровень $ПГЕ_2$ при легкой, среднетяжелой и тяжелой формах заболевания был ниже, чем в контрольной группе в 1,3; 3,38 и 7,8 раза, а 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ — 1,2; 2,6; 7,1 раза, соответственно. Анализ результатов исследования показал, что при среднетяжелой форме ГЛПС показатели $ПГЕ_2$ и 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ плазмы крови в олигоанурическом периоде были достоверно ниже нормальных значений ($p<0,001$). В процессе развития болезни в полиурическом периоде отмечалось повышение уровня данных простаноидов ($p<0,001$), однако даже при клиническом выздоровлении показатели их содержания отставали от контрольных в 2,3 и 2,0 раза, что свидетельствовало о незавершенности патологического процесса.

Известно, что простагландины принимают участие в регуляции функции почек по поддержанию почечного кровотока и клубочковой фильтрации на фоне активации вазоактивных систем [36, 37, 43]; повышают экскрецию воды вследствие их антагонистичного влияния на эффекты антидиуретического гормона на фоне собирательных трубочек [36]; проявляют натрийуретический эффект за счет увеличения почечного кровотока и торможения канальцевой реабсорбции натрия [12, 44]; а также оказывают вазодилататорное действие как физиологические антагонисты катехоламинов и ренин-ангиотензиновой системы [16]; повышают продукцию ренина путем непосредственного стимулирующего воздействия на клетки юкстагломерулярного аппарата [36]; влияют на уровень системного артериального давления [7, 8, 20] в результате участия в регуляции водно-электролитного баланса, тонуса сосудов почек, биосинтеза ренина; изменяют процессы гемокоагуляции [3, 6, 36].

Корреляционный анализ, проведенный между уровнем $ПГЕ_2$/креатинина и $ПГЕ_2$/мочевины, показал наличие сильной отрицательной связи ($r=-0,79$). Изучение корреляции между уровнем $ПГЕ_2$ и фибронектином показало наличие положительной связи средней силы ($r=+0,51$). Таким образом, снижение уровня $ПГЕ_2$ может служить показателем степени нарушения функции почек и поражения почечной паренхимы, с одной стороны, а с другой, — развития у больных с ГЛПС ДВС-синдрома и, тем самым, быть дополнительным критерием, позволяющим судить о тяжести течения болезни.

При изучении содержания TXB_2 в плазме крови больных с ГЛПС было обнаружено значительное его повышение в олигоанурическом периоде ($p<0,001$) с тенденцией к снижению к периоду восстановленного диуреза.

У больных с тяжелой формой ГЛПС направленность изменений содержания $ПГЕ_2$, 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ и ТХ B_2 была аналогичной среднетяжелой форме. При этом уровень $ПГЕ_2$ и 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ в олигоанурическом и полиурическом периодах были статистически достоверно ниже по сравнению со среднетяжелой формой ($p<0,01$), а TXB_2 — был значительно выше ($p<0,001$). Резкое снижение количества $ПГЕ_2$ и 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ со значительным подъемом концентрации TXB_2 в олигоанурическом периоде наблюдалось при явлениях ОПН и выраженного геморрагического синдрома. Однако состояние тонуса сосудистых мышц как в норме, так и в условиях патологии определяется не этими минорными ПГ, а соотношением между простациклином и ТХ, оказывающими противоположно направленное и практически не зависящее от вида сосуда действие [5]. Так, повышение индекса соотношения TXB_2/6-keto-$PGF_{1\alpha}$ у больных со среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС констатировало преобладание сосудосуживающих простаноидов в плазме крови, причем наиболее ярко выраженное в разгаре заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования позволяют предположить, что дисбаланс в содержании вазоактивных простаноидов имеет важное значение в генезе ряда нарушений, развивающихся у больных с ГЛПС, например, развития диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, острой почечной недостаточности, вазоконстрикции, ишемии и гипоксии органов.

