

Стентирование и клеточные технологии в лечении реноваскулярной гипертензии атеросклеротического генеза

Часть 1. Эффективность и безопасность стентирования почечных артерий при ишемической болезни почек

А.Н. Харламов, Я.Л. Габинский, М.С. Фрейдлина, Э.К. Бос¹, Т.А. Найданова², С.Д. Чернышев², Б.В. Фадин²

Клинико-диагностический центр "Кардиология". Екатеринбург, Россия; ¹Медицинский центр Университета Гронинген. Гронинген, Нидерланды; ²Центр сердца и сосудов Свердловской областной клинической больницы №1. Екатеринбург, Россия

Stenting and cell technologies in the treatment of atherosclerotic renovascular hypertension

Part 1. Effectiveness and safety of renal artery stenting in ischemic kidney disease

A.N. Kharlamov, Ya.L. Gabinsky, M.S. Freydlin, E.K. Bos¹, T.A. Naydanova², S.D. Chernyshev², B.V. Fadin²

Clinical and Diagnostic Center "Cardiology". Yekaterinburg, Russia; ¹Groningen University Medical Center. Groningen, the Netherlands; ²Cardiovascular Center, Sverdlovsk Region Clinical Hospital №1. Yekaterinburg, Russia

Цель. Оценить эффективность и безопасность стентирования почечных артерий (СПА) у больных реноваскулярной гипертензией (РВГ) длительностью > 10 лет.

Материал и методы. 78 пациентов были рандомизированы в основную (n=26) и плацебо группы (n=52). Первичная конечная точка: уровень систолического артериального давления (САД). Вторичные конечные точки: частота рестеноза; скорость клубочковой фильтрации (СКФ); эффективный почечный плазмоток (ЭПП); уровень креатинина, микроальбуминурия (МАУ); качество жизни (КЖ); данные биопсии почек и иммуногистохимический анализ; степень кальцификации почечных сосудов; уровень метаболизма головного мозга.

Результаты. В среднем АД в результате СПА снизилось со 181/107 до 142/93 мм рт.ст., т.е. через 6 недель ни один пациент не достиг целевого уровня АД. Рестеноз через 12 месяцев выявлен у 17% больных обеих групп, повторная операция реваскуляризации была необходима 8%. Данные динамической нефросцинтиграфии: увеличение СКФ – на 5% (p<0,05), ЭПП – на 3% (p<0,05); лабораторные данные: снижение креатинина – на 3% (p<0,01), МАУ – на 7% (p<0,05); КЖ по опроснику SF-36 показали низкую эффективность СПА – нормальные значения достигнуты в среднем в 14-29% случаев.

Заключение. СПА является малоэффективным методом лечения РВГ; играет определенную роль в профилактике тромбоза почечной артерии и увеличении управляемости РВГ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь почек, реноваскулярная гипертензия, стентирование почечных артерий.

Aim. To assess renal artery stenting (RAS) effectiveness and safety in patients with renovascular hypertension (RVH) duration over 10 years.

Material and methods. Seventy-eight patients were randomized into main (n=26) and placebo groups (n=52). Primary end-point was systolic blood pressure (SBP) level. Secondary end-points included: restenosis incidence; glomerular filtration rate (GFR); effective renal plasma flow (ERPF); creatinine level and microalbuminuria (MAU); quality of life (QoL); renal biopsy and immuno-histochemical assay data; renal vessel calcification; cerebral metabolism level.

Results. RAS resulted in average BP decrease from 181/107 to 142/93 mm Hg; after 6 weeks, no patient achieved target BP levels. Restenosis at 12 months was observed in 17% of the patients from both groups; another RAS was needed in 8%. According to dynamic nephroscintigraphy results, GFR reduced by 5% (p<0,05), and ERPF - by 3% (p<0,05). Creatinine level decreased by 3% (p<0,01), and MAU - by 7% (p<0,05). Assessed by SF-36 questionnaire, QoL was normal in 14-29% only.

