

© А.И.Гоженко, А.Б.Суслы, 2011
УДК 616.61-008.64-036.12-06:616.133-003.84]:611.018.74

А.И. Гоженко¹, А.Б. Суслы^{2,3}

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КАЛЬЦИФИКАЦИЕЙ СОННЫХ АРТЕРИЙ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

A.I. Gozhenko, A.B. Susla

THE FUNCTIONAL STATE OF ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH CAROTID ARTERY CALCIFICATION ON CHRONIC HAEMODIALYSIS

¹Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта, г. Одесса, Украина, ²кафедра внутренней медицины № 1 Тернопольского государственного медицинского университета им. И.Я. Горбачевского, ³отделение гемодиализа Тернопольской университетской больницы, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определить роль дисфункции эндотелия в механизмах кальцификации каротидных артерий у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на хроническом гемодиализе (ГД). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 94 больных (мужчины/женщины, 52/42; возраст 46,4±11,2 года), получающих лечение программным ГД (длительность ГД 28,9±32,4 мес) с выполненным ультразвуковым сканированием сонных артерий (СА). Исследование морфофункционального состояния экстракраниальных сосудов проводили, применяя стандартизированные подходы. Эхогенность каротидных бляшек (1–4) оценивали согласно классификации Gray–Weale. В зависимости от ультразвуковой морфологии каротидных бляшек были сформированы три группы пациентов: 1-я группа – нет бляшек (n=31), 2-я – гипоехогенные бляшки (n=21), 3-я – гиперэхогенные бляшки (n=42). Сосудодвигательную функцию плечевой артерии (ПА) определяли с помощью теста с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая вазодилатация, (ЭЗВД); оценивали также чувствительность ПА к напряжению сдвига (К). Измеряли содержание нитрит- (NO_2^-) и нитрат-анионов (NO_3^-), количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в плазме крови. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В группе больных с наличием гиперэхогенных каротидных бляшек содержание NO_2^- было ниже как относительно группы без бляшек (p=0,003), так и с гипоехогенными бляшками (p=0,008), а содержание NO_3^- в указанных группах значимо не отличалось. У ГД-пациентов с кальцинированными бляшками в СА в сравнении с пациентами с мягкими бляшками были ниже показатели ЭЗВД (p=0,001), К (p=0,017), выше количество ЦЭК (p=0,007), более часто возникали вазоконстрикторные (ЭЗВД<0) и адилаторные (ЭЗВД=0) реакции (p=0,032). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Кальцификация СА у пациентов на хроническом ГД сочетается с повреждением эндотелия, нарушением вазореактивности и дефицитом оксида азота (NO). Дефект системы NO может быть фактором формирования кальцификации каротидных бляшек.

Ключевые слова: хронический гемодиализ, сонные артерии, кальцификация, дисфункция эндотелия, оксид азота, циркулирующие эндотелиоциты.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to determine the role of dysfunction of endothelium in mechanisms of carotid artery (CA) calcification in patients with end-stage renal disease undergoing chronic haemodialysis (HD). **PATIENTS AND METHODS.** 94 HD patients (men/women, 52/42; age 46,4±11,2 years) were included in the study (HD duration, 28,9±32,4 months) with implementation of ultrasound scanning of CA. Research of morphofunctional state of extracranial vessels was carried out using standard approaches. Echogenicity of carotid plaques (1–4) was estimated according to Gray–Weale classification. Depending on ultrasound morphology of carotid plaques, three groups of patients were formed: 1st group – without plaques – (n=31), 2nd – hypoechogenic plaques – (n=21), 3rd – hyperechogenic plaques – (n=42). Vasomotor function of the brachial artery (BA) was distinguished in the test with reactive hyperemia (endothelium-dependent vasodilation (EDVD), and sensitivity of BA to shear stress (K) was also estimated accordingly. Plasma content of nitrite- (NO_2^-) and nitrate-anions (NO_3^-), and amount of circulating endothelial cells (CECs) were measured. **RESULTS.** In the groups of patients with the presence of echogenic carotid plaques content of NO_2^- was below both in relation to a group without plaques (p=0,003) and with hypoechogenic plaques (p=0,008), and content of NO_3^- in the mentioned groups was not significantly different. HD-patients with calcified plaques in CA compared to patients with soft plaques showed lower indexes of EDVD (p=0,001), shear stress (K, p=0,017), higher amount of CECs (p=0,007), and vasoconstriction (EDVD<0) and undilatation (EDVD=0) reactions (p=0,032) appeared more often. **CONCLUSION.** Calcification of CA in patients on chronic HD was combined with damage of endothelium, disturbance of vasoreactivity and deficit of nitric oxide (NO). Defect of NO system can be the factor in the formation of carotid plaques calcification.