Предыдущие наши исследования показали, что в патогенезе ГЛПС ведущее место занимают нарушения внутрисосудистого свертывания крови, приводящие к развитию различных осложнений, в частности, ДВСкрови, кровотечений, ОПН [14, 15]. В эксперименте установлен ускоренный синтез $ТХВ_2$ при ДВС крови [33], стимуляция образования $ТХВ_2$ происходит при агрегации тромбоцитов [33], тромбин и адреналин также ускоряют синтез этого простаноида. К активации системы простаноидов при ГЛПС могут приводить вазотропное действие самого вируса лихорадки, увеличение содержания биологически активных веществ, повышение проницаемости сосудистой стенки. В литературе имеются сведения, что активация системы простаидов носит характер саногенеза [31]. Видимо, $ПГЕ_2$, воздействуя на область macula densa, препятствует снижению почечного кровотока и клубочковой фильтрации, нивелируя сосудосуживающее действие ренина, ангиотензина II, катехоламинов [47].

Вазотропное действие вируса, активация калликреин — кининовой системы, увеличение выработки ПГ приводят к повышению сосудистой проницаемости [2, 3, 40].

В процессе развития ГЛПС, характеризующейся венозным застоем как в корковом, так и в мозговом слое почек [11], по-видимому, нарушается высвобождение ПГЕ из мозгового слоя в корковый. Экспериментальные данные показывают, что в механизме действия любого представителя класса простагландинов принимает участие система аденилатциклаза — циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) [42, 46, 49]. При действии простагландинов на клетки происходит параллельное изменение уровня цАМФ [31]. Вместе с тем, в крови у больных с ГЛПС установлено значительное снижение уровня цАМФ [32]. Установленные нами нарушения высвобождения $ПГЕ_2$ у больных с ГЛПС не противоречат данному факту. Местное воздействие $ПГЕ_2$, вероятно, усиливает полнокровие пирамид, повышает активность ренин-ангиотензин II — альдостероновой системы, развивается ишемия коры почек, происходит падение клубочковой фильтрации, уменьшается диурез.

Дальнейшее усиление сосудистой проницаемости, венозно-геморрагический отек интерстиция почек, приводящие к некрозу пирамид [11, 30], вызывают нарушение синтеза ПГ группы Е, еще более усугубляя течение болезни.

В то же время замедление почечного кровотока, повышенная агрегация тромбоцитов, микротромбозы капилляров приводят к повышению уровня тромбоксанов и усилению процессов вазоконстрикции. Как известно, одним из ведущих механизмов патогенеза ГЛПС являются повреждение мелких сосудов с нарушением их проницаемости и целостности эндотелиального покрова [9, 22]. Данные изменения касаются и артериол — основных источников поступления простациклинов в плазму крови. Видимо, повреждение артериол и приводит к падению уровня $ПГФ_{1\alpha}$ у больных с ГЛПС. Снижение простациклинов при одновременном увеличении содержания $ТХВ_2$ может явиться причиной развития ДВС-синдрома [4, 33, 45].

Таким образом, полученные данные указывают на участие вазоактивных простаноидов в патогенезе ГЛПС. Важнейшую роль при этом играет дисбаланс в их соотношении. Результаты наших исследований могут служить патогенетическим обоснованием для применения в комплексной терапии больных с ГЛПС лекарственных средств, оказывающих корригирующее действие на состояние вазоактивных простаноидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе ГЛПС важное место занимает дисфункция простагландиновой системы.

У больных с ГЛПС выявлено снижение содержания простагландина $Е_2$, 6-кето-простагландина $F_{1\alpha}$ и повышение уровня тромбоксана $В_2$ при всех формах тяжести течения заболевания.

Выраженность нарушений вазоактивных простаноидов отражает тяжесть течения болезни, что может быть использовано для её оценки, а также для определения прогноза болезни.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абдурашитов Р.Ф. Некоторые показатели функциональных свойств тромбоцитов у больных ГЛПС // Сов. мед.— 1976.— № 5.—С. 131—133.

2. Ажгихин И.И. Простагландины.—М.: Медицина, 1976.—415 с.

3. Александров П.Н., Сперанская Т.В. Влияние ПГ $Е_2$ на микрососудистые и клеточные реакции при воспалении // Пат. физиол.—1985.— № 4.—С. 55—57.

4. Балуда В.П., Сушкевич Г.Н., Лукьянова Т.И. Роль простагландинов, тромбоксана и простациклина в регуляции процесса агрегации и реакции освобождения тромбоцитов в норме и патологии // Пат. физиол.—1980.—№ 4.—С. 80—85.

5. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов.—М.: Медицина, 1989.—368 с.

6. Варфоломеев С.Д, Мевх А.Т. Простагландины — молекулярные биорегуляторы: Биокинетика, биохимия, медицина.—М., 1985.

7. Вихерт А.М., Соколова Р.И.. Ренинангиотензиновая система в условиях изменений синтеза простагландинов // Бюл. экпер. биол.—1976.—Т. 82, № 9.—С. 1034—1036.

8. Водно-электролитный обмен, почечная гемодинамика и состояние факторов их регуляции у больных хроническим гломерулонефритом гипертонического типа // V Всесоюзная конференция по физиологии почек и водно-солевого обмена, посв. 90-летию со дня рожд. А.Г.Гинецинского: Тез. докл.—Чернигов, 1985.—С. 115.

9. Давидович И.М., Паршина Т.А., Уткин В.Н. Фактор Виллебранда, антитромбин-III , 5-нуклеотидаза крови и атромбогенные свойства сосудистой системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Тер. арх.—1993.—№ 11.—С. 22—25.

10. Давидович И.М., Федорченко Ю.Л. Сосудистая проницаемость и эритроцитарный гемостаз у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Клин. мед.—1988.—№ 11.—С. 102—104.

11. Зеленский А.И., Ковальский Г.С., Константинов А.А. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом на Дальнем Востоке СССР.—Хабаровск, 1979.—110 с.

12. Кузьмин О.Б., Михайленко Г.Б. Роль почечных простагландинов, кининов и дофаминовых рецепторов в натрийуретическом эффекте этакриновой кислоты // Фармакол. и токсикол.—1987.—Т. 50, № 5.—С. 39—42.

13. Магазов Р.Ш., Кулагин В.Ф., Хайбуллина С.Ф. ГЛПС — некоторые современные аспекты лечения и профилактики // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом — пути решения проблемы: Сб. статей.—Уфа: НПО «Иммунопрепарат», 1995.—С. 5—9.

14. Мирсаева Г.Х. Коррекция внутрисосудистого свертывания крови в комплексном лечении геморрагической лихорадки с почечным синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Уфа, 1992.—20 с.

15. Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М., Хусаинова Ф.С. Внутрисосудистое свёртывание крови у больных ГЛПС // Здравоохр. Башкортостана.—1993.—№ 1.—С. 33—35.

16. Небольсина Л.И., Полищук В.С., Марков Х.С. О взаимодействии простагландинов и симпатико-адреналовой системы // Пат. физиол.—1982.— Вып. 6.—С. 48—50.

17. Обухова Г.Г. Компоненты кининовой системы и ингибиторы протеиназ сыворотки крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Вопр. мед. химии.—1980.—№ 1.—С. 18—120.

18. Олофинский Л.А. Острая почечная недостаточность при геморрагической лихорадке с почечным синдромом.—Владивосток: Изд-во Дальневосточн. ун-та, 1987.—97 с.

19. Пиотрович А.К., Сиротина З.В. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у детей.—М.: Медицина, 1988.

20. Радионов Ю.Я. Патофизиологические аспекты прессорно-депрессорной функции почек: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—М., 1980.—48 с.

21. Сидельников Ю.Н. Динамика содержания гистамина и серотонина в крови у больных ГЛПС // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.—Хабаровск, 1987.—С. 48—50.

22. Сидельников Ю.Н., Обухова Г.Г. Роль некоторых веществ в изменениях проницаемости кровеносных сосудов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Тер. арх.—1990.—№ 6.—С.66—68.

23. Сиротин Б.З. О клинической классификации геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Материалы юбил. конф.—Хабаровск, 1975.—С. 115—117.

24. Сиротин Б.З. Вопросы классификации геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Клин. мед.—1977.— № 2.—С. 117—122.

25. Сиротин Б.З. Вопросы патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Тер. арх.—1979.—№ 6.—С. 61—66.

26. Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.—Хабаровск, 1994.—300 с.

27. Сиротин Б.З., Обухова Г.Г., Могила Т.В. Состояние калликреин-кининовой, свертывающей и фибринолитической систем у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Тер. арх.—1981.—№ 9.—С. 84—87.

28. Сиротин Б.З., Федорченко Ю.Л., Давидович И.М. Вопросы патогенеза и патогенетической терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Тер. арх.—1995.—№ 11.—С. 30—33.

29. Степанов В.П. Калликреин-кининовая система крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Казанск. мед. журн.—1982.—№ 4.—С. 24—26.

30. Стир А. Патогенез изменений почек при эпидемиологической геморрагической лихорадке // Почки.—М.: Медицина, 1972.—С. 436—450.

31. Стребкова Е.А. Динамика простагландинов и тромбоксана в оценке тяжести и прогноза ОПН у больных ГЛПС: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—СПб., 1996.—18 с.

32. Суздальцев А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (современные критерии оценки тяжести течения, эффективности лечения и прогноза): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—Л., 1992.—27 с.

33. Тромбоциты (состав, функции, биомедицинское значение) / А.Ш.Бышевский, С.Л.Галян, И.А.Дементьева и др.—Тюмень, 1996—249 с.

34. Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камилов Ф.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан.—Уфа, 1995.—343 с.

35. Федорченко Ю.Л. Проницаемость сосудов и микроциркуляция у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Тер. арх.—1989.—№ 6.—С. 75—78.

36. Цыгин А.Н. Простагландиновая система почек при нефрологической патологии // Педиатрия.—1989.—№ 3.—С. 97—101.

37. Цыгин А.Н., Кучаренко А.Г. Почечные простагландины при гломерулонефрите у детей // Педиатрия.—1990.—№ 9.—С. 27—30.

38. Aiktn S.W., Vane S.R . Intrarenal prostaglandin release attenuates the renal vasoconstrictor activity of angiotensin // J. Pharmacol. Experim. Ther.—1973.—Vol. 184, № 3.—P. 678—687.

39. Berl T., Raz A., Wald H. et al. Prostaglandin synthesis inhibition and the actions of vasopressin: studies in man and rat // Amer J. Physiol.—1977.—Vol. 232.—P. 529—537.

40. Goodwin I.S. Are prostaglandins proinflammatory, anti-inflammatory, both or neither // Int. J. Rheumatol.—1991.—Vol. 28.—P. 26—29.

41. Hamberg M., Svensson J., Samuelsson B. Novel transformation of prostaglandin endoperoxydes: formation thromboxanes // Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research.—New York, 1976.—P. 29—27.

42. Herman C.A., Zenser T.V., Davis B.B. Comparison of the effects of prostaglandin I_2 and prostaglandin E_2 stimulation of the rat kidney, adenylate cyclasecyclic AMP systems // Biochim. Biophys. Acta.—1979.—Vol. 582.—P. 496—503.

43. Larsson C., Weber P.C. Renal prostaglandins and renin release // Acta Biol. Med. Germ.—1978.—Vol. 37, № 5/6.—P. 857—862.

44. Lee J.B. The renal prostaglandins // Intern. Conf. on Prostaglandins. — Florence, 1975.—P. 89.

45. Monkada S., Gryglevski R., Bunting S. et al. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endopyroxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation // Nature.—1976.—Vol. 263.—P. 663—665.

46. Morel F., Imbert — Teuboul M., Chabardes D. Cyclic nucleotides and tubule function // Adv. Cyclic Nucleotide Res.—1980.—Vol.—№ 12.—P. 301—308.

47. Oliver J.A. Renal vasodilatation by converting enzyme inhibition. Role of renal prostaglandins // Hypertension.—1983.—Vol 2, № 5.—P. 166—171.

48. Steer A. Pathogenesis of renal change in epidemic hemorrhagic fever / The Kidney — Baltimore, 1966.—P. 486—587.

49. Toricai S., Kurokawa K. Distribution of prostaglandin E_2 — sensitive adenylate cyclase along the rat nephron // Prostaglandins.—1981.—Vol. 21.—P. 427—438.

Поступила в редакцию 11.11. 98 г.