

© И.Ю.Панина, А.Ш.Румянцев, М.А.Меншутина, В.В.Ачкасова, О.А.Дегтерева, Ф.А.Тугушева, И.М.Зубина, 2007
УДК 616.61-036.12:611.018.74

*И.Ю. Панина, А.Ш. Румянцев, М.А. Меншутина, В.В. Ачкасова,
О.А. Дегтерева, Ф.А. Тугушева, И.М. Зубина*

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

*I.Yu. Panina, A.Sh. Rumyantsev, M.A. Menshutina, V.V. Achkasova,
O.A. Degtereva, F.A. Tugusheva, I.M. Zubina*

SPECIFIC FUNCTIONS OF THE ENDOTHELIUM IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. LITERATURE REVIEW AND PERSONAL DATA

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра патофизиологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые осложнения, эндотелий, эндотелиальная дисфункция.
Key words: chronic kidney disease, cardio-vascular complications, endothelium, endothelial dysfunction.

Характеристика эндотелия

Эндотелий представляет собой однослойный пласт плоских клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, а также сердечных полостей. Для того чтобы представить себе важность данной структуры для человека, можно сказать, что массу эндотелия оценивают в 1,5–1,8 кг, длину монослоя в 7 км, а их площадь сопоставима с площадью футбольного поля. Подобные аналогии позволяют понять, что эндотелий является уникальным паракринным органом, имеющим представительство во всех тканях и органах.

Основная роль эндотелия заключается в следующем:

1. Высвобождение вазоактивных агентов
 - Оксида азота (NO)
 - Эндотелина
 - Ангиотензина I и, возможно, ангиотензина II
 - Простациклина
 - Тромбоксана
2. Препятствие коагуляции (свертыванию крови) и участие в фибринолизе
 - Препятствие «прилипанию» тромбоцитов к стенке сосуда благодаря тромборезистентной поверхности эндотелия (обладающей одинаковым зарядом с тромбоцитами)
 - Образование простациклина и NO-естественных дезагрегантов
 - Образование t-PA (тканевого активатора плазминогена)

– Экспрессия на поверхности клеток эндотелия тромбомодулина (белка, способного связывать тромбин), и гепариноподобных гликозаминогликанов.

3. Иммунные функции

- Представление антигенов иммунокомпетентным клеткам
- Секреция интерлейкина-1 (стимулятора Т-лимфоцитов)

4. Ферментативная активность

– Экспрессия на поверхности эндотелиальных клеток ангиотензинпревращающего фермента – АПФ (превращение ангиотензина I в ангиотензин II)

5. Участие в регуляции роста гладкомышечных клеток

- Секреция эндотелиального фактора релаксации (ЭФР)
- Секреция гепариноподобных ингибиторов роста

6. Защита гладкомышечных клеток от вазоконстрикторных влияний

– Важность сохранения целостности эндотелия для ряда вазодилатирующих стимулов, например ацетилхолина.

Необходимо заметить, что каждая из функций эндотелия, определяющая тромбогенность сосудистой стенки, воспалительные изменения, вазореактивность и стабильность атеросклеротической бляшки, напрямую или косвенно связана с развитием, прогрессированием атеросклероза, АГ и ее осложнений [1-3]. С этих позиций понятны данные

о том, что надрывы атеросклеротических бляшек, приводящих к инфаркту миокарда, по данным коронарографии, примерно в половине случаев происходят в местах гемодинамически незначимых стенозов.

Данный факт привлек внимание к изучению роли эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Со временем стало понятно, что эндотелий регулирует не только периферический кровоток, но и другие важные функции. В связи с этим возникла концепция о том, что воздействие на эндотелий может использоваться для профилактики и лечения заболеваний ССЗ.

Формы дисфункции эндотелия

Поскольку ДЭ связана с дисбалансом между продукцией вазодилататоров и вазоконстрикторов, тромбогенных и атромбогенных факторов, ангиогенных факторов и их ингибиторов, выделяют вазомоторную, тромбофилическую, адгезивную и ангиогенную формы эндотелиальной дисфункции [4].

Тромбофилическая форма ДЭ, обусловлена нарушением нормального соотношения веществ, образующихся в эндотелии и участвующих в гемостазе или влияющих на этот процесс.

К тромбогенным факторам, индуцирующим адгезию и агрегацию тромбоцитов, тромбогенез, угнетающим фибринолиз, относятся: фактор Виллебранда, фактор активации тромбоцитов, аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), тромбоксан A_2 , тканевой фактор, ингибиторы тканевого активатора плазминогена. Уровень продукции этих факторов определяет тромбогенный потенциал сосудов. К атромбогенным веществам относятся оксид азота (NO), PGI_2 , экто-АДФазы, ингибитор внешнего пути свертывания крови, тромбомодулин, протеогликан, тканевой активатор плазминогена и некоторые другие, которые тормозят процессы адгезии и агрегации тромбоцитов, тромбогенез, активируют фибринолиз и, тем самым, определяют тромборезистентность [5].

В физиологических условиях образование атромбогенных веществ в эндотелии преобладает над образованием тромбогенных, что обеспечивает сохранение жидкого состояния крови при повреждениях сосудистой стенки, в том числе незначительных, случайных, которые могут иметь место в норме. Нарушение соотношения между атромбогенными и тромбогенными веществами, образующимися в эндотелии, может привести к развитию сосудистой тромбофилии и тромбообразованию. Значительное снижение тромборезистентности сосудов имеет место при атеросклерозе, АГ, СД, опухолевых заболеваниях [4,6].

Адгезивная форма ДЭ обусловлена нарушением взаимодействия лейкоцитов и эндотелия, постоянно протекающего физиологического процесса, осуществляющегося при участии специальных адгезивных молекул. На луминальной поверхности эндотелиоцитов представлены Р- и Е-селектины, молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1). Экспрессия молекул адгезии происходит под влиянием медиаторов воспаления, противовоспалительных цитокинов, тромбина и других стимулов. При участии Р- и Е-селективов осуществляется задержка и неполная остановка лейкоцитов (роллинг), а ICAM-1 и VCAM-1, взаимодействуя с соответствующими лигандами лейкоцитов, обеспечивают их полную остановку (адгезию) [4,7,8].

Повышение адгезивности эндотелия и неконтролируемая адгезия лейкоцитов имеют большое значение в патогенезе воспаления при атеросклерозе и других патологических процессах.

Ангиогенная форма ДЭ связана с нарушением неоангиогенеза, процесса, в котором выделяют несколько стадий: увеличение проницаемости эндотелия и разрушение базальной мембраны, миграция эндотелиальных клеток, пролиферация и созревание эндотелиальных клеток, ремоделирование сосудов. На различных этапах ангиогенеза чрезвычайно важную роль играют факторы, образующиеся в эндотелии: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эндотелиальный фактор роста (EGF), кроме того, на поверхности эндотелия имеются рецепторы, с которыми взаимодействуют регуляторы ангиогенеза (ангиопоэтины, ангиостатин, вазостатин и прочие), образующиеся в других клетках. Нарушение регуляции неоангиогенеза или стимуляция этого процесса вне связи с функциональными потребностями могут привести к тяжелым последствиям.

Вазомоторная форма ДЭ обусловлена нарушением соотношения между эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодилататорами и имеет значение в механизмах как системного повышения артериального давления (АД), так и локального ангиоспазма.

Эндотелий участвует в регуляции тонуса кровеносных сосудов, посредством выработки биологически активных веществ, которые по своему действию делятся на вазодилататоры и вазоконстрикторы (табл. 1) [9–12].

Некоторые из вазоактивных веществ невозможно четко отнести к вазодилататорам или вазоконстрикторам, что объясняется существованием нескольких типов рецепторов к этим субстанциям. Одни типы рецепторов опосредуют сосудосуживающие реакции, другие – сосудорасширяющие.

Таблица 1

Вазоактивные вещества

Сосудорасширяющие	Сосудосуживающие
1. NO	1. Эндотелин-1 (ЕТ-1)
2. Эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF)	2. Тромбоксан А ₂
3. PGI ₂	3. Простагландин Н ₂
4. Аденомедулин	4. 20-гидроксиэйкозотетраеновая кислота (20-НЕТЕ)
5. Моноокись углерода	5. Ангиотензин II
6. Натрийуретический пептид	
7. Адапамид	
8. АТФ	
9. АДФ	
10. Кинины	

Иногда активация рецепторов одного типа, расположенных на эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, дает противоположные результаты. Согласно принципу антагонистической регуляции образование вазоконстрикторных веществ, как правило, сопряжено со стимуляцией выработки вазодилататоров [5].

Результирующий эффект (сосудосуживающий или сосудорасширяющий) вазоактивных веществ находится в зависимости от их концентрации, а также типа и локализации сосудов, что объясняется неравномерным распределением рецепторов в артериях, артериолах, венах и даже в однотипных сосудах разных регионов [13].

В 1998 году группе авторов R.F. Furchgott, L.J. Ignarro, F. Murad была присвоена Нобелевская премия в области медицины за изучение роли оксида азота, как сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы. Это открыло новое направления фундаментальных и клинических исследований об участии эндотелия в патогенезе АГ и других ССЗ, а также способов эффективной коррекции его дисфункции.

Синтез NO

NO синтезируется из L-аргинина тремя основными изоформами NO-синтетазы: двумя конститутивными — нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS) и одной индуцибельной (iNOS). Конститутивные изоформы являются Ca²⁺-зависимыми и синтезируют NO в сравнительно небольших количествах в течение нескольких секунд после поступления любого стимула, вызывающего повышение концентрации кальция в клетке. К таким стимулам относятся ацетилхолин, брадикинин, норадреналин, ангиотензин II, субстанция P, кальциевые ионофоры, а также эндогенные вещества, которые образуются при агрегации тромбоцитов в непосредственной близости от эндотелиальной клетки, например тромбин, АТФ и серотонин. Наиболее важными физиологическими стимулами для активации конститутивной NOS являются измене-

ния концентрации внутриклеточного Ca²⁺, кислорода и напряжения сдвига, т.е. смещения крови по отношению к эндотелиальным клеткам [14].

В норме основная роль в регуляции сердечно-сосудистой системы принадлежит eNOS, которая впервые была обнаружена в эндотелии сосудов, а в дальнейшем — в миокарде, эндокарде, гладких мышцах, надпочечниках, тромбоцитах, нейронах центральной нервной системы, периферических нитергических нервах и в некоторых других тканях [15,16].

В отличие от конститутивных изоформ eNOS и nNOS активность iNOS не зависит от Ca²⁺. Обычно считается, что она не присутствует постоянно в клетках и не «работает» как конститутивная, а синтезируется при патологических состояниях, продуцируя NO в течение длительного времени в количествах, в тысячи раз превышающих продукцию NO в норме [16]. Установлено, что iNOS может участвовать в регуляции функции почек и АД. Блокада iNOS с помощью аминоксидина приводит к достоверному повышению АД у крыс не менее, чем на 15%. Впервые iNOS была обнаружена в макрофагах, где NO обеспечивает их цитотоксическое и цитостатическое действие на опухолевые и бактериальные клетки. Позже iNOS была выявлена в эндотелии и гладких мышцах сосудов, кардиомиоцитах. Сейчас насчитывается более 20 видов клеток, в которых происходит экспрессия iNOS [16,17].

NO синтезируется из L-аргинина в присутствии ряда кофакторов и кислорода. Конечными продуктами этой реакции являются одна молекула L-цитруллин и один радикал NO. Синтезированный в эндотелии NO диффундирует в соседние гладкомышечные клетки и стимулирует там растворимую гуанилатциклазу. Это приводит к повышению в клетке цГМФ и активации цГМФ-зависимых G-киназ. Концентрация Ca²⁺ в гладкомышечных клетках снижается, в результате чего происходит расслабление сосудистой гладкой мышцы и вазодилатация [14].

NO — это лабильная, короткоживущая молекула с временем жизни несколько секунд. Однако эта молекула может стабилизироваться, что позволяет ей выполнять не только аутокринные, но и паракринные функции. Стабилизация NO происходит посредством включения его в динитрозильные комплексы железа (ДНКЖ) с тиоловыми лигандами или в 5-нитрозотиолы, которые в дальнейшем могут постепенно высвобождать NO. Такие NO-содержащие комплексы образуют в тканях физиологически активное депо NO. Депонирование NO в стенке сосудов начинается при любом повыше-

нии уровня NO в организме независимо от вызвавшей его причины [18].

Гиперпродукция NO

Система синтеза и высвобождения NO эндотелием обладает значительными резервными возможностями, поэтому первой реакцией на неадекватное повышение сосудистого тонуса становится увеличение продукции NO. Подобное явление наблюдалось на ранних стадиях гипертензии, сахарного диабета, атеросклероза, развития хронической сердечной недостаточности [19–21]. Однако увеличение продукции NO, которое имеет очень большое адаптивное значение, может превратиться из звена адаптации в звено патогенеза и стать не менее опасным повреждающим фактором для организма, чем дефицит NO. Гиперпродукция NO обычно обусловлена экспрессией iNOS под действием цитокинов и опосредована активацией ядерного фактора транскрипции NFκB. В некоторых ситуациях в гиперпродукцию NO вносит вклад и активация cNOS. Избыток NO инактивирует железосодержащие белки, к которым относятся и дыхательные ферменты митохондрий, и ингибирует рост и размножение клеток. Кроме того, соединяясь с кислородными свободными радикалами, NO образует пероксинитрит, который вместе с NO вызывает повреждение ДНК и мутации [22].

Что касается сердечно-сосудистой системы, то избыток NO увеличивает проницаемость сосудов, что вызывает отеки тканей, оказывает прямое кардиотоксическое действие, приводит к стойкой генерализованной вазодилатации и выраженному падению АД [23–28].

Дефицит NO и дисфункция эндотелия

На экспериментальных моделях, а также у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями часто отмечается уменьшение эндотелийзависимого расслабления артерий. При этом обычно сохраняется нормальная дилататорная реакция на экзогенные эндотелий-независимые нитроvasодилататоры, по крайней мере на ранних стадиях дисфункции эндотелия. При тяжелой дисфункции, когда продукция NO эндотелием практически отсутствует, эндотелийзависимые вазодилататоры – ацетилхолин, брадикинин, серотонин, аденозин, АДФ/АТФ, гистамин и др. – начинают вызывать вазоконстрикцию, обусловленную их прямым действием на гладкомышечные рецепторы, которое приводит к увеличению внутриклеточного Ca^{2+} [29]. Это наблюдается при гипертензии, ИБС и сердечной недостаточности, атеросклерозе, гиперхолестеринемии, диабетической ангиопатии.

Хотя главной причиной дисфункции эндотелия считается снижение продукции эндотелиального

NO, ослабление эндотелий-зависимой вазодилатации может иметь и другие объяснения. Так, показано, что ловушки супероксиданиона частично нормализуют эндотелий-зависимое расслабление сосудов [30]. Поскольку супероксиданион инактивирует NO, можно полагать, что ослабление NO-зависимых сосудистых реакций связано, кроме прочих факторов, с усиленным окислением NO во время его синтеза или перемещения к гладкой мышце. NO в более высоких концентрациях, какие создаются при введении экзогенных нитроvasодилататоров, высвобождающих NO, захватывает супероксиданион и тем самым преодолевает его ингибирующее действие [31]. Другой причиной сниженного ответа сосуда на эндогенный NO может быть избыточный синтез эндотелий-зависимых вазоконстрикторов, таких как простаноиды, которые высвобождаются вместе с NO и противодействуют его вазодилататорному эффекту. Наконец, реакция гладкой мышцы на эндотелий-зависимые вазодилататоры или вазоконстрикторы может измениться на уровне гуанилатциклазы, цГМФ-зависимых протеинкиназ, ионных каналов или рецепторов. Выяснение точной причины вазомоторной дисфункции важно для разработки новых методов лечения, специфичных для той или иной сердечно-сосудистой патологии, связанной с нарушениями эндотелий-зависимых реакций и метаболизма NO [32, 33].

Основные функции NO

в сердечно-сосудистой системе

NO является самым мощным из известных эндогенных вазодилататоров. Сосуды малого диаметра синтезируют больше NO, чем крупные. За счет этого NO регулирует периферическое сопротивление, АД и распределение кровотока в сосудистой сети [34,35]. Помимо механизма, опосредованного активацией растворимой цГМФ, NO также регулирует базальный тонус системных, коронарных и легочных сосудов за счет ингибирования синтеза эндотелиального констрикторного фактора эндотелина-1 [36] и ограничения высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний [37]. В сердце iNOS и eNOS обнаруживаются в кардиомиоцитах, сосудах и клетках иммунной системы, инфильтрирующих сердце [38]. NO оказывает прямое отрицательное инотропное действие на сократимость миокарда, а также регулирует реакцию кардиомиоцитов на адрен- и холинэргические стимулы [39, 40]. NO тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, за счет чего он оказывает антиатеросклеротическое действие, поскольку замедляет образование неоинтимы и утолщение стенок сосудов при гиперхолесте-

ринемии [41]. NO обладает противовоспалительными свойствами, связанными с его способностью ингибировать синтез и экспрессию цитокинов и молекул адгезии, которые привлекают моноциты к эндотелиальной поверхности и облегчают их проникновение в сосудистую стенку, инициируя атеросклеротический процесс. Наконец, NO тормозит агрегацию тромбоцитов синергично с простаглицлином, но в отличие от простаглицлина ингибирует адгезию тромбоцитов [21]. Нитрергические нервы, высвобождающие NO из своих окончаний, обеспечивают адаптивное расслабление стенки желудка, кишечника, эрекцию, отток мочи из мочевого пузыря и дилатацию трахеи. Однако роль нитрергических нервов в сердечно-сосудистой системе пока практически неизвестна и, по-видимому, невелика. Имеются данные о реципрокной регуляции стенок артериол адрен- и нитрергическими вазодилаторными нервами, нарушение которой предположительно может играть роль в развитии гипертонии [42,43].

При изучении роли NO в регуляции системного АД было показано, что внутривенное введение ацетилхолина вызывает снижение АД и увеличение экскреции цГМФ с мочой [44]. Между этими параметрами наблюдалась корреляция. Введение блокатора NO-синтазы N-нитро-L-аргинина (L-NNA) предупреждало эти изменения. Воспалительный процесс, вызванный введением бактериальных липополисахаридов, напротив, приводил к увеличению продукции NO и продолжительной гипотонии, ингибируемой L-NNA [45], что подтверждает участие NO в этом процессе. Эти данные показывают, что NO опосредует системные гемодинамические эффекты *in vivo*. Эндогенный NO участвует также в регионарных изменениях кровотока [46].

Влияние блокады синтеза NO на АД хорошо изучено. Хроническое ингибирование NO-синтазы конкурентными блокаторами NOS – замещенными аналогами L-аргинина L-NAME или L-NNA, – у крыс приводят к зависимому от времени и дозы повышению АД и достаточно быстро вызывают развитие атеросклеротических поражений сосудов [47, 48]. На той же модели NO-дефицитной гипертонии было показано [49], что введение L-NAME животным в течение более чем 8 нед приводит к развитию у них нефроангиосклероза и повышению активности ренина плазмы. Это еще больше усиливает гипертонию. При ингибировании синтеза NO в течение 16 нед практически все животные погибают. У мышей NO-дефицитная гипертония протекает менее тяжело. Нормализации АД у них способствует активация компенсаторных механизмов, таких как индукция циклооксигеназы-2 [50].

Локальная NO-зависимая регуляция тонуса сосудов осуществляется главным образом путем изменения напряжения сдвига. Усиление тканевого метаболизма приводит к снижению pO_2 , увеличению pCO_2 и снижению pH, что вызывает расслабление прекапиллярных сфинктеров и рост капиллярного кровотока. В вышележащих артериолах и артериях кровотока также возрастает. Это увеличение кровотока сопровождается усилением напряжения сдвига. Помимо NO, увеличение напряжения сдвига приводит также к высвобождению простаглицлина. Механизм потокзависимой вазодилатации обеспечивает адаптацию сердца и скелетных мышц к повышенной потребности в кислороде при физической нагрузке. Постоянная физическая тренировка не только активирует eNOS, но и индуцирует экспрессию ее гена, что делает такую адаптацию более надежной и долговременной [51,52].

Помимо оптимизации доставки крови к тканям, потокзависимый механизм обеспечивает интеграцию центральной и локальной гемодинамики, сопряжение системного АД с локальным кровоснабжением и соответственно сохранение циркуляторного гомеостаза. Поскольку артериолы скелетных мышц вовлечены в регуляцию системного АД, нарушение синтеза и высвобождения эндотелиальных факторов, включая NO, будет увеличивать периферическое сосудистое сопротивление, тем самым способствуя повышению АД. Поэтому потокзависимое расслабление сосудов играет важную роль в регуляции периферического сопротивления и системного АД. Действительно, при одинаковой скорости кровотока напряжение сдвига у крыс со спонтанной гипертонией гораздо меньше, чем у нормотензивных, поэтому потокзависимая вазодилатация, опосредованная высвобождением NO, нарушается. В результате этого равновесие между констрикторными и дилаторными механизмами сдвигается в сторону повышения сосудистого сопротивления и АД [52].

Механизмы дисфункции эндотелия у человека

Большинство исследований функционального состояния эндотелия у человека проводилось на сосудах предплечья и коронарного бассейна по реакции эндотелий-зависимого расслабления на ацетилхолин и брадикинин [53–55]. Эндотелий-зависимое расслабление определяют также путем внутриартериальной инфузии нитропруссид натрия, который служит источником NO. Базальный синтез NO оценивают путем введения предшественника NO L-аргинина или инфузии ингибиторов NOS. После этого вклад базального синтеза

NO можно определить по изменению кровотока и повышению сосудистого сопротивления. При этом применяется окклюзионная плетизмография [56]. В коронарном бассейне используется локальная инфузия ацетилхолина с последующей регистрацией изменений диаметра коронарных сосудов с помощью коронароангиографии или внутрисосудистой ультрасонографии [57].

Впервые снижение эндотелий-зависимого расслабления сосудов предплечья в ответ на ацетилхолин у больных эссенциальной гипертензией обнаружили в 1990 г. J.Panza и соавт. [58]. Исследования с ингибитором NOS и L-аргинином показали, что причиной этого может быть дефект NO-продуцирующей системы эндотелия [54, 55], не связанный с дефицитом L-аргинина [15, 16]. При этом поток-зависимое расслабление сосудов предплечья, опосредованное высвобождением из эндотелия NO и, возможно, гиперполяризующего фактора, у больных с тяжелой эссенциальной гипертензией нарушено. При легкой гипертензии и у лиц с другими факторами риска атеросклероза эта реакция может быть сохранена [59].

Механизмы, лежащие в основе дисфункции эндотелия при гипертензии, могут различаться в зависимости от наличия гиперхолестеринемии. Действительно, у больных с гиперхолестеринемией было обнаружено нарушение активации метаболического пути L-аргинина [54]. Эксперименты *in vitro* показали также, что экзогенный L-аргинин улучшает эндотелий-зависимое расслабление, нарушенное окисленными липопротеидами низкой плотности. Это позволило сделать вывод об инактивации продукции NO из L-аргинина избытком супероксид-радикалов [60]. Кроме того, введение L-аргинина способно ограничить дисфункцию эндотелия в коронарной микроциркуляции больных с гиперхолестеринемией [61]. Существует предположение, что дисфункция эндотелия при гипертензии может быть связана с нарушением сигнального пути фосфатидилинозитол/ Ca^{2+} [62].

Роль NO в ремоделировании сосудов

Генетическая программа клеток сосудов – эндотелиальных, гладкомышечных и фибробластов – позволяет им реагировать на физиологические и патофизиологические стимулы и перестраивать свою архитектуру так, чтобы сосуд отвечал метаболическим запросам снабжаемых кровью тканей. Срочная адаптация диаметра просвета сосуда происходит под действием симпатических нервных стимулов и вазоактивных факторов. Долговременная структурная адаптация, которая, по-видимому, отражает сумму многих краткосрочных вазомоторных процессов и гемодинамических

условий, опосредована так называемым ремоделированием сосудов [63].

При экспериментальной гипертензии у животных и при гипертонической болезни у человека наблюдается повышение периферического сопротивления сосудов, которое частично является следствием нарушения адаптации структуры сосудов к повышенному АД, а частично – избыточной вазоконстрикции. Гистологически это проявляется гипертрофией артериальной стенки, увеличением отношения толщины стенки к просвету сосуда и снижением растяжимости артерии [64]. В настоящее время считается, что эндотелий является сенсором гемодинамических изменений и инициирует реорганизацию клеточных и внеклеточных компонентов сосуда. Процесс ремоделирования требует координированных изменений пролиферации, апоптоза, миграции, организации и взаимодействия матрикс-интегрин во всех клеточных структурах сосуда.

Фармакологические исследования с использованием ингибиторов NOS показали, что NO является важным медиатором ремоделирования артерий, вызванного изменениями потока или давления. Длительное введение крысам ингибитора NOS L-NAME вызывало стойкое повышение АД и ремоделирование микрососудов. Однако одновременное введение гидралазина для устранения прессорного эффекта L-NAME не влияло на ремоделирование коронарных артерий. Это означает, что патологическое ремоделирование не может быть связано только одним повышением АД [65]. Действительно, роль дефицита NO в ремоделировании не ограничивается отсутствием его мощного вазодилаторного действия. Будучи универсальной сигнальной молекулой, NO оказывает большое влияние на многие типы клеток: ингибирует агрегацию тромбоцитов и адгезию лейкоцитов к эндотелию, регулирует синтез и распад внеклеточного матрикса и контролирует экспрессию генов. Кроме того, NO действует как вторичный мессенджер для эффектов многих ростовых факторов, пептидов, факторов свертывания крови и гормонов. Длительная блокада NOS приводит к развитию провоспалительного фенотипа сосудов, для которого характерны усиленная продукция молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 и инфильтрация стенки сосуда воспалительными клетками [66].

Роль дефицита эндотелиального NO в ремоделировании сосудов была подтверждена в исследованиях на нокаутных по eNOS мышах. Эти мыши характеризуются умеренной гипертензией, брадикардией в покое [67], отсутствием прессорного ответа на L-NAME и эндотелий-зависимого рас-

слабления сосудов на ацетилхолин [68]. В ответ на наложение сдавливающей манжеты на бедренную артерию у нокаутных мышей развивается значительно более выраженная гиперплазия гладкомышечных сосудистых клеток с утолщением стенки, чем у животных дикого типа [69]. Кроме того, у нокаутных по eNOS мышей отсутствуют способность к ревазуляризации после ишемии конечности и изменение проницаемости капилляров в ответ на введение фактора роста эндотелия сосудов, что указывает на важную роль NO как посредника в регуляции ангиогенеза [70].

Вазомоторная форма дисфункции эндотелия при хронической болезни почек и атеросклерозе

У больных хронической болезнью почек (ХБП) высока вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний. У этих больных высок процент (40–60%) асимптомного течения атеросклероза [71–74].

Известно, что атеросклеротические бляшки, особенно в эпикардальных коронарных артериях, наиболее часто встречаются у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Клинические исследования показали, что в структуре «коронарной» смертности 30–50% приходится на больных с ХПН, погибающих от острого инфаркта миокарда, но у 30–40% больных с ХПН и ишемической болезнью сердца при коронарной ангиографии не выявляется нарушения проходимости коронарных артерий. Таким образом, очень вероятно, что у пациентов с уремией толерантность к миокардиальной ишемии значительно снижена [75].

На сегодняшний день сформулирована концепция эндотелиальной дисфункции как ключевого звена атерогенеза. Общепринятые факторы риска атеросклероза, такие, как гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, гипергомоцистеинемия считаются причиной формирования дисфункции эндотелия [5].

При атеросклерозе наблюдается снижение синтеза оксида азота в эндотелии, что связано с нарушением экспрессии или транскрипции эндотелиальной NO синтазы (eNOS), в том числе метаболического происхождения, снижением доступности запасов L-аргинина для eNOS, инактивацией NO при повышенном образовании свободных радикалов или их комбинацией [76,77]. Причиной снижения активности NOS могут быть гиперхолестеринемия и повышение уровня окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [78]. Окисленные ЛПНП вносят вклад в прогрессию атеросклероза посредством увеличения повреждения эндотелия при индуцировании образования пе-

нистых клеток и пролиферации гладких мышц [79]. Окисленные ЛПНП и окисленный липопротеин(а) стимулируют апоптоз в культурах эндотелиальных клеток пупочной вены человека и аорты кроликов [80,81].

Сниженная активность NO приводит к парадоксальной вазоконстрикции эпикардальных сосудов в ответ на физиологические стимулы, такие как симпатическая активация, ацетилхолин, а также к снижению вазодилаторной функции коронарных резистивных сосудов [82]. Таким образом, эндотелиальная дисфункция вносит вклад в ишемическую манифестацию атеросклероза коронарных артерий. Усиленная вазоконстрикция и снижение эндотелиальной антитромботической активности могут неблагоприятно модулировать течение острого коронарного синдрома [83].

Снижение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) при атеросклерозе может быть обусловлено дефицитом NO, а также других вазодилаторов, в частности PGI₂, EDHF [84].

Неопровержимые доказательства ухудшения функции эндотелия при атеросклерозе получены у людей и экспериментальных моделях на животных. У субъектов с гиперхолестеринемией, не имеющих клинических проявлений атеросклероза, выявлено снижение ЭЗВД плечевой артерии [85]. У пациентов с семейной гиперхолестеринемией были признаки нарушения ЭЗВД в плечевой артерии и микрососудах кожи, и они не корригировались при быстром снижении уровня сывороточных липидов плазмаферезом [86]. В экспериментальной модели атеросклероза у обезьян выявлено ухудшение ЭЗВД на кольцах сонных артерий [87, 88].

Большой интерес представляет факт, что в послеобеденное время наблюдается транзитное ухудшение поток-опосредованной вазодилатации плечевой артерии соответственно повышению уровня триглицеридов в крови. Этот феномен можно объяснить оксидативной нагрузкой, индуцированной триглицеридами, уменьшающими количество NO. При назначении диеты, обогащенной L-аргинином, молодым здоровым мужчинам зафиксировано частичное уменьшение послеобеденной ДЭ. Эти данные свидетельствуют о важности выбора диеты для профилактики атеросклероза даже у молодых здоровых мужчин [89].

Уровень липидов и липопротеинов сыворотки крови у здоровых женщин в возрасте от 18 до 76 лет положительно коррелировал с ЭЗВД и ЭНВД кожных микрососудов на, соответственно, ацетилхолин и нитропруссид, введенные внутривенно методом ионофореза при регистрации перфузии лазерной доплеровской флоуметрией [90].

Эндотелиальная дисфункция является чувствительным индикатором атеросклеротического процесса, поскольку ухудшение ЭЗВД предшествует прогрессии атеросклероза, а улучшение предшествует регрессии атеросклеротического повреждения [91,92]. В эксперименте показано, что индометацин, ингибитор циклооксигеназы, тормозит прогрессию атеросклероза и улучшает эндотелий-опосредованный ответ сосудов на ацетилхолин *ex vivo* у кроликов, находящихся на холестеринной диете. Положительное действие индометацина при атеросклерозе обусловлено его способностью предотвращать повышение агрегации тромбоцитов, образование тромбоксана A_2 (TxA_2) и 8-изо-PGF₂ и препятствовать снижению эндогенного синтеза NO, несмотря на то, что этот препарат подавляет биосинтез PGI₂ [93].

Активные формы кислорода (АФК) вовлечены в прогрессию атеросклероза [94]. Одним из источников АФК являются нейтрофилы. Самыми сильными оксидантными свойствами среди АФК обладает гипохлорит. Токсическое его действие является причиной альтерации сосудистой стенки [95]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что при атеросклерозе АФК повреждают ДНК клеток сосудистой стенки [96].

Гомоцистеин считают независимым фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и, в том числе, атеросклероза [97–105].

Гипергомоцистеинемия является причиной снижения функциональной активности эндотелия, и в частности, ЭЗВД. При повышенных концентрациях гомоцистеина в крови выявлено снижение реактивности сосудов [103,106–111].

Нормальный уровень гомоцистеина в крови – до 15 мкмоль/л, но у пациентов с гипергомоцистеинемией уровень может достигать 100–500 мкмоль/л [112–114].

А. Tawacoli и соавт. [103] использовали ультразвуковую доплерографию для изучения ЭЗВД и эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД) у пожилых субъектов с гипергомоцистеинемией без атеросклеротического поражения периферических магистральных артерий. Поток-опосредованная ЭЗВД плечевой артерии была значительно снижена у субъектов с гипергомоцистеинемией по сравнению со здоровыми субъектами (3,7±0,6% против 8,1±1,2%; $p=0,04$), тогда как ЭНВД значительно не отличалась (10,1±1,6% против 9,3±1,5%; $p=NS$). Поскольку снижение функции эндотелия является ранним этапом патогенеза и патофизиологии атеросклероза, это исследование разъясняет потенциально важный механизм, посредством которого гомоцистеин может быть фактором, predisposing к поражению сосудов.

D.S. Celermajer и соавт. [115] выявили измененную поток-опосредованную ЭЗВД плечевой артерии у детей с высоким уровнем концентраций сывороточного гомоцистеина, обусловленным редким генетическим заболеванием гомозиготной гомоцистинурией. В этом исследовании, однако, у их родителей, облигатных гетерозигот по дефициту синтатионин β -синтазы, не было выявлено ни эндотелиальной дисфункции, ни увеличения уровня гомоцистеина в крови.

При исследовании клеток и в экспериментах у животных показано, что гомоцистеин снижает в эндотелиальных клетках продукцию NO и PGI₂ [109,116–120].

Пролонгированная экспозиция гомоцистеина снижала активность NO в культуре эндотелиальных клеток [107].

Нормальные эндотелиальные клетки осуществляют детоксикацию гомоцистеина путем высвобождения NO или связанного S-нитрозотиола, который, в свою очередь, приводит к образованию S-нитрозо-гомоцистеина [107]. При экспозиции с гомоцистеином эндотелиальные клетки вначале отвечают повышением продукции S-нитрозотиолов, включая S-нитрозо-гомоцистеин. Кроме того, это повышение S-нитрозо-гомоцистеина сопровождается повышением уровней устойчивых форм NOS₃ мРНК в эндотелиальной клетке. S-нитризация гомоцистеина ослабляет его патогенность посредством сульфидрил-зависимого образования H₂O₂, кроме того, вместе с другими нитрозотиолами, S-нитрозогомоцистеин является мощным вазодилататором и ингибитором агрегации тромбоцитов. Это протективное действие NO, однако в конечном итоге истощается при хроническом воздействии на эндотелиальные клетки повышенных концентраций гомоцистеина. Постоянно подрываемая продукция NO в конечном счете приводит к не встречающему сопротивлению гомоцистеин-опосредованному оксидативному повреждению эндотелия [121].

Сульфидрильные соединения, такие как гомоцистеин, имеют существенное значение в ослаблении продукции эндотелием биологически активного NO посредством реакции образования O²⁻ во время их аутоокисления с NO, что приводит к образованию пероксинитрита (OONO⁻) [122].

А.М. Emsley и соавт. [123] на изолированных кольцах аорты крыс показали, комбинация гомоцистеина и ионов меди ингибируют NO-индуцированную релаксацию и выяснили роль активных форм кислорода (O²⁻ и H₂O₂) в этом процессе. O²⁻ разрушает NO в экстрацеллюлярном пространстве, и, таким образом, уменьшает количество необхо-

димого для релаксации NO [124,125]. Ингибировать этот эффект может супероксиддисмутаза (СОД). Известно, что H_2O_2 , в отличие от O^{2-} , стимулирует продукцию NO, но впоследствии вызывает необратимое повреждение эндотелиальных клеток, приводящее к уменьшению продукции NO. Действие H_2O_2 может быть предотвращено каталазой, но только до повреждения эндотелиоцитов.

Комбинация гомоцистеина и ионов меди значительно ингибирует NO-опосредованную релаксацию на эндотелий-независимый релаксант глицерилтринитрат. Однако в присутствии ионов меди, одних или вместе с гомоцистеином, релаксация на эндотелий-независимый релаксант натрия нитропруссид не ингибировалась, а была значительно или незначительно усиленной. Это явление может отражать способность ионов меди повышать высвобождение NO из натрия нитропруссиды, что может маскировать ингибиторный эффект совместного действия гомоцистеина и ионов меди [126].

У обезьян, получавших диету, индуцирующую умеренную гипергомоцистеинемию, также было выявлено ослабление ЭЗВД в кольцах общей сонной артерии [109].

G.R. Urch и соавт. [116] продемонстрировали, что гомоцистеин не влияет на экспрессию eNOS или транскрипцию ее гена, скорее он снижает активность и устойчивое состояние мРНК глутатионпероксидазы, что приводит к повышению образования АФК.

При электрохимическом определении высвобождения NO из культуры эндотелиальных клеток продемонстрировано, что концентрация гомоцистеина больше 20 мкмоль/л вызывает значительную непрямую супрессию активности eNOS без видимого воздействия на ее экспрессию. Фолаты, сквенджеры супероксидного аниона и пероксинитрита, восстанавливают NO-образующую активность eNOS, подтверждая, что состояние клеточных окислительно-восстановительных систем играет важную роль в подавленной гомоцистеином NO-образующей функции этого фермента [119].

Гомоцистеин, как хорошо известный медиатор окислительного стресса в эндотелиальных клетках, уменьшает количество NO посредством снижения синтеза или повышения разрушения через образование АФК, таких как супероксидный анион и перекись водорода, что, в конечном итоге, является причиной нарушения ЭЗВД [127–134]. Эти данные имеют клиническое подтверждение: витамин E и ацетилцистеин («чистильщики» свободных радикалов) оказывают положительный терапевтический эффект у больных с ХПН [135,136].

Показано, что через окислительный стресс го-

моцистеин приводит к снижению выработки ET-1 в культуре эндотелиальных клеток человека [117,137].

Образующиеся при гипергомоцистеинемии АФК приводят также к активации процесса окисления ЛПНП, которые, в свою очередь, оказывают отрицательное влияние на эндотелий [121,138]. Следствием активации перекисного окисления липидов является снижение экспрессии NO синтазы и прямая деградация NO [139-141].

Острая гипергомоцистеинемия является причиной нарушения дилатации коронарных артерий и приводит к снижению вазодилатирующего действия NO-содержащих препаратов [142]. Сведения о результатах терапии, направленной на коррекцию гипергомоцистеинемии противоречивы. У больных атеросклерозом отмечено уменьшение частоты рестенозов коронарных артерий после ангиопластики и снижение АД после длительной терапии витаминами B_6 , B_{12} и фолиевой кислотой [143,144]. У больных с ХПН и ишемическими инсультами терапия, снижающая уровень гомоцистеина в крови, не предотвращала возникновения кардиоваскулярных событий [145,146]. Улучшения функции эндотелия, в том числе и поток-опосредованной ЭЗВД плечевой артерии, при снижении уровня гомоцистеина в крови у больных ХБП не отмечено [147,148]. Терапия фолиевой кислотой и витамином B_6 на протяжении от 1 года до 2 лет ближайшим родственникам больных атеросклерозом с тромботическим поражением церебральных, коронарных или периферических сосудов в анамнезе, не привела к улучшению сниженной поток-опосредованной ЭЗВД плечевой артерии [144].

Обсуждается еще один механизм, вносящий вклад в ДЭ при гипергомоцистеинемии, – это образование асимметричного диметиларгинина (ADMA), эндогенного конкурентного ингибитора NO синтазы [149]. Эндотелиальные клетки способны синтезировать ADMA и в меньших количествах его биологически неактивный стереоизомер, симметричный DMA (SDMA) [150,151].

Повышенные плазменные уровни ADMA и SDMA, были обнаружены у кроликов с гиперхолестеринемией [152,153]. Увеличение ADMA приводило к снижению активности eNOS в этой экспериментальной модели. Подобные результаты были получены и у пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей и генерализованным атеросклерозом [154], а также у субъектов с гиперхолестеринемией [155].

Диметиларгинины образуются при дегградации метилированных протеинов. Самым значимым источником метилированных групп, использующих-

ся для различных реакций метилирования, является деметилирование метионина в гомоцистеин [156].

R.H. Voger и соавт. [157] выявили, что концентрация в плазме ADMA, повышалась у обезьян с гипергомоцистеинемией и/или гиперхолестеринемией. Повышенные концентрации ADMA отрицательно коррелировали с эндотелий-зависимой релаксацией колец сонной артерии *ex vivo*. Эндотелиальные клетки человека являются источником ADMA, и образование ADMA этими клетками повышается в присутствии высоких концентраций метионина или гомоцистеина. Терапия витаминами группы В приводила к нормализации уровней гомоцистеина, но не снижала уровни ADMA и не восстанавливала нарушенную ЭЗВД у обезьян с гиперхолестеринемией, что подтверждало и ранее полученные данные [158]. ADMA считают значимым предиктором кардиоваскулярных осложнений у больных хронической почечной недостаточностью [159]. Повышенные уровни ADMA у больных ХБП могут модулировать их атерогенный профиль и вмешиваются в прогрессию почечной недостаточности [160,161]. При ХПН у 90% больных выявляется гипергомоцистеинемия [147,162].

У обезьян с гипергомоцистеинемией и атеросклерозом был умеренно снижен ответ на эндотелий-независимый вазодилататор нитропруссид при исследовании сонных артерий [163]. Исходя из этих данных, авторы не могли определить, то ли снижение ответа на нитропруссид вызвано снижением ответа мышечных клеток на оксид азота, то ли посредством инактивации NO, образующегося из нитропруссида. Этот вопрос можно было бы решить посредством использования вазодилататора, который действует не через образование cGMP.

Гипергомоцистеинемия приводит к стимуляции пролиферативной активности гладкомышечных клеток [164-166], увеличенному отложению коллагена в мышечном слое сосудистой стенки [167], уплотнению интимы сосудов [127].

Показано, что гомоцистеин может ухудшать функцию эндотелия через повышенное образование ADMA и АФК, а также через повреждение гладкомышечных клеток сосудистой стенки с последующим развитием гипертрофии.

Ряд экспериментальных исследований последних лет подтверждают гипотезу о ключевой роли нарушения синтеза NO в опосредовании комплексных почечных гемодинамических и негемодинамических нарушений, связанных с прогрессией ХБП. Почка крыс с редукцией почечной массы вырабатывают меньше NO, и образование NO отрицательно коррелирует с маркерами повреждения почек. При этом

эндотелиальная дисфункция и гипертензия развиваются в ранние сроки, когда систолическое давление повышается незначительно, потребление натрия нормально, и характеризуется снижением образования NO, частично компенсируемым повышением продукции PGI₂ [168,169].

При уменьшении продукции NO увеличивается количество АФК, что приводит к ухудшению функциональной активности эндотелия и ускорению развития атеросклероза при ХБП [170].

Провоспалительные цитокины играют также значимую роль в генезе дисфункции эндотелия у больных ХБП [7]. Выявлены значимые корреляции воспаления как с повышенным оксидативным стрессом, так и с эндотелиальной дисфункцией у больных в конечной стадии ХБП [171].

А.П.Ребров, Н.Ю.Зелепукина [172] исследовали вазорегулирующую функцию эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) в пробах с реактивной гиперемией. У больных ХГН с нефротическим синдромом без признаков ХПН выявлено снижение поток-зависимой вазодилатации. При других же формах ХГН нарушение вазомоторной функции эндотелия начинает формироваться на стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) и усугубляется по мере прогрессирования недостаточности почек. У больных с нефротическим синдромом, сопровождающимся измененным метаболизмом липидов, выявлена сниженная поток-опосредованная эндотелий-зависимая дилатация плечевой артерии, при сохранной эндотелий-независимой дилатации той же артерии [173]. Терапия статинами у этих больных уменьшала степень выраженности дислипидемии и приводила к увеличению показателей поток-опосредованной вазодилатации. Авторы полагают, что положительный эффект статинов на функцию эндотелия связан лишь отчасти с гиполлипидемическим действием этих препаратов [174]. У больных после трансплантации почек M. Hausberg и соавт. [175] выявили улучшение нарушенной до операции ЭЗВД плечевой артерии под влиянием терапии статинами, A. Asberg и соавт. [176] – нет, но в ранний посттрансплантационный период.

Имеются единичные данные об измененной реактивности макрососудов, удаленных от почки, и микрососудов кожи. При асимптомной протеинурии было выявлено снижение поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии и вазодилаторной реакции на ацетилхолин, введенный в кожу ионофорезом. Умеренно увеличенный С-реактивный белок коррелировал с эндотелиальной дисфункцией микрососудов кожи [177].

Эндогенные ингибиторы NO синтазы накапливаются в терминальной стадии ХПН и могут быть эвакуированы посредством гемодиализа. In vivo ответы дорсальных вен кисти, предварительно спазмированных норадреналином, на локально введенные действующие дозы ацетилхолина и глицерилтринитрата были исследованы у пациентов с ХПН. ЭЗВД и ЭНВД оценивали до и после диализа. Исследования до диализа повторяли с ко-инфузией либо L-аргинина, либо его неактивного изомера D-аргинина. Венодилатация в ответ на ацетилхолин была сниженной до диализа и коррегировалась диализом, тогда как венодилатация на глицерилтринитрат была одинаковой до и после диализа. Венодилатация в ответ на ацетилхолин до диализа восстанавливалась ко-инфузией L-, но не D-аргинина. Таким образом, у пациентов с ХПН, подвергшихся лечению гемодиализом, имела место сниженная ацетилхолин-опосредованная венодилатация, обусловленная накоплением функционально важных ингибиторов NO синтазы, элиминированных при гемодиализе [178].

При ХПН снижение постишемической реактивной гиперемии плечевой артерии коррелирует со смертностью от разных причин (кардиоваскулярных и других), независимо от наличия органических поражений, таких как гипертрофия левого желудочка или атеросклероз [179].

Эндотелиальная дисфункция может быть фактором, влияющим на ремоделирование сердца и артерий в конечной стадии ХБП. Диаметр, эластичность и толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, а также масса левого желудочка обратно пропорционально связаны с эндотелий-зависимой реактивной гиперемией в предплечье. Сниженный гиперемический ответ из-за более короткого течения гиперемии коррелировал с уровнем сыровоточных маркеров эндотелиальной активации (ингибитором активации плазминогена I типа и фактором Виллебранда) [180].

У пациентов с поликистозом почек, наследуе-

мым аутосомно-доминантно, выявлено нарушение выработки NO из-за уменьшения образования конститутивной NOS, что является фактором, predisposing к артериальной гипертензии. Гипертензия, в свою очередь, усугубляет нарушения функции эндотелия и резко ухудшает эндотелий-зависимую вазодилатацию у этих больных [181]. Кроме того, у больных с поликистозом почек изменена регуляция продукции ET-1, что способствует формированию вазоспазма, и тем самым вносит вклад в снижение почечной функции [182].

После трансплантации почек у больных обнаружены снижение поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии и редукция ее эластичности. Нарушений эндотелий-независимой вазодилатации в пробе с пероральным нитроглицерином (Ng) у этих пациентов выявлено не было [175]. У больных после трансплантации почек эндотелиальную дисфункцию усугубляет курс иммуносупрессивной терапии. Эта проблема более значима для пациентов, получающих циклоспорин А, прием которого predisposes к более частым сердечно-сосудистым осложнениям [183].

Таким образом, причинами эндотелиальной дисфункции у больных ХБП являются: накопление уремических токсинов, оксидативный стресс, дислипидемия с цитотоксическими липопротеидами, конкурирующая ингибция eNOS повышенной продукцией асимметричного диметиларгинина, гипертензия [184].

Вазодилататорные реакции сосудов кожи у больных хронической болезнью почек

В заключение на примере результатов собственных исследований приведем некоторые данные о вазодилататорных реакциях сосудов кожи у пациентов с ХБП. Были обследованы больные ХБП I–IV стадий без клинических проявлений атеросклероза.

Фоновая объемная скорость кровотока у больных ХБП составила $0,00142 \pm 0,00003$ мл/с/см³ (Qas), достоверно не отличаясь от Qas у здоровых

Таблица 2

Динамика объемной скорости кровотока в коже (в процентах к исходной) в пробе с ацетилхолином у здоровых и больных ХБП

Время измерения Qas	Здоровые n=40		ХБП n=60		p по сравнению со здоровыми
	Qas %, $\bar{X} \pm m$	p по сравнению с фоном	Qas %, $\bar{X} \pm m$	p по сравнению с фоном	
Фон	100		100		
1-я минута	148,2±1,4	p<0,05	119,2±3,5	p<0,05	p<0,05
2-я минута	150,6±1,5	p<0,05	135,4±3,6	p<0,05	p<0,05
3-я минута	133,4±1,1	p<0,05	128,8±2,9	p<0,05	p>0,05
4-я минута	125,4±1,2	p<0,05	114,4±2,4	p<0,05	p<0,05
5-я минута	119,0±1,0	p<0,05	104,4±1,6	p>0,05	p<0,05
6-я минута	100,6±1,1	p>0,05	100,2±1,4	p>0,05	p>0,05
7-я минута	99,6±0,7	p>0,05	98,8±1,1	p>0,05	p>0,05

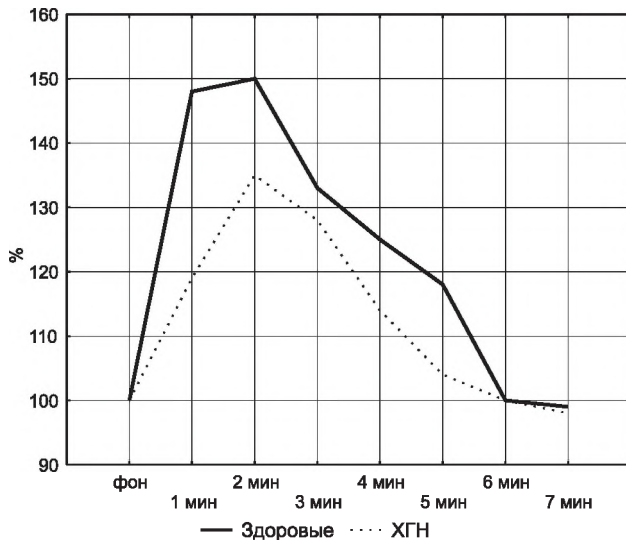


Рис. 1. Динамика объемной скорости кровотока в коже (в процентах к исходной) в пробе с ацетилхолином у здоровых лиц и больных хронической болезнью почек.

лиц ($p > 0,1$). У всех больных ХБП исследована реактивность сосудов кожи в пробах с вазоактивными веществами: ацетилхолином и нитроглицерином.

После электрофоретического внутрикожного введения ацетилхолина больным ХБП на первой минуте наблюдали прирост объемной скорости кровотока в коже до $119,2 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с фоном), но он был менее выраженным, чем у здоровых ($p < 0,05$) (см. табл. 2). Максимальные значения Q_{as} были достигнуты на второй минуте — $125,2 \pm 3,3\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с фоном), но амплитуда ответа была достоверно меньше, чем у здоровых. Далее Q_{as} постепенно снижалась, но быстрее, чем у здоровых ($p < 0,05$), поскольку значения объемной скорости кровотока в коже были достигнуты минутой раньше: на пятой минуте Q_{as} составляла $104,4 \pm 1,6\%$ от фона ($p > 0,05$) и на шестой и пятой минуте практически не изменялась (рис. 1).

Таким образом, у больных ХБП нарушены механизмы эндотелий-зависимой вазодилатации в отдаленных от почек сосудах кожи, что проявилось

замедленным началом реакции, снижением амплитуды ответа, более быстрым достижением исходных значений.

Средний возраст больных ХБП составил $46,5 \pm 2,0$ года. С учетом различия ответной реакции на нитроглицерин у молодых и пожилых и с целью корректности сравнения мы объединили эти две возрастные группы. Средний возраст всех здоровых, которым была проведена нитроглицериновая проба, составил $40,3 \pm 2,3$ лет. Результаты вазодилататорного ответа на нитроглицерин у больных ХБП сравнивали с ответом этой объединенной группы здоровых.

У больных ХБП ответ на нитроглицерин, введенный в кожу тыла кисти методом электрофореза, значительно отличался от такового у здоровых людей. Во-первых, объемная скорость кровотока в коже увеличилась уже на первой минуте до $118,6 \pm 3,1\%$ ($p < 0,05$), в то время как у здоровых в этой точке регистрации не было увеличения объемной скорости кровотока, что можно считать латентным периодом (табл. 3). Во-вторых, максимальное увеличение Q_{as} у больных приходилось на вторую-третью минуты — до $125,2 \pm 3,3\%$ и $123,1 \pm 2,9\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с фоном), а у здоровых на третью-четвертую минуты — до $146,7 \pm 1,9\%$ и $148,2 \pm 2,6\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с фоном). Это максимальное увеличение Q_{as} (амплитуда реакции), и она была достоверно выше у здоровых ($p < 0,05$). И, в-третьих, возвращение Q_{as} к значениям, достоверно не отличающихся от фоновых, достигалось на пятой минуте, а у здоровых только на седьмой (рис. 2), то есть реакция на нитроглицерин у больных ХБП была короче.

Таким образом, не вызывает сомнения наличие у больных ХБП эндотелий-независимой вазодилатации в сосудах микроциркуляторного русла кожи, расположенных дистантно от почек, что свидетельствует о системном нарушении вазодилататорных реакций.

Таблица 3

Динамика объемной скорости кровотока в коже (в процентах к исходной) в пробе с нитроглицерином у здоровых и больных ХБП

Время измерения Q_{as}	Здоровые $n=40$		ХБП $n=60$		р по сравнению со здоровыми
	$Q_{as} \%$, $\bar{X} \pm m$	р по сравнению с фоном	$Q_{as} \%$, $\bar{X} \pm m$	р по сравнению с фоном	
Фон	100		100		
1-я минута	$103,9 \pm 0,9$	$p > 0,05$	$118,6 \pm 3,1$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
2-я минута	$121,7 \pm 2,1$	$p < 0,05$	$125,2 \pm 3,3$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
3-я минута	$146,7 \pm 1,9$	$p < 0,05$	$123,1 \pm 2,9$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
4-я минута	$148,2 \pm 2,6$	$p < 0,05$	$114,3 \pm 2,3$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
5-я минута	$129,8 \pm 1,6$	$p < 0,05$	$104,4 \pm 1,6$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
6-я минута	$109,6 \pm 1,4$	$p < 0,05$	$103,6 \pm 1,4$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
7-я минута	$100,0 \pm 1,0$	$p > 0,05$	$101,4 \pm 0,8$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

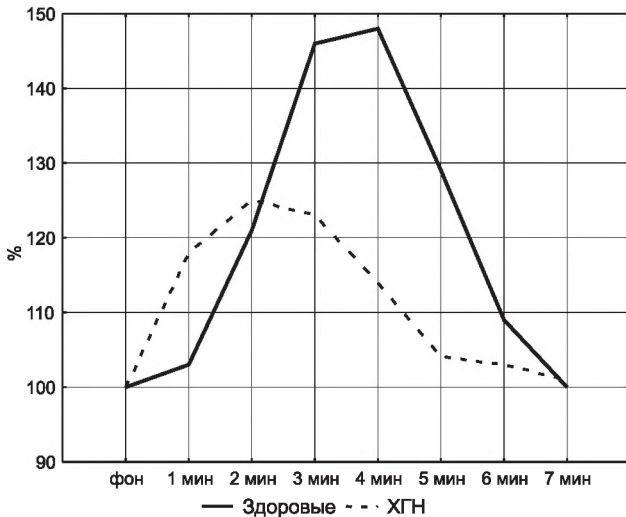


Рис. 2. Динамика объемной скорости кровотока в коже (в процентах к исходной) в пробе с нитроглицерином у здоровых лиц и больных ХБП.

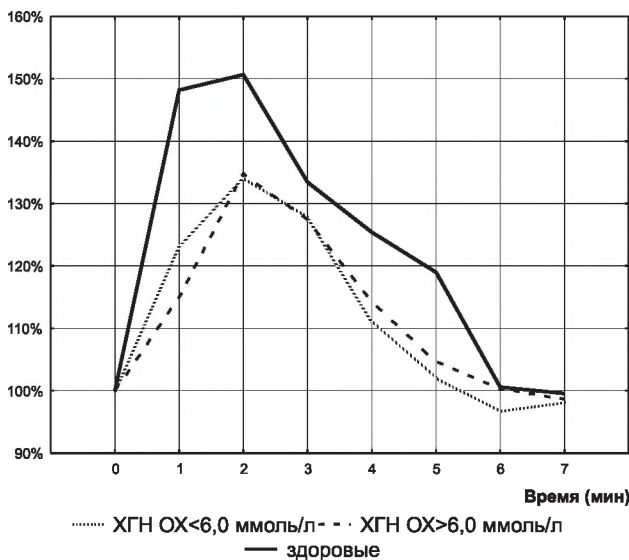


Рис. 3. Динамика объемной скорости кровотока в коже (в процентах к исходной) в пробе с ацетилхолином у здоровых лиц и больных ХБП.

Вазодилататорные реакции сосудов кожи у больных ХБП с нормальным и повышенным уровнем атерогенных липидов

Реакция на ацетилхолин в группах больных с

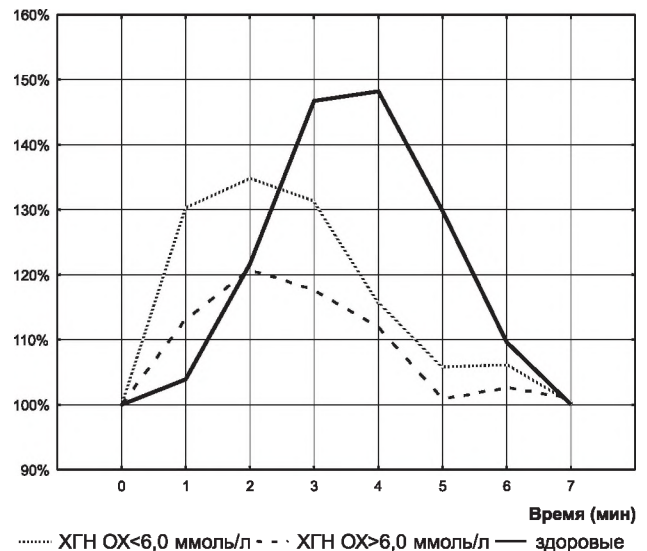


Рис. 4. Динамика объемной скорости кровотока в коже (в процентах к исходной) в пробе с нитроглицерином у здоровых лиц и больных ХБП с нормальным и повышенным уровнем общего холестерина в крови.

ХБП с нормальным и повышенным уровнем холестерина в крови не имела достоверных отличий по всем точкам регистрации объемной скорости кровотока в коже (рис. 3).

Не было выявлено связи вазодилататорной реакции сосудов кожи на ацетилхолин ни с уровнем общего холестерина, ни с ЛПНП, ни ЛПОНП, ни с ЛПВП, ни с триглицеридами, ни с коэффициентом атерогенности.

При исследовании вазодилататорной реакции сосудов кожи в пробе с нитроглицерином у больных ХБП с нормальным и повышенным уровнем холестерина в крови выявлены различия (табл. 4).

При одинаковом профиле реакции прирост Qas у больных с повышенным уровнем холестерина был менее значителен на первой минуте: 113,3±3,0% (p<0,05 по сравнению с фоном) против 130,0±2,1% (p<0,05 по сравнению с фоном). Разница прироста Qas между группами на первой минуте достоверна (p<0,05). Максимум реакции у больных обеих групп приходился на вторую минуту: при Хс<6

Таблица 4

Динамика объемной скорости кровотока в коже (в процентах к исходной) в пробе с нитроглицерином у больных ХБП с нормальным и повышенным уровнем общего холестерина в крови

Время измерения Qas	ОХ<6 ммоль/л n=18		ОХ>6 ммоль/л n=42		p ОХ <6 ммоль/л – ОХ>6 ммоль/л
	Qas %, X±m	p по сравнению с фоном	Qas %, X±m	p по сравнению с фоном	
Фон	100		100		
1-я минута	130,0±2,1	p<0,05	113,3±3,0	p<0,05	p<0,05
2-я минута	134,2±2,8	p<0,05	120,3±3,0	p<0,05	p<0,05
3-я минута	131,9±1,5	p<0,05	118,2±3,0	p<0,05	p<0,05
4-я минута	117,8±2,14	p<0,05	112,2±2,4	p<0,05	p<0,05
5-я минута	107,2±1,4	p>0,05	102,7±1,7	p>0,05	p>0,05
6-я минута	107,6±1,8	p>0,05	102,9±1,7	p>0,05	p>0,05
7-я минута	100,0±1,0	p>0,05	102,0±0,9	p>0,05	p>0,05

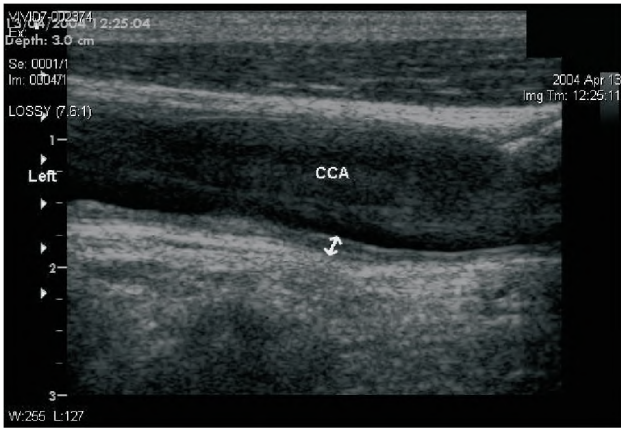


Рис. 5. Увеличенный комплекс интима-медиа в общей сонной артерии при дуплексном сканировании: расстояние между tunica intima и tunica adventicia (указано стрелкой).

ммоль/л $134,2 \pm 2,8\%$ и при $Xc > 6$ ммоль/л $120,3 \pm 3,0\%$ (рис. 4). Выявлена достоверность различия по амплитуде реакции между группами ($p < 0,05$). Есть достоверность различия и по темпу снижения вазодилаторного ответа на третьей минуте ($p < 0,05$). Таким образом, у больных с повышенным уровнем холестерина эндотелий-независимая вазодилатация нарушена в большей степени, чем у больных с нормальным уровнем общего холестерина крови.

Методом непараметрического корреляционного анализа подтверждено наличие связи ЭНВД сосудов кожи на нитроглицерин и рядом показателей липидограммы. Отрицательная корреляция выявлена с уровнями общего холестерина, ЛПНП-хол, ЛПОНП-хол, триглицеридов и коэффициентом атерогенности ($p < 0,05$), положительная – с уровнем ЛПВП-хол ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных ХБП липопротеиды участвуют в нарушениях эндотелий-независимых механизмов вазодилатации и не влияют на эндотелий-зависимые механизмы.

Вазодилаторные реакции сосудов кожи у больных ХБП с неизменной и увеличен-

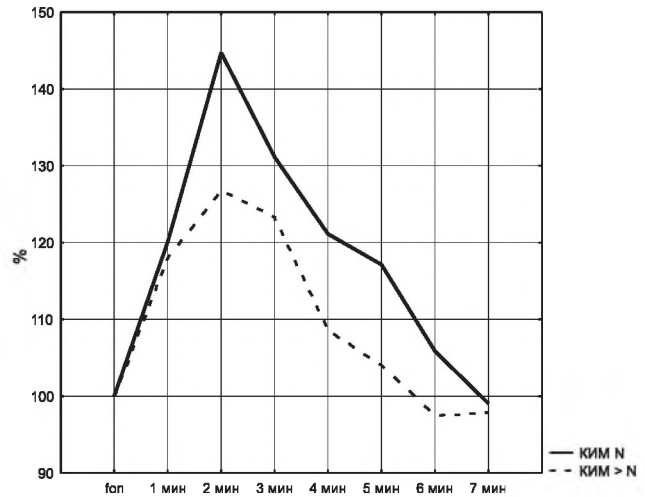


Рис. 6. Динамика объемной скорости кровотока в коже (в процентах к исходной) в пробе с ацетилхолином у здоровых лиц и больных ХБП с неизменным и увеличенным комплексом интима-медиа в сонных артериях.

ной толщиной комплекса интима-медиа сонной артерии

Критерием риска развития сердечно-сосудистых заболеваний считается увеличение комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий. Утолщение КИМ рассматривают как признак раннего проявления атеросклеротического поражения сосудов (рис. 5). Методом дуплексного сканирования у 60 больных ХБП определяли толщину КИМ. У 30 больных толщина КИМ была нормальной ($0,66 \pm 0,03$ мм), у 30 – увеличенной ($1,02 \pm 0,21$ мм). Эти значения достоверно отличались ($p < 0,05$).

У больных ХБП с нормальной и увеличенной толщиной КИМ имело место нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации кожных сосудов (табл. 5).

Начальная фаза ответа на введенный внутрисосудно ацетилхолин у больных обеих обсуждаемых групп не отличалась ($p > 0,05$) (рис. 6). Время достижения максимальных значений объемной скорости кровотока в коже совпадало – это вторая минута, но амплитуда ответа у больных с увеличен-

Таблица 5

Динамика объемной скорости кровотока в коже (в процентах к исходной) в пробе с ацетилхолином у больных ХБП с неизменным и увеличенным комплексом интима-медиа в сонных артериях

Время измерения Qas	КИМ не увеличен n=30		КИМ увеличен n=30		p КИМ не увеличен – КИМ увеличен
	Qas %, $\bar{X} \pm m$	p по сравнению с фоном	Qas %, $\bar{X} \pm m$	p по сравнению с фоном	
Фон	100		100		
1-я минута	$120,0 \pm 2,0$	$p < 0,05$	$117,9 \pm 2,9$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
2-я минута	$144,7 \pm 2,8$	$p < 0,05$	$126,8 \pm 3,1$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
3-я минута	$131,1 \pm 2,2$	$p < 0,05$	$123,3 \pm 2,4$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
4-я минута	$121,1 \pm 1,3$	$p < 0,05$	$108,5 \pm 2,3$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
5-я минута	$117,1 \pm 1,2$	$p < 0,05$	$104,0 \pm 1,7$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
6-я минута	$105,8 \pm 1,1$	$p > 0,05$	$97,1 \pm 1,2$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
7-я минута	$99,0 \pm 0,8$	$p > 0,05$	$97,8 \pm 1,1$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

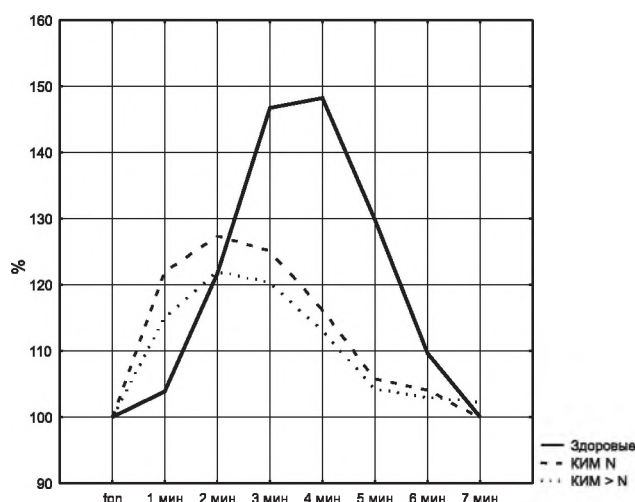


Рис. 7. Динамика объемной скорости кровотока в коже (в процентах к исходной) в пробе с нитроглицерином у здоровых лиц и больных ХБП с неизменным и увеличенным комплексом интима-медиа в сонных артериях.

ным КИМ был достоверно ниже: $126,8 \pm 3,1\%$ против $144,7 \pm 2,8\%$ ($p < 0,05$). Возвращение Q_{as} к значениям, не отличающимся от фоновых, у больных с увеличенным КИМ произошло минутой раньше, чем в случае неизменного КИМ: на пятой минуте. Объемная скорость кровотока на пятой минуте регистрации достоверно отличалась в обсуждаемых группах больных: $104,0 \pm 1,7\%$ против $117,1 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$). То есть у больных с утолщением КИМ реакция была меньшей по амплитуде и более короткой по времени.

Таким образом, у больных с инструментальными признаками атеросклеротического поражения сонных артерий имели место более выраженные нарушения механизмов эндотелий-зависимой вазодилатации в микрососудах кожи, для которых не характерны атеросклеротические морфологические изменения сосудистой стенки. Полученные данные свидетельствуют о наличии системных функциональных изменений эндотелия. Наравне с увеличенной толщиной комплекса интима-медиа в сонных артериях нарушенную эндотелий-зависимую дилатацию сосудов кожи можно считать предиктором развития атеросклероза.

При сравнении ответной реакции сосудов кожи на нитроглицерин ни по скорости возникновения ее, ни по амплитуде, ни по времени возвращения к исходным значениям достоверной разницы у больных ХБП с неизменным и увеличенным КИМ не получено ($p > 0,05$ по всем точкам регистрации Q_{as}) (рис. 7).

Таким образом, у больных с ХБП выявлены признаки нарушения микроциркуляции в сосудах кожи. Учитывая универсальность механизмов регуляции тонуса капилляров, можно предположить, что аналогичные изменения в регуляции тонуса

имеются и в других сосудистых бассейнах, в том числе внутриорганных. Данный факт особенно интересен, так как в группе обследуемых не отмечалось клинических признаков сердечно-сосудистой патологии. Если наши рассуждения справедливы, то недостаточная вазодилатация в микрососудах кожи, выявляемая при помощи фармакологических проб с вазоактивными веществами, может свидетельствовать о том, что сосудистые нарушения у больных ХБП возникают задолго до появления клинической симптоматики сердечно-сосудистых расстройств. Это требует особого внимания к обследованию сердечно-сосудистой системы у больных с дисфункцией почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring – the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. *Brit Heart Journ* 1985; 53: 363-373
- Fuster V, Lewis A. Mechanisms leading to myocardial infarction: Insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-2146
- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671
- Петрищев НН. Современные аспекты эндотелиопротекции в клинической практике. Ангиопротекция в практике терапевта: Материалы III Конгресса терапевтов Санкт-Петербурга и Северо-Западного Федерального округа России. СПб., 2004; 3-6
- Петрищев НН, Власов ТД. Физиология и патофизиология эндотелия. В: Петрищев НН, ред. *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция*. Изд-во СПбГМУ, СПб., 2003; 4-38
- Britten MB, Zeiher AM, Schachinger V. Clinical importance of coronary endothelial vasodilator dysfunction and therapeutic options. *J Intern Med* 1999; 245(4): 315-321
- Шишкин АН, Кирилюк ДВ. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек. *Нефрология* 2005; 9(2): 16-22
- Noguera A, Busquets X, Sauleda J et al. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic pulmonary disease. *Am J Crit Care Med* 1998; 158(5): 1664-1668
- Гомазков ОА. Пептиды в кардиологии. Биохимия. Физиология. Патология. Информация. Анализ. Материк Альфа, М., 2000; 143
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Кочемасова ТВ и др. Дисфункция эндотелия в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета. *Рос физиол журн им И.М. Сеченова* 2001; 87(8): 1073-1084
- Shirahase H, Fujiwara M, Usui H, Kurahashi K. A possible role of thromboxane A2 in endothelium in maintaining resting tone and producing contractile response to acetylcholine and arachidonic acid in canine cerebral artery. *Blood Vessels* 1987; 24: 117-119
- Kato T, Iwama Y, Okumura K et al. Prostaglandin H2 may be the endothelium-derived contracting factor released by acetylcholine in the aorta of the rat. *Hypertension* 1990; 15: 475-482
- Marie I, Beny JL. Endothelial dysfunction in murine model of systemic sclerosis. *J Invest Dermatol* 2002; 119(6): 1379-1385
- Cannon RO. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. *Clin Chem* 1998; 44: 1809-1819
- Forstermann U, Bossel JP, Kleinert H. Expressional control of the constitutive isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). *FASEB J* 1998; 12: 773-790

16. Li H., Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J Pathol* 2000; 90: 244-254
17. Sessa WC. The nitric oxide synthase family of proteins. *J Vasc Res* 1994; 31: 131-143
18. Манухина ЕБ, Смирин БВ, Малышев ИЮ и др. Депонирование оксида азота в сердечно-сосудистой системе. *Известия РАН. Серия биологическая* 2002; 3
19. Onda T, Mashiko S, Hamano M et al. Enhancement of endothelium-dependent relaxation in the aorta from stroke-prone spontaneously hypertensive rats at developmental stages of hypertension. *Clin Exp Pharm Physiol* 1994; 21: 857-863
20. Liischer TF. The endothelium in hypertension: bystander, target or mediator? *J Hypertens* 1994; 12 [suppl 10]: S105-S116
21. Wever RMF, Liischer TF, Consentino F et al. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 1998; 97: 108-112
22. Muijsers RBR, Folkets G, Henricks PAJ et al. Peroxynitrite: a two-faced metabolite of nitric oxide. *Life Sci* 1997; 60: 1833-1845
23. Ванин АФ, Манухина ЕБ, Лапшин АВ, Меерсон ФЗ. Усиление синтеза оксида азота в стенке аорты при экспериментальном инфаркте миокарда. *Бюл экспер биол* 1993; 116(8): 142-144
24. Манухина ЕБ, Покидышев ДА, Маленюк ЕБ и др. Защитный эффект окиси азота при тепловом шоке. *Известия РАН. Серия биологическая* 1997; 1: 54-58
25. Стокле Ж-К, Мюлле Б, Андрианцитохайна Р, Клещев А. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов. *Биохимия* 1998; 63 (7): 976-983
26. Star RA. Nitric oxide: Southwestern Internal Medicine Conference. *Am J Med Soc* 1993; 306: 348-355
27. Koch MA, Hasser EM, Schadt JC. Influence of nitric oxide on the hemodynamic response to hemorrhage in conscious rabbits. *Am J Physiol* 1995; 37: R171-R182
28. Mitsuhashi H, Takeuchi H, Saitoh J et al. An inhibitor of nitric oxide synthase, N(omega)-nitro-L-arginine-methyl ester, attenuates hypotension but does not improve cardiac depression in anaphylaxis in dogs. *Shock* 1995; 3: 447-453
29. Arnal J-F, Dinh-Xuan A-T, Pueyo M et al. Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology. *Cell Mol Life* 1999; 55: 1078-1087
30. Abrahamsson T, Brandt U, Marklund SL et al. Vascular bound recombinant extracellular superoxide dismutase type C protect against the detrimental effects of superoxide radicals on endothelium-dependent arterial relaxation. *Circulat Res* 1992; 70: 264-271
31. Pagano PJ, Tornheim K, Cohen RA. Superoxide anion production by the rabbit thoracic aorta: Effect of endothelium-derived nitric oxide. *Am J Physiol* 1993; 265: H707-H712
32. Cohen RA. The role of nitric oxide and other endothelium-derived vasoactive substances in vascular disease. *Progr Cardio-Vasc Dis* 1995; 38: 105-128
33. Feliciano L, Henning RJ. Coronary artery blood flow: physiologic and pathophysiologic regulation. *Clin Cardiol* 1999; 22: 775-786
34. Galle J, Bauersachs J, Bassenge E, Busse R. Arterial size determines the enhancement of contractile responses after suppression of endothelium-derived relaxing factor formation. *Pflugers Arch* 1993; 422: 564-569
35. Lozano G, Pagliaro P, Gatullo D, Marsh NA. Control of coronary blood flow by endothelial release of nitric oxide. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 783-789
36. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995; 323: 356-363
37. Schwarz P, Diem R, Dun NJ, Forstermann U. Endogenous and exogenous nitric oxide inhibits norepinephrine release from rat heart sympathetic nerves. *Circulat Res* 1995; 77: 841-848
38. Hare J, Colluci WS. Role of nitric oxide in the regulation of myocardial function. *Progr Cardiovasc Res* 1995; 28: 155-166
39. Lewis MJ, Shah AM. Endothelial modulation of myocardial contraction. *Endothelium* 1994; 1: 237-243
40. Welch G, Loscalzo J. Nitric oxide and cardiovascular system. *J Cardiovasc Surg* 1994; 9: 361-371
41. Jeremy JY, Rowe D, Emsley AM, Newby AC. Nitric oxide and the proliferation of vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 580-594
42. Han X, Shimoni Y, Giles WR. An obligatory role for nitric oxide in autonomic control of mammalian heart rate. *J Physiol* 1994; 476: 309-314
43. Minami N, Imai Y, Nishiyama H, Abe K. Role of nitric oxide in the development of vascular α 1-adrenoreceptor desensitization and pressure diuresis in conscious rats. *Hypertension* 1997; 29: 969-975
44. Tolins IP, Raji R. Role of endothelium-derived relaxing factor in hemodynamic response to acetylcholine in vivo. In: *Nitric oxide from L-arginin: a bio regulatory system*. Royal Society, London, 1989; 13
45. Thiemeerman C, Vane J. Inhibition of nitric oxide synthesis reduces the hypotension induced by bacterial lipopolysaccharides in the rat in vivo. *Eur J Pharmacol* 1990; 182: 591-595
46. Gardiner SM, Compton AM, Bennett T et al. Control of regional blood flow by endothelium-derived nitric oxide. *Hypertension* 1990; 15: 486-492
47. Zatz R, Baylis C. Chronic nitric oxide inhibition model six years on. *Hypertension* 1998; 32: 958-964
48. Gerova M. Nitric oxide compromised hypertension: facts and enigmas. *Physiol Res* 2000; 49: 27-35
49. Baylis C, Mitruka B, Deng A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produced systemic hypertension and glomerular damage. *J Clin Invest* 1992; 90: 278-281
50. Chatziantoniou C, Boffa J, Ardaillou R, Dussaule J. Nitric oxide inhibition and early activation of type I collagen gene in renal resistance vessels and glomeruli in transgenic mice. *J Clin Invest* 1998; 101: 2780-2789
51. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N et al. Chronic exercise in dog increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circulat Res* 1994; 74: 349-353
52. Koller A, Kaley G. Shear stress dependent regulation of vascular resistance in health and disease: role of endothelium. *Endothelium* 1996; 4: 247-272
53. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-1115
54. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87: 1468-1474
55. Antony I, Lerebours G, Nitemberg A. Loss of flow-dependent coronary artery dilatation in patients with hypertension. *Circulation* 1995; 91: 1624-1628
56. Lind L, Sarabi M, Millgard J. Methodological aspects of the evaluation of endothelium-dependent vasodilatation in the human forearm. *Clin Physiol* 1998; 18: 81-87
57. Egashira K, Suzuki S, Hirooka Y et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation of large epicardial and resistance coronary arteries in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 201-206
58. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-27
59. Anderson WD, Klein JL, Manoukian SV. Coronary flow mediated dilation is preserved in hypertensive patients. *J Am Coc Cardiol* 1994; 23: 107A
60. Minor RI, Myers PR, Guerra R Jr et al. Diet-induced atherosclerosis increases the release of nitrogen oxides from rabbit aorta. *J Clin Invest* 1990; 86: 2109-2116
61. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine. *Lancet* 1991; 338: 1546-1550
62. Cardillo C, Kilcoyne CM, Quyyumi AA et al. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 851-856

63. Rudic RD, Sessa WC. Nitric oxide in endothelial dysfunction and vascular remodeling: Clinical correlates and experimental links. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 673-677
64. Birnbaum Y, Fishbein MC, Luo H et al. Regional remodeling of atherosclerotic arteries: a major determinant of clinical manifestations of disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1149-1164
65. Nimaguchi K, Egashira K, Takemoto M et al. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis causes coronary microvascular remodeling in rats. *Hypertension* 1995; 26: 957-962
66. Luvara G, Pueyo M, Philippe M et al. Chronic blockade of NO synthase activity induces a proinflammatory phenotype in the arterial wall: prevention by angiotensin II antagonism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1408-1416
67. Godecke A, Decking UK, Ding Z et al. Coronary hemodynamics in endothelial NO synthase knockout mice. *Circulat Res* 1998; 82: 186-194
68. Huang PL, Huang Z, Mashimo H et al. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature* 1995; 377: 239-242
69. Moroi M, Zhang L, Yasuda T et al. Interaction of genetic deficiency of endothelial nitric oxide, gender, and pregnancy in vascular response to injury in mice. *J Clin Invest* 1998; 101: 1225-1232
70. Papapetropoulos A, Garcia-Cardena G, Madri JA, Sessa WC. Nitric oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. *J Clin Invest* 1997; 100: 3131-3139
71. Meeus F, Kourilsky O, Guerin AP et al. Pathophysiology of cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58 [suppl 76]: 140-146
72. Morris STW, McMurray JJV, Spiers A, Jardine AG. Impaired endothelial function in isolated human uremic resistance arteries. *Kidney Int* 2001; 60(3): 1077-1081
73. Bennet-Richards KJ, Kattenhorn M, Donald AE et al. Oral L-arginine does not improve endothelial dysfunction in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2002; 62(4): 1372-1377
74. Yao Q, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation as a cause of malnutrition, atherosclerotic cardiovascular disease, and poor outcome in hemodialysis patients. *Hemodialysis Int* 2004; 8(2): 118-123
75. Tyralla K, Amann K. Morphology of the heart and arteries in renal failure. *Kidney Int* 2003; 63 [suppl] 84: 80-85
76. Kazuhiro S. Expression and regulation of endothelial nitric oxide synthase. *TCM* 1997; 7(1): 28-37
77. Robert MF, Rabelink TJ. Atherosclerosis and two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 1998; 97: 108-112
78. Шебеко ВИ, Родионов ЮЯ. Дисфункция эндотелия при гиперхолестеринемии и атеросклерозе. *Мед Новости* 1997; (11): 12-17
79. Holvoet P. Endothelial dysfunction, oxidation of low-density lipoprotein and cardiovascular disease. *Ther Apheresis and Dialysis* 1999; 3(4): 287-292
80. Galle J, Schneider R, Heinloth A et al. Lp(a) and LDL induce apoptosis in human endothelial cells and in rabbit aorta: role of oxidative stress. *Kidney Int* 1999; 55(4): 1450-1456
81. Heermeir K, Schneider R, Heinloth A et al. Oxidative stress mediates apoptosis induced by oxidized low-density lipoprotein and oxidized lipoprotein(a). *Kidney Int* 1999; 56(4): 1310-1315
82. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-1051
83. Britten MB, Zeiher AM, Schachinger V. Clinical importance of coronary endothelial vasodilator dysfunction and therapeutic options. *J Intern Med* 1999; 245(4): 315-321
84. Noon JP, Walker BR, Hand MF, Webb HD. Studies with iontophoretic administration of drugs to human dermal vessels in vivo: cholinergic vasodilatation is mediated by dilator prostanoids rather than nitric oxide. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45 (6): 545-551
85. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn MP et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86: 228-234
86. Lu Q, Eriksson M, Jogestrand T et al. Micro- and macrocirculatory effects of apheresis in patients with familial hyperlipidemia. *Ther Apheresis and Dialysis* 2003; 7(1): 115-120
87. Freiman PC, Mitchell GG, Heistad DD et al. Atherosclerosis impairs endothelium-dependent vascular relaxation to acetylcholine and thrombin in primates. *Circ Res* 1986; 58: 783-789
88. Harrison DG, Armstrong ML, Freiman PC et al. Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. *J Clin Invest* 1987; 80: 1808-1811
89. Marchesi S, Lupattelli G, Siepi D et al. Oral L-arginine administration attenuates postprandial endothelial dysfunction in young healthy males. *J Clin Pharm Ther* 2001; 25(5): 343-349
90. Algotsson A. Serum lipids and lipoproteins are correlated to skin vessel reactivity in healthy women. *J Intern Med* 1996; 239(2): 147-153
91. Harrison DG, Armstrong ML, Freiman PC et al. Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. *J Clin Invest* 1987; 80: 1808-1811
92. Benzuly KH, Padgett RC, Kaul S et al. Functional improvement precedes structural regression of atherosclerosis. *Circulation* 1994; 89: 1810-1818
93. Srisawat S, Phivthong-Ingam L, Unchern S et al. Improvement of vascular function by chronic administration of a cyclo-oxygenase inhibitor in cholesterol-fed rabbits. *Clin Exp Pharm Physiol* 2003; 30 (5-6): 405-409
94. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad and the ugly. *Am J Physiol* 1996; 271: 1424-1437
95. Sand C, Peters SLM, Pfaffendorf M et al. Effects of hypochlorite and hydrogen peroxide on cardiac autonomic receptors and vascular endothelial function. *Clin Exp Pharm Physiol* 2003; 30 (4): 249-255
96. Martinet W, De Meyer GRY, Herman AG, Kockx M. Reactive oxygen species induce RNA damage in human atherosclerosis. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(5): 323-329
97. Баранова ЕИ, Большакова ОО. Клиническое значение гипергомоцистеинемии. *Артериальная гипертензия* 2004; 10(1): 12-15
98. Malinow MR. Hyperhomocysteinemia: a common and easily reversible risk factor for occlusive atherosclerosis. *Circulation* 1990; 81: 2004-2006
99. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877-881
100. Selhub J, Jacques PF, Boston AG et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 286-291
101. Stampfer M, Malinow M. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? *N Engl J Med* 1995; 332: 328-329
102. Graham M, Daly L, Refsum H et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European concerted action project. *JAMA* 1997; 277(22): 1775-1781
103. Tawacoli A, Omland T, Gerhard M et al. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997; 95: 1119-1121
104. Welch G, Loscalzo J. Homocysteine and atherosclerosis. *New Engl J Med* 1998; 338(15): 1042-1050
105. Wang XL, Duarte N, Cai H et al. Relationship between total plasma homocysteine, polymorphisms of homocysteine metabolism related enzymes, risk factors and coronary artery disease in the Australian hospital-based population. *Atherosclerosis* 1999; 146: 133-140
106. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocysteine-induced arteriosclerosis: the role of endothelial injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976; 58: 731-741

107. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelial derived relaxing factor and related oxide of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; 91: 308-318
108. Van den Berg M, Boers GH, Franken DG et al. Hyperhomocysteinaemia and endothelial dysfunction in young patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 176-181
109. Lentz SR, Sobey CG, Piegors DJ et al. Vascular dysfunction in monkeys with diet induced hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 24-29
110. Woo KS, Chook P, Lolini YI et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997; 96: 2542-2544
111. Lambert J, van den Berg M, Steyn M et al. Familial hyperhomocysteinaemia and endothelium-dependent vasodilation and arterial distensibility of large arteries. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 743-751
112. Шевченко ОП, Олефриенко ГА. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение. *Лаборатория* 2002; (1): 3-7
113. Malinow MR. Homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases. *J Intern Med* 1994; 236: 603-617
114. Berwanger CL, Jeremy JY, Stansby GD. Homocysteine and vascular disease. *Br J Surg* 1995; 82: 726-731
115. Celermajer DS, Sorenson KE, Ryalls M et al. Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocysteinuria but not in their heterozygous parents. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 854-858
116. Upchurch GR, Welch G, Fabian A et al. Stimulation of endothelial nitric oxide production by homocysteine. *Atherosclerosis* 1997; 132: 177-185
117. Demuth K, Atger V, Borderie D et al. Homocysteine decreases endothelin-1 production by cultured human endothelial cells. *Eur J Biochem* 1999; 263(2): 367-372
118. Emsley AM, Jeremy JY, Gomes GN et al. Investigation of the inhibitory effects of homocysteine and copper on nitric oxide-mediated relaxation of rat isolated aorta. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1034-1040
119. Zhang X, Li H, Jin H et al. Effects of homocysteine on endothelial nitric oxide production. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279: 671-678
120. Weiss N, Heydrick SJ, Postea O et al. Influence of hyperhomocysteinemia on the cellular redox state – impact on homocysteine-induced endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 1455-1461
121. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 1996; 98(1): 5-7
122. Jia L, Furchgott RF. Inhibition by sulph-hydryl compounds of vascular relaxation induced by nitric oxide and endothelium-derived relaxing factor. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 371-378
123. Emsley A, Plane F, Angelini GD, Jeremy JY. Copper interacts with homocysteine to inhibit nitric oxide formation in the rat isolated aorta. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 47-53
124. Glyglewski RJ, Palmer RMJ, Moncada S. Superoxide anion plays a role in the breakdown of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1986; 320: 454-456
125. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factors. *Am J Physiol* 1986; 250: H822-H827
126. McAninly J, Williams DLH, Askew SC et al. Metal-ion catalysis in nitrosothiol (RSNO) decomposition. *J Chem Soc Commun* 1993; 23: 1758-1759
127. Starkebaum G, Harlan JM. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest* 1986; 77: 1370-1376
128. Heinecke JW, Rosen H, Suzuki LA, Chait A. The role of sulfur-containing amino acids in superoxide production and modification of low-density lipoprotein by arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1987; 262: 10098-10103
129. Upchurch GR, Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine, EDRF and endothelial function. *J Nutr* 1996; 126: 1290S-1294S
130. Welch G, Upchurch G, Loscalzo J. Hyperhomocysteinemia and atherothrombosis. *Ann NY Acad Sci* 1997; 811: 48-58
131. Coppola A, Davi G, De Stefano V et al. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 243-254
132. Fu W, Dudman N, Perry M, Wang H. Homocysteinemia attenuates hemodynamic responses to nitric oxide in vivo. *Atherosclerosis* 2002; 161(1): 169-176
133. Perna AF, Ingrosso D, Lombardi C et al. Possible mechanisms of homocysteine toxicity. *Kidney Int* 2003; 63 [suppl 84]: S137-S140
134. Hucks D, Thuraingam RC, Raftery MJ, Yaqoob MM. Homocysteine induced impairment of nitric oxide-dependent vasorelaxation is reversible by the superoxide dismutase mimetic TEMPOL. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(8): 1999-2005
135. Boaz M, Smetana S, Weinstein T et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular in end stage renal disease (SPACE): randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1213-1218
136. Tepel M, van der Giet M, Statz M et al. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end stage renal failure. *Circulation* 2003; 107: 992-994
137. Drunat S, Moati N, Paul JL. Homocysteine-induced decrease in endothelin-1 production is initiated at extracellular level and involves oxidative products. *Eur J Biochem* 2001; 268 (20): 5287-5291
138. Pathasarathy S. Oxidation of low-density lipoprotein by thiol compounds leads to its recognition by acetyl LDL receptor. *Biochem Biophys Acta* 1987; 917: 337-340
139. Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelium-derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 1992; 89: 10-18
140. Blom HJ. Lipid peroxidation and susceptibility of low-density lipoprotein to in vitro oxidation in hyperhomocysteinemia. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 149-154
141. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995; 270: 319-324
142. Tawacoli A, Forgiione M, Stueblinger M et al. Homocysteine impairs coronary microvascular dilator function in humans. *JACC* 2002; 40(6): 1051-1058
143. Schnyder G, Roffi M, Pin R et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001; 345(22): 1593-1600
144. Van Dijk RA, Rauwerda JA, Steyn M et al. Long-term homocysteine-lowering treatment with folic acid plus pyridoxine is associated with decreased blood pressure but not with improved brachial artery endothelium-dependent vasodilation or carotid artery stiffness: a 2-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 2072-2079
145. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 565-575
146. Wronne EM, Hornberger JM, Zehnder J et al. Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 420-426
147. Van Guldener C, Janssen MJ, Lambert J et al. No change in impaired endothelial function after long-term folic acid therapy of hyperhomocysteinaemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 106-112
148. Austen SK, Coombes JS, Fassett RG. Homocysteine-lowering therapy in renal disease. *Clin Nephrol* 2003; 60: 375-385
149. Vallance P, Leone A, Calver A et al. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 [suppl 12]: S60-S62
150. Fickling SA, Leone AM, Nussey SS et al. Synthesis of NG, Ng dimethylarginine by human endothelial cells. *Endothelium* 1993; 1: 137-140

151. Boger RH, Bode-Boger SM, Tsao PS et al. The endogenous NO synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine (ADMA) exerts pro-atherosclerotic effects in cultured human endothelial cells. *Circulation* 1997; 96; [suppl 1]: 1588
152. Bode-Boger SM, Boger RH, Kieke S et al. Elevated L-arginine/dimethylarginine ratio contributes to enhanced systemic NO production by dietary L-arginine in hypercholesterolemic rabbits. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 219: 598-603
153. Boger RH, Bode-Boger SM, Phivthong-Ingam L et al. Dietary L-arginine slows the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits: comparison with lovastatin. *Circulation* 1997; 96: 1282-1290
154. Boger RH, Bode-Boger SM, Thiele W et al. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive. *Circulation* 1997; 95: 2068-2074
155. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A et al. Asymmetric dimethylarginine: a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 1842-1847
156. Malinow MR. Homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases. *J Intern Med* 1994; 236: 603-617
157. Boger RH, Bode-Boger SM, Sydow K et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst(e)inemia or hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1557-1561
158. Hornig B, Bode-Boger SM, Arakawa N et al. Lack of improvement of homocyst(e)ine-induced endothelial dysfunction during supplementation with B vitamins in patients with arterial occlusive disease. *Circulation* 1999; 100 [suppl 1]: 757
159. Zoccali C, Mallamaci LS, Maas R et al. Left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62(1): 339-345
160. Fliser D, Kielstein JT, Haller H, Bode-Boger SM. Asymmetric dimethylarginine: A cardiovascular risk factor in renal disease? *Kidney Int* 2003; 63 [suppl 84]: 37-43
161. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63 [suppl 85]: 105-111
162. Suliman ME, Stenvinkel P, Heimbürger O et al. Plasma sulfur amino acids in relation to cardiovascular disease, nutritional status, and diabetes mellitus in patients with chronic renal failure at start of dialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 480-488
163. Faraci FM, Orgren K, Heistad DD. Impaired relaxation of the carotid artery during activation of ATP-sensitive potassium channels in atherosclerotic monkeys. *Stroke* 1994; 25: 178-182
164. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6369-6373
165. Tang L, Mamotte CD, van Bockxmeer FM, Taylor RR. The effect homocysteine on DNA synthesis in cultured human vascular smooth muscle. *Atherosclerosis* 1998; 136: 169-173
166. Hansrani M, Gillespie J, Stransby G. Homocysteine in myointimal hyperplasia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23: 3-10
167. Majors A, Ehrhart LA, Pezacka EH. Homocysteine as a risk factor for vascular disease: enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2074-2081
168. Noris M, Remuzzi G. Physiology and pathophysiology of nitric oxide in chronic renal disease. *Proc Assoc Am Phys* 1999; 111(6): 602-608
169. Benchetrit S, Green J, Katz D et al. Early endothelial dysfunction following renal mass reduction in rats. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(1): 26-31
170. Asahi K, Ichimori K, Nakazawa H et al. Nitric oxide inhibits the formation of advanced end products. *Kidney Int* 2000; 58(4): 1780-1785
171. Stenvinkel P, Alvestrand A. Review Articles Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences and therapy. *Semin Dialysis* 2002; 15(5): 329-335
172. Ребров АП, Зелепукина НЮ. Дисфункция эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом в различных стадиях почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2001; 3(4): 39-46
173. Watts GF, Herrmann S, Dogra GK et al. Vascular function of the peripheral circulation in patients with nephrosis. *Kidney Int* 2001; 60(1): 182-187
174. Dogra GK, Watts GF, Herrmann S et al. Statin therapy improves brachial artery endothelial function in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002; 62 (2): 550-556
175. Hausberg M, Kisters K, Kosch M et al. Flow-mediated vasodilation and distensibility of the brachial artery in renal allograft recipients. *Kidney Int* 1999; 55(3): 1104-1109
176. Asberg A, Holdaas H, Jardine AG et al. Fluvastatin reduces atherogenic lipids without any effect on native endothelial function early after kidney transplantation. *Clin Transplantation* 2003; 17(4): 385-391
177. Paisley KE, Beaman M, Tooke JE et al. Endothelial dysfunction and inflammation in asymptomatic proteinuria. *Kidney Int* 2003; 63(2): 624-631
178. Hand MF, Haynes WG, Webb DJ. Hemodialysis and L-arginine, but not D-arginine, correct renal failure-associated endothelial dysfunction. *Kidney Int* 1998; 53(4): 1068-1073
179. London GM, Pannier B, Agharazii M et al. Forearm reactive hyperemia and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004; 65(2): 700-705
180. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ et al. Postischemic vasodilation, endothelial activation, and cardiovascular remodeling in end stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 57(3): 1091-1097
181. Wang D, Iversen J, Wilcox CS, Strandgaard S. Endothelial dysfunction and reduced nitric oxide in resistance arteries in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64(4): 1381-1386
182. Al-Nimri MA, Komers R, Oyama TT et al. Endothelial-derived vasoactive mediators in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 63(5): 1776-1782
183. Oflaz H, Turkmen A, Kazancioglu R et al. The effect of calcineurin inhibitors on endothelial function in renal transplant recipients. *Clin Transplantation* 2003; 17(3): 212-217
184. Annuk M, Zilmer M, Fellstrom B. Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress in chronic renal failure: Impact on cardiovascular disease. *Kidney Int* 2003; 63 [suppl 84]: 50-54

Поступила в редакцию 17.10.2007 г.
Принята в печать 12.11.2007 г.