Conclusion. RAS remains an ineffective method of RVH treatment, even though it prevents renal artery thrombosis and improves RVH control to some extent.

Key words: Ischemic kidney/renal disease, stem cells, stenting.

Более 70 лет ишемия ткани почек, индуцированная сужением просвета почечных артерий (ПА), рассматривается в качестве одной из наиболее значимых причин формирования артериальной гипертензии (АГ) и при длительном существовании стеноза стойкого ухудшения функции почек с развитием хронической почечной недостаточности (ХПН) [6,8,9,11,18,21].

Впервые о роли уменьшения кровотока в ПА в патогенезе АГ сообщил С.В. Левашов 1884 – ученик С.П. Боткина. Первую успешную нефрэктомия по поводу реноваскулярной гипертензии (РВГ) у ребенка 5 лет произвел Leadbetter W, et al. 1938. Классическую модель РВГ в эксперименте воспроизвел Goldblatt H. 1946. В СССР первую реконструктивную операцию (спленоренальный анастомоз) по поводу РВГ с длительным хорошим результатом осуществил А.Я. Пытель с соавт. 1961. Первое протезирование ПА в г. Свердловске проведено В.И. Хлызовым в 1980г. Первая ангиопластика (РТА) по поводу стеноза ПА атеросклеротического генеза в мире выполнена Colarino R. 1963. Первая РТА ПА в России произведена в 1981г В.В. Кухарчуком. Первая РТА почечного стеноза в г. Свердловске произведена С.Д. Чернышевым 1982 [7,8,18,21].

Известно, что у пожилых пациентов, страдающих АГ, стеноз ПА выявляется в 42-54% случаев, а у пациентов с ХПН – в 22%, чаще – на аутопсии [8,9]. Однако РВГ в клинике верифицируется не более чем в 5% случаев АГ. В последние десятилетия отмечается рост частоты ишемической болезни почек (ИБП). При этом тактика ведения таких больных в целом не определена [6,8,9,11].

РВГ продолжительностью > 10 лет отличается злокачественным течением и резистентностью как к медикаментозной терапии, так и к стентированию ПА (СПА) [7,18]. По данным литературы, это можно связать с прогрессирующими необратимыми изменениями почечной ткани и поражением других “звеньев патогенеза” АГ, включая головной мозг (ГМ) [6,9,11].

Сегодня одним из методов лечения ИБП является эндоваскулярное СПА [7]. Следует подчеркнуть низкую эффективность СПА из-за высокой частоты рестеноза, поздней выявляемости РВГ – > 68% пациентов в России при подтверждении РВГ имеют среднюю продолжительность АГ > 12-15 лет [8]. СПА решает вопрос только восстановления кровотока и симптоматического снижения артериального давления (АД) [7,8,11]. По данным разных авторов уже через 2 недели после СПА снова происходит повышение АД [8]. Наиболее перспективным и эффективным методом является трансплантация стволовых клеток (ТСК) [1-5,10,14-17,19,20,22,23].

Целью исследования было сначала изучить эффективность и безопасность СПА у больных РВГ длительностью > 10 лет.

Материал и методы

Данное исследование является рандомизированным, плацебо-контролируемым и двойным слепым. В исследование рандомизированы 78 человек: основная группа (ОГ; n=26) – ТСК, плацебо группа (ПГ, n=52) – трансплантация плацебо (изотонический раствор NaCl). В Екатеринбурге был включен 41 пациент, из которых 12 (ОГ) была проведена ТСК на базе Медицинского центра Университета Гронинген (Гронинген, Нидерланды). На базе Университета Гронинген рандомизировано 37 пациентов; ТСК выполнена 14 больным.

Все больные давали добровольное информированное согласие. Дизайн исследования утвержден Комитетами по этике Свердловской ОКБ №1 и Университета Гронинген. Исследование проводили в соответствии с кодексом GCP (Good Clinical Practice) и законодательством в области клеточных технологий королевства Нидерланды, Европейского союза и России [10,19,22]. Исследование осуществлено при финансово-материальной поддержке Уральского представительства Группы фармацевтических компаний “Новартис”.