Key words: chronic haemodialysis, carotid arteries, calcification, endothelial dysfunction, nitric oxide, circulating endotheliocytes.

ВВЕДЕНИЕ

Патология сердечно-сосудистой системы, согласно результатам многочисленных исследований [1], доминирует в заболеваемости и смертности больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН). В этой связи особое место занимает кальцификация сонных артерий (СА), которая в диализной популяции встречается все чаще [2], способствует стенозированию и тромбозу экстракраниальных сосудов [3, 4], ассоциируется с артериальной жесткостью и гипертрофией левого желудочка [5, 6] и является актуальной проблемой современной нефрологии. Вместе с тем, процессы, лежащие в основе кальцификации каротидных бляшек у больных на хроническом гемодиализе (ГД), изучены недостаточно, хотя хорошо известно, что дисфункция эндотелия (ДЭ) является предиктором развития кардиоваскулярных осложнений и реализует свое влияние, главным образом, через механизмы атеросклероза, а значит кальциноза [7, 8]. Однако сообщения относительно характера связи каротидной кальцификации и функциональной активности эндотелия в диализной стадии хронической болезни почек (ХБП) единичны и касаются в основном показателей, косвенно отражающих состояние эндотелия [асимметричный диметиларгинин (ADMA), гомоцистеин и др.] [9–11].

Согласно современным представлениям, ведущим компонентом ДЭ является нарушение в системе оксида азота (NO) [12]. Кроме вазодилатирующего эффекта, NO, как универсальная сигнальная молекула, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, ингибирует адгезию тромбоцитов к поверхности эндотелия сосудов и их агрегацию, обладает противовоспалительными свойствами, регулирует синтез и распад внеклеточного матрикса, влияет на транскрипцию генов, способствует трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, а по последним данным, и предшественников эндотелиальных клеток [13, 14]. На клеточном уровне эндотелиальная дисфункция связана с повреждением и ускоренным апоптозом эндотелиоцитов [15]. Поэтому исследование циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) у больных с ТПН составляет несомненный интерес [16], но данных относительно изменений последних у ГД-пациентов с кальцификацией СА нами не обнаружено. Особенно важным, на наш взгляд, представляется изучение характера нарушений эндотелиальной функции в условиях диализной стадии ХБП в зависимости от наличия гипеохогенных (мягких) и гиперэхогенных (кальцинированных) каротидных бляшек.

Цель настоящего исследования – определить роль ДЭ в механизмах кальцификации каротидных

артерий у пациентов на хроническом ГД по показателям его сосудисто-двигательной функции, содержанию стабильных метаболитов NO и количеству ЦЭК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 94 больных с ТПН (мужчин – 52, женщин – 42), получающих лечение хроническим ГД в отделении гемодиализа Тернопольской университетской больницы (Украина). Средний возраст пациентов составлял $46,4 \pm 11,2$ года (24–70), длительность ГД – $28,9 \pm 32,4$ мес (3–208). Больных с хроническим гломеруло-нефритом было 47,9%, с хроническим пиелонефритом – 18,1%, с диабетической нефропатией – 19,1%, с поликистозом почек – 11,7%, с прочими – 3,2%.

Ультразвуковое дуплексное сканирование СА с цветовым доплеровским картированием потоков было выполнено в режиме реального времени линейным датчиком 7,5 МГц ультразвуковой системы «ESAOTE Megas CVX» (Италия). Визуализировались общая сонная артерия, область бифуркации СА, начало (первые 2 см) внутренней сонной артерии с обеих сторон. Исследование морфофункционального состояния экстракраниальных сосудов проводили, применяя стандартизированные подходы, предложенные в консенсусах [17, 18]. Структуру, выступающую в просвет СА, описывали как атеросклеротическую бляшку, если ее высота на 0,5 мм или на 50% превышала толщину комплекса интима–медия прилежащих сегментов артерии или толщина ее, измеренная от границы медиа–адвентиция до границы интима–просвет, была больше/равна 1,5 мм. Эхогенность каротидных бляшек (1–4) оценивали согласно классификации Gray–Weale [19], где тип 1 обозначен как равномерно гипеохогенная (темная) бляшка, тип 4 – равномерно гиперэхогенная (белая) бляшка. В настоящей работе каротидные бляшки типа 1 и 2 представлены как гипеохогенные бляшки, бляшки типа 3 и 4 – гиперэхогенные бляшки. В зависимости от ультразвуковой морфологии каротидных бляшек были сформированы три группы пациентов: 1-я группа – нет бляшек (n=31), 2-я – гипеохогенные бляшки (n=21), 3-я – гиперэхогенные бляшки (n=42).

Всем больным проводили общеклиническое обследование, которое включало изучение анамнеза, клинической симптоматики, стандартные лабораторные и инструментальные тесты. Продукцию монооксида азота в организме оценивали по концентрации его стабильных метаболитов – нитрит- (NO_2^-) и нитрат-анионов (NO_3^-). Их определяли в безбелковых аликвотах плазмы крови спек-

трофотометрическим методом: NO_2^- – методом Грина с использованием реактива Грисса [20], NO_3^- – после их восстановления в нитриты [21] и выражали в ммоль/л. Количество ЦЭК плазмы крови пациентов изучали по методике, которая базируется на изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами с последующим осаждением кровяных пластинок с помощью АДФ [22]. Содержание десквамированных эндотелиоцитов подсчитывали в двух сетках камеры Горяева методом фазово-контрастной микроскопии, результат умножали на $10^4/\text{л}$.

Сосудодвигательную функцию плечевой артерии (ПА) определяли путем дуплексного ультразвукового сканирования, применяя тест с реактивной гиперемией (РГ) (эндотелийзависимая вазодилатация, ЭЗВД, на ультразвуковой системе «ESAOTE Megas CVX» (Италия) с использованием датчика 7,5 МГц [23]. ПА лоцировали в продольном сечении на 2–15 см выше локтевого сгиба, изображение синхронизировали с ЭКГ. В исходном состоянии измеряли диаметр ПА и скорость кровотока. Затем на плечо накладывали манжету сфигмоманометра и создавали в ней давление на 50 мм рт. ст. выше систолического. Длительность фазы окклюзии составляла 5 мин. Сразу после снятия манжеты измеряли скорость кровотока и в течение 60 с определяли диаметр артерии. Изменения диаметра сосуда через 60 с после снятия компрессии (время максимальной дилатации артерии) в пробе с РГ (ЭЗВД) оценивали в процентном отношении к исходной величине. Нормой считался прирост диаметра ПА на 10% и более. Меньшее значение дилатации, вазоконстрикцию или же отсутствие динамики показателей ЭЗВД расценивали как патологическую реакцию.

Напряжение сдвига на эндотелии (τ) вычисляли по формуле:

$$\tau = 4\eta V/D,$$

где η – вязкость крови (в среднем 0,05 пуаз), V – скорость кровотока в артерии (см/с), D – диаметр сосуда (см) [24]. Оценивали исходное напряжение сдвига на эндотелии (τ_0), напряжение сдвига на эндотелии при РГ (τ_1) (V и D измеряли в течение первых секунд декомпрессии). Зная изменение напряжения сдвига ($\Delta\tau$) и изменение диаметра ПА (ΔD), определяли чувствительность ПА к напряжению сдвига, т.е. способность последней к вазодилатации (K): $K = (\Delta D/D_0)/(\Delta\tau/\tau_0)$. Чем больше значение K , тем лучше регуляция тонуса артерии в зависимости от изменения стимула.

ГД больным проводился по стандартной программе (3 раза в неделю по 4–4,5 ч) на аппаратах «искусственная почка» фирмы «Gambro» (Швеция) с использованием полусинтетических диализато-

ров и бикарбонатного буфера. Обеспеченная доза диализа (коэффициент Kt/V), рассчитанная по формуле натурального логарифма [25], составляла не менее 1,2.

Исследования выполнены с соблюдением положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине, а также рекомендаций Комитета по биоэтике при Президиуме АМН Украины.

Для статистического анализа данных использовался пакет прикладных программ STATISTICA (StatSoft, USA, v6.0). Применяли методы непараметрической статистики – тест Краскела–Уоллиса для сравнения показателей в трех группах, У-критерий Манна–Уитни для сравнения показателей в двух группах, χ^2 -критерий Пирсона с поправкой Йетса для сравнения частотных величин. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$. При описании количественных признаков были представлены средние значения и их стандартные отклонения, качественных – проценты.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гиперэхогенные каротидные бляшки выявлены у 44,7% пациентов, гипоехогенные – у 22,3%, отсутствие бляшек – у 33,0%. Проведение теста Целермайера–Соренсона определило выраженные нарушения сосудодвигательной функции эндотелия в ГД-пациентов ($n=94$); потокзависимая дилатация в целом по группе составляла $4,33 \pm 4,71\%$. Установлено, что только в 17,0% случаев наблюдалась адекватная вазодилатация, а в 83,0% – ДЭ. Из числа больных с нарушенным вазодилатационным ответом в 17,0% – отмечалась парадоксальная вазоконстрикция ($\text{ЭЗВД} < 0$), в 9,6% – отсутствовала динамика показателей ЭЗВД во время фазы РГ ($\text{ЭЗВД} = 0$), в 56,4% – наблюдалась неадекватная вазодилатация ($\text{ЭЗВД} 0-9,9\%$). Характерным было то, что частота возникновения вазоконстрикторных и адилаторных реакций у пациентов с гиперэхогенными бляшками была больше не только в сравнении с пациентами без каротидных бляшек ($\chi^2=9,09$, $p=0,003$), но и относительно больных с гипоехогенными бляшками ($\chi^2=4,62$, $p=0,032$) и составляла в 1-й, 2-й и 3-й группах 9,7, 14,3 и 45,2% соответственно.

Применение метода Краскела–Уоллиса позволило нам выявить значимые отличия и тенденцию к отличию по показателям структурно-функционального состояния эндотелия (ЭЗВД, %увеличения скорости, τ_1 , $\Delta\tau$, ΔD , K , NO_2^- и ЦЭК) в исследуемых группах пациентов (табл. 1, 2). Уровень потокзависимой дилатации у больных с гиперэхогенными атеросклеротическими бляшками в СА ($Z=3,205$, $p=0,001$), содержание NO_2^- ($Z=2,650$,

Таблица 1

Параметры структурно-функционального состояния эндотелия у ГД-пациентов, различающихся ультразвуковой морфологией каротидных бляшек, $\bar{X} \pm SD$

Параметр	Бляшки			Kruskal-Wallis ANOVA
	Нет (n=31)	Гипоэхогенные (n=21)	Гиперэхогенные (n=42)	
D артерии плеча исходный, мм	4,33±0,57	4,56±0,72	4,49±0,64	0,489
Скорость кровотока исходная, см/с	69,03±15,40	68,14±12,01	69,69±16,51	0,929
Потокзависимая дилатация, %	6,82±4,43	5,72±3,89	1,81±4,05***##	<0,001
Гиперемия, % увеличения скорости	262,2±85,5	251,1±79,2	222,8±76,0*	0,085
NO ₂ ⁻ , ммоль/л	0,082±0,016	0,080±0,014	0,072±0,016***##	0,003
NO ₃ ⁻ , ммоль/л	1,26±0,21	1,31±0,26	1,24±0,22	0,675
ЦЭК, x10 ⁴ /л	14,39±3,46	15,43±2,60	18,07±3,80***##	<0,001

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 нет бляшек vs, гиперэхогенные бляшки; ## p<0,01 – гипоэхогенные бляшки vs, гиперэхогенные бляшки.

p=0,008) были ниже таких же параметров у пациентов с гипоэхогенными бляшками, а количество ЦЭК – выше (Z=2,715, p=0,007). Нами обнаружено некоторое уменьшение скоростных характеристик при проведении пробы с РГ (см. табл. 1), а следовательно, и τ_1 , и Δt (см. табл. 2) у ГД-больных с кальцинированными бляшками относительно больных без каротидных бляшек, в то время как указанные показатели у пациентов 2-й и 3-й групп значимо не отличались. При этом, показатель К был значимо ниже в группе больных с гиперэхогенными каротидными бляшками в сравнении с гипоэхогенными (Z=2,387, p=0,017) (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

К настоящему времени накоплено достаточно много данных, касающихся механизмов формирования сосудистой, в том числе каротидной, кальцификации у пациентов с диализной ХБП. В частности, имеются сведения о связи последней с возрастом, длительностью ГД-лечения, артериальной гипертензией, системным воспалением, фосфорно-кальциевым дисбалансом, гиперпаратиреозом, гипольбуминемией и др. [26–28]. Интересны сообщения о роли промоутеров и ингибиторов кальцификации в механизмах указанных поражений артериальных сосудов при ТПН [4, 29, 30]. Вместе с тем, обозначенные достижения не позволяют

в полной мере решить проблему патогенеза артериальной кальцификации у ГД-пациентов, что особенно важно для управления этим процессом корригирующими технологиями. В этой связи в условиях каротидной кальцификации актуальным, на наш взгляд, представляется изучение ДЭ, особенно системы NO, которая характерна для диализной ХБП [31] и является ключевым участником сердечно-сосудистого континуума [8].

В настоящем исследовании мы установили сниженный вазодилатационный ответ ПА (проба с РГ) у пациентов на хроническом ГД, что согласуется с данными [32, 33]. При этом, глубина нарушений функции эндотелия по показателю ЭЗВД была более выражена у больных с кальцинированными каротидными бляшками как относительно пациентов без бляшек, так и с мягкими бляшками, что подтверждалось также динамикой вазоконстрикторных и адилаторных реакций. Вероятно, что высокая частота патологических реакций сосудистого эндотелия в группе с гиперэхогенными бляшками в условиях ТПН объясняется истощением и извращением компенсаторной «дилатирующей» реактивности эндотелия на обычные стимулы, дисбалансом между синтезом сосудорасширяющих и сосудосуживающих субстанций в пользу последних или же полной утратой регуляции диаметра артерии в отношении к τ [24, 34].

Таблица 2

Чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига у ГД-пациентов, различающихся ультразвуковой морфологией каротидных бляшек, $\bar{X} \pm SD$

Параметр	Бляшки			Kruskal-Wallis ANOVA
	Нет (n=31)	Гипоэхогенные (n=21)	Гиперэхогенные (n=42)	
τ_0 , дПа	32,81±10,07	30,42±6,18	34,92±9,63	0,756
τ_1 , дПа	76,94±20,21	73,12±23,90	67,61±18,78*	0,091
$\Delta \tau$, дПа	44,13±18,28	42,70±22,23	35,69±18,20*	0,083
ΔD , см	0,025±0,019	0,023±0,019	0,005±0,019***##	<0,001
K, усл. ед.	0,049±0,053	0,041±0,042	0,011±0,057**#	0,004

* P<0,05, ** P<0,01, *** P<0,001 – нет бляшек vs, гиперэхогенные бляшки; # P<0,05, ## P<0,01 – гипоэхогенные бляшки vs, гиперэхогенные бляшки.

Нами впервые обнаружено, что механочувствительность эндотелия (К) у ГД-пациентов с кальцинированными бляшками в СА была ниже относительно пациентов с мягкими бляшками, хотя показатели τ , Δt в этих условиях были сопоставимы. С другой стороны – известно, что τ регулирует синтез одного из наиболее важных вазодилататоров – NO [35] и имеет протекторные эффекты против кальцификации сосудов [36]. Важно отметить, что снижение максимальной скорости кровотока в плечевой артерии в группе с гиперэхогенными бляшками в сравнении с группой без бляшек во время фазы РГ может свидетельствовать о более выраженном нарушении у этих пациентов гемоваскулярного гомеостаза: изменении состава/свойств крови и/или дисфункции/повреждении эндотелиоцитов [34, 37].

О системном характере повреждения эндотелия у больных с кальцинированными каротидными бляшками на программном ГД указывает выявленное нами впервые нарастание количества циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов, которые являются показателем конечного этапа снижения жизнеспособности клеток эндотелия и отражают их деструкцию. Примечательным было то, что увеличение количества ЦЭК сопровождалось дефицитом NO.

Снижение генерации NO в эндотелии по содержанию NO_2^- у пациентов с кальцификацией СА, по видимому, обусловлено как недостаточной его продукцией, так и чрезмерной инактивацией. К развитию первых причин может приводить нарушение экспрессии/транскрипции эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) вследствие накопления в крови больных с ТПН эндогенного ингибитора NO – ADMA и модифицированных липопротеидов низкой плотности [10, 38], уменьшение доступности запасов L-аргинина для eNOS вследствие снижения синтеза [39] и потеря последнего на ГД [40], к вторым – развитие оксидативного стресса [41].

Таким образом, формируется замкнутый круг: дисфункция/повреждение эндотелия → кальцификация атеросклеротических бляшек → дисфункция/повреждение эндотелия. Роль кальцификации сосудов в развитии ДЭ представлена в работе Р.Н. Huang и соавт. [42]. Вероятно, что минерализация макрофагов и гладкомышечных клеток в этих условиях происходит не без участия системы NO [43, 44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кальцификация СА у пациентов на хроническом ГД сочетается с повреждением эндотелия, нарушением вазореактивности и дефицитом NO. Де-

фект системы NO может быть фактором формирования кальцификации каротидных бляшек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Tsushima M, Terayama Y, Momose A et al. Carotid intima media thickness and aortic calcification index closely relate to cerebro- and cardiovascular disorders in hemodialysis patients. *Int J Urol* 2008; 15(1): 48-51
2. Schwaiger JP, Lamina C, Neyer U et al. Carotid plaques and their predictive value for cardiovascular disease and all-cause mortality in hemodialysis patients considering renal transplantation: a decade follow-up. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(5): 888-897
3. Bilanchini S, Lucchi M, Mangiafico RA et al. Peripheral obstructive arterial disease and carotid artery stenosis in end stage renal disease: a case-control study. *Minerva Cardioangiol* 2008; 56(6): 599-603
4. Koleganova N, Piecha G, Ritz E et al. Arterial calcification in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2488-2496
5. Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al. Arterial calcification, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38: 938-942
6. Yildiz A, Memisoglu E, Oflaz H et al. Atherosclerosis and vascular calcification are independent predictors of left ventricular hypertrophy in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 760-767
7. Денисюк ВІ, Валуева СВ. Дисфункція ендотелію як предиктор ризику виникнення хвороб серцево-судинної системи. *Серце і судини* 2006; (3): 104-107
8. Сидорова НЛ. Эффективная органопротекция – современная стратегия лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Therapia* 2009; (10): 37-43
9. Peng Y, Liu H, Liu F et al. Atherosclerosis is associated with plasminogen activator inhibitor type-1 in chronic haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13(7): 579-586
10. Zhang WR, Hou FF, Ning JP et al. Level of asymmetric dimethylarginine and carotid atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2006; 31(5): 621-628
11. Grekas D, Economou H, Makedou A et al. Association between hyperhomocysteinemia and ultrasonographic atherosclerotic indices of carotid arteries in chronic hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2005; 101(4): 180-186
12. Марков ХМ. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. *Кардиология* 2005; 45(12): 62-72
13. Панина ИЮ, Румянцев АШ, Меншутина МА и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2007; 11(4): 28-46
14. Руда ММ, Парфенова ЕВ, Карпов ЮА. Предшественники эндотелиальных клеток: роль в восстановлении функции эндотелия и перспективы терапевтического применения. *Кардиология* 2008; 48(1): 66-73
15. Choy JC, Granville DJ, Hunt DW, McManus BM. Endothelial cell apoptosis: biochemical characteristics and potential implications for atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 1673-1690
16. Koc M, Bihorac A, Segal MS. Circulating endothelial cells as potential markers of the state of the endothelium in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4): 704-712
17. Grant EG, Benson CB, Moneta GL et al. Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis – Society of Radiologist in Ultrasound consensus conference. *Ultrasound Q* 2003; 19(4): 190-198
18. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels,

Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23(1): 75-80

19. Zureik M, Bureau JM, Temmar M et al. Echogenic carotid plaques are associated with aortic arterial stiffness in subjects with subclinical carotid atherosclerosis. *Hypertension* 2003; 41(3): 519-527

20. Green LC, Wagner DA, Glogowski J et al. Analysis of nitrate, nitrite and [¹⁵N] nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 1982; 126(1): 131-138

21. Орлова ЕА. Анализ нитритов и нитратов в ткани при экспериментальной почечной недостаточности. *Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаява* 2002; 3(1): 79-82

22. Hladovec J, Prerovsky I, Stanec V, Fabian J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Klin.Wochenshr* 1978; 56: 1033-1036

23. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-1115

24. Иванова ОВ, Рогоза АН, Балахонова ТВ. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология* 1998; 38(3): 37-41

25. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: An analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4(5): 1205-1213

26. Papagianni A, Kalovoulos M, Kirmizis D et al. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 113-119

27. Nakashima A, Yorioka N, Asakimori Y et al. Different risk factors for the maximum and the mean carotid intima media thickness in hemodialysis patients. *Intern Med* 2003; 42(11): 1095-1099

28. Милованов ЮС, Дзитоева МЮ, Шилов ЕМ. И др. Атеросклероз/кальциноз сонных и периферических артерий у больных с начальной и терминальной стадиями хронической почечной недостаточности. *Тер арх* 2006; 78(5): 55-59.

29. Cranenburg EC, Vermeer C, Koos R et al. The circulating inactive form of matrix Gla Protein (uc MGP) as a biomarker for cardiovascular calcification. *J Vasc Res* 2008; 45(5): 427-436

30. Волков ММ, Гордеева ЛА, Смирнов АВ. Кальциноз брюшной аорты у пациентов с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2009; 13(3): 39-41

31. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ et al. Postischemic vasodilatation, endothelial activation, and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 57: 1091-1099

32. Migliacci R, Falcinelli F, Imperiali P et al. Endothelial dysfunction in patients with kidney failure and vascular risk

factors: acute effect of hemodialysis. *Ital Heart J* 2004; 5(5): 371-377

33. Хайкал ДУ. Стан кардіогемодинаміки і функції ендотелію судин у хворих із хронічною нирковою недостатністю, які знаходяться на програмному гемодіалізі. *Урологія* 2005; (2): 49-54

34. Лишневецкая ВЮ, Коберник НН. Влияние карведилола на морфофункциональное состояние миокарда и гемореологические показатели у пациентов старшего возраста с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда. *Кровообіг і гемостаз* 2009; (1-2): 88-93

35. Iida K. Vasodilator: nitrate and nitrite. *Nippon Rinsho* 2004; 62[Suppl 12]: 411-413

36. Butcher JT, Tressel S, Johnson T et al. Transcriptional profiles of valvular and vascular endothelial cells reveal phenotypic differences: influence of shear stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(1): 69-77

37. Сусла ОБ, Мисула ІР, Гоженко АІ. Особливості судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу в осіб із кальцинозом клапанів серця, які знаходяться на хронічному гемодіалізі. *Буковинський медичний вісник* 2009; 13(3): 89-92

38. Uzun H, Konukoglu D, Besler M et al. The effects of renal replacement therapy on plasma, asymmetric dimethylarginine, nitric oxide and C-reactive protein levels. *Clin Invest Med* 2008; 31(1): E1-E7

39. Топчий ІІІ, Горбач ТВ, Бондарь ТН і др. Система L-аргинин/оксид азота і показателі антиоксидантної системи у больних діабетическої нефропатією с артеріальною гіпертензією в динаміке лічення. *Медицина сьогодні і завтра* 2008; (4): 69-75

40. Николаев АЮ, Милованов ЮС. *Лечение почечной недостаточности: Руководство для врачей*. Медицинское информационное агенство, М., 1999; 313-325

41. Гоженко АІ, Мисула ІР, Сусла ОБ, Якубишина ІГ. Метаболічна складова кальцифікації клапанного апарату серця у хворих на хронічному гемодіалізі. *Медична хімія* 2009; 11(2): 15-19

42. Huang PH, Chen LC, Leu HB et al. Enhanced coronary calcification determined by electron beam CT is strongly related to endothelial dysfunction in patients with suspected coronary artery disease. *Chest* 2005; 128(2): 810-815

43. Малышева ЕВ, Круглов СВ, Хоменко ИП и др. Роль экстраклеточного и внутриклеточного оксида азота в регуляции клеточных ответов макрофагов. *Бюл экспер биол мед* 2006; 141(4): 386-388

44. Kanno Y, Into T, Lowenstein CJ et al. Nitric oxide regulates vascular calcification by interfering with TGF-signalling. *Cardiovasc Res* 2008; 77(1): 221-230

Поступила в редакцию 04.02.2011 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.