Критериями включения были: > 60% стеноз ПА; < 50% стеноз позвоночных артерий; диаметр сосуда 4,0-8,0 мм; одно- или двусторонний стеноз; кальцификация бляшек; терапия de novo; дислипидемия (ДЛП) любого типа; любой уровень креатинина; уровень интерлейкина-2 сыворотки < 2,5 МЕ/мл; возраст – 50-70 лет; лица обоего пола.

Были использованы следующие критерии исключения: лица с заболеваниями печени/ с высоким уровнем печеночных ферментов; пациенты, перенесшие острые состояния (инфекции, инфаркт миокарда, травмы, операции) в период < 2 месяцев до начала исследования; лица, злоупотребляющие алкоголем; беременные и кормящие женщины; лица, принимающие препараты, плохо сочетающиеся с использованной медикаментозной терапией; пациенты, решившие выйти из исследования; неоправданное несоблюдение плана исследования.

Первичная конечная точка: уровень систолического артериального давления (САД): велись дневники гипертоника; использовалась классификация АГ по JNC 7 (Joint National Committee USA).

Вторичные конечные точки: частота рестеноза по данным ультразвукового исследования (УЗИ), динамической нефросцинтиграфии, изменения клиники; скорость клубочковой фильтрации (СКФ), эффективный почечный плазмоток (ЭПП) по данным динамической нефросцинтиграфии; уровень креатинина, микроальбуминурия (МАУ); качество жизни (КЖ) (опросник SF-36); данные биопсии почек и иммуногистохимический анализ; степень кальцификации почечных сосудов (внутрисосудистое УЗИ); уровень метаболизма головного мозга (ГМ) по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с меченой водой.

Контрольные исследования выполнены во время рандомизации, через 1, 6, 12 и 18 месяцев (мес.). Для оценки эффективности стентирования контроль отдельных параметров проводили дополнительно через 1, 2, 3 и 4 недели (нед.) после рандомизации.

Протокол исследования

– Рандомизация. Всем пациентам сразу после рандомизации (через 1-3 дня) проводили аортографию, селективную ангиографию и СПА. Объем обследования: уро-

вень АД, УЗИ почечных сосудов, динамическая нефросцинтиграфия, креатинин, МАУ, КЖ. “Отмывочный” период для оценки эффективности медикаментозной терапии составил 4 недели.

– **Через 1 месяц после рандомизации.** Объем обследования: уровень АД, УЗИ почечных сосудов, динамическая нефросцинтиграфия, креатинин, МАУ, КЖ. ТСК в ПА выполнялись только в ОГ в Нидерландах. Начало изучаемой медикаментозной терапии.

– **Через 6 мес. после рандомизации.** Объем обследования: уровень АД, УЗИ почечных сосудов, динамическая нефросцинтиграфия, креатинин, МАУ, КЖ. Биопсия почек и иммуногистохимический анализ только в ОГ путем случайной выборки в Нидерландах (n=20). Интраваскулярное УЗИ ПА в Нидерландах (n=20).

– **Через 12 мес.** Объем обследования: уровень АД, УЗИ почечных сосудов, динамическая нефросцинтиграфия, креатинин, МАУ, КЖ. ПЭТ ГМ с меченой водой только в ОГ в Нидерландах (n=20). ТСК в позвоночные артерии только в ОГ, в Нидерландах (n=20).

– **Через 18 мес. после рандомизации.** Объем исследования: уровень АД, УЗИ почечных сосудов, динамическая нефросцинтиграфия, креатинин, МАУ, КЖ. Биопсия почек и иммуногистохимический анализ только в ОГ, в Нидерландах (n=20). Интраваскулярное УЗИ ПА в Нидерландах (n=20). ПЭТ ГМ с меченой водой только в ОГ в Нидерландах (n=20). Контроль эффективности исследуемой медикаментозной терапии. Определение содержания гамма-излучающих радионуклидов, инкорпорированных в критических органах.

Целевым считали АД < 139/89 мм рт.ст. Идеальным признавали АД < 119/79 мм рт.ст.

Использовались следующие типы стентов: Jostent Peripheral Stent Graft, Plus, Flex (Jomed, US), Palmaz Balloon-Expandable Stent for Renal Arteries (Cordis, US), Crown Palmaz-Schatz (Cordis, Johnson&Johnson Medical NV/SA, US), Corinphian Stent (Cordis, US), Genesis Palmaz Stent (Cordis, US). Имплантация осуществлялась по одинаковой методике (прямое стентирование) в соответствии с типом стента – чаще при давлении 10-12 бар в течение 30-45 с. Растяжение имплантированного стента более чем на 15%, что, вероятно, может приводить к более высокой частоте рестеноза, удавалось избегать с помощью правильного подбора размера стента и умеренного давления. В конце вмешательства выполняли контрольную ангиографию.

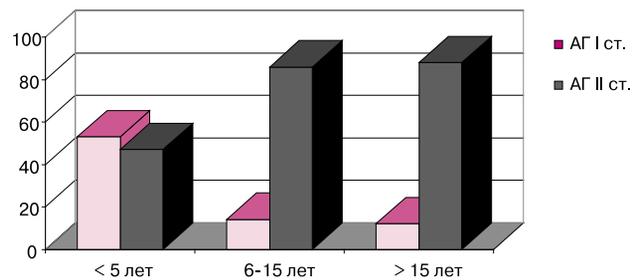


Рис. 1 Зависимость степени тяжести АГ (JNC 7) от длительности течения.

Наличие рестеноза подтверждалось изменением клинической картины (повышение АД) и инструментальными методами: УЗИ ПА, динамическая нефросцинтиграфия. Больным с рестенозом повторное вмешательство проводили в случае ухудшения клинического течения РВГ, подтвержденного данными динамической нефросцинтиграфии.

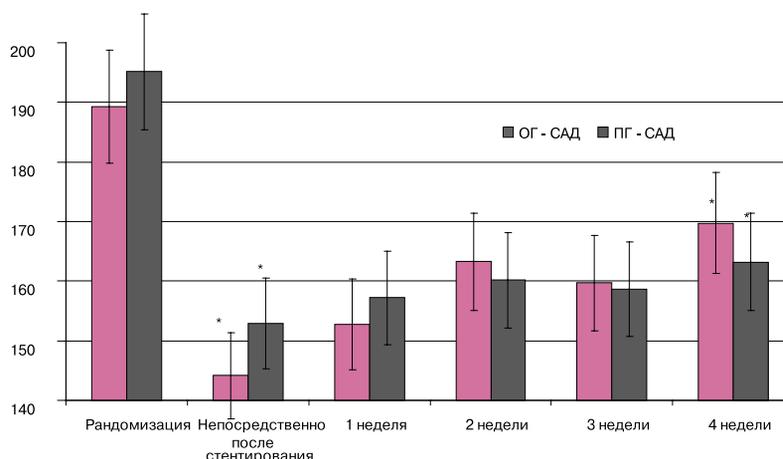
Статистический анализ. Результаты исследования представлены с учетом среднего отклонения ($M \pm m$). Для анализа двух групп использовались t-критерий Стьюдента и u-критерий Манна-Уитни.

Результаты

С целью оценки динамики исследуемых показателей ниже приводится исходная характеристика обеих групп пациентов (таблица 1).

Зависимость степени тяжести АГ от длительности ее течения представлена на рисунке 1.

Получены следующие результаты СПА. Непосредственный технический успех процедур рентгеноэндоваскулярного стентирования отмечен в 97,5% случаев. Осложнения при операции: 2 миграции стента с баллона во время проведения доставляющей системы через подвздошную артерию, 1 – разрыв баллона, 1 – диссекция ПА (установлен “сэндвич” стент-протез Graft); развития ХПН и холестериновой эмболии не наблюдалось. В течение первого месяца рестенозы и летальные исходы отсутствовали. Частота рестеноза через 12 месяцев после рандомизации в обеих группах составила 19,23% (15 из 78 пациен-



Примечание: * – p<0,05.

Рис. 2 Динамика изменения САД до и после СПА.

Исходные характеристики пациентов (n=78)*

Показатели	ОГ (n=26)	ПГ (n=52)
Клинические данные		
Возраст, лет	58,32±9,12	59,44±10,26
Мужской пол, n (%)	22 (84,6)	45 (86,5)
Продолжительность АГ:		
6 мес. – 5 лет, n (%)	4 (15,4)	1 (1,9)
6 – 15 лет, n (%)	14 (53,8)	36 (69,2)
> 15 лет, n (%)	8 (30,8)	15 (28,8)
Степень АГ (JNC7):		
I ст., n (%)	4 (15,4)	5 (9,6)
II ст., n (%)	22 (84,6)	47 (90,4)
АД, мм рт.ст.:		
САД	185,22±17,88	179,35±23,65
ДАД	105,35±16,65	104,47±18,63
Наследственная предрасположенность по АГ, n (%)		
Наследственная предрасположенность по ИБС, n (%)	21 (80,8)	47 (90,4)
ИБС, n (%)	17 (65,4)	42 (80,8)
ОКС в анамнезе, n (%)	9 (34,6)	15 (28,8)
СН, n (%)	5 (19,2)	13 (25)
СН, n (%)	5 (19,2)	15 (28,8)
Инсульт в анамнезе, n (%)	6 (23,1)	9 (17,3)
СД, n (%)	15 (57,7)	28 (53,8)
ИМТ, кг/м ²	29,35±3,96	27,59±3,95
Ожирение, n (%)	16 (61,5)	44 (84,6)
Нарушения ЛС, n (%)	17 (65,4)	51 (98,1)
МС, n (%)	18 (69,2)	46 (88,5)
Курение, n (%)	15 (57,7)	31 (59,6)
Хронические сопутствующие заболевания, n (%)		
ХПН, n (%)	21 (80,8)	47 (90,4)
ТДР, n (%)	10 (38,5)	13 (25)
ТДР, n (%)	25 (96,2)	50 (96,2)
Лабораторные и ангиографические данные		
МАУ, мг/сут.	211,43±84,26	198,71±93,14
Креатинин, мг/дл	111,92±3,46	107,63±5,24
ОХС, ммоль/л	7,25±2,11	6,11±3,28
ХС ЛВП, ммоль/л	1,01±0,29	1,03±0,17
ХС ЛНП, ммоль/л	3,74±1,02	3,78±1,08
ТГ, ммоль/л	1,96±0,84	2,12±0,92
СКФ, мл/мин.	38,85±22,11	41,14±30,18
ЭПП, мл/мин.	384,96±72,25	371,28±61,38

Примечание: * – статистические различия в обеих группах недостоверны ($p>0,05$); ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОКС – острый коронарный синдром; СН – сердечная недостаточность; ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; ЛС – липидный спектр; ОХС – общий ХС; ХС ЛВП – ХС липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП – ХС липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды.

тов), что значительно меньше средних показателей клиники (25-35%) при использовании “непокрытых” стентов. Повторная операция реваскуляризации была показана 7 из 78 пациентов (8,97%).

Выявлены следующие основные предикторы рестеноза: возраст > 63 лет – в среднем в 72% случаев рестеноза; женский пол – в 69%; метаболический синдром (МС) – в 55%; наличие коронарного анамнеза – в 91%; ангиографически неблагоприятная геометрия просвета – в 83%.

Непосредственные результаты были оценены в течение первых 2-3 дней после операции: в 63% случаев – значительный антигипертензивный эффект (снижение АД < 140/90 мм рт.ст.), в 22% – умеренное снижение АД (снижение систолического и диастолического АД (САД и ДАД) на 10-40% и 5-15% от исходного уровня, соответственно) и в 15% – без эффекта (снижение САД и ДАД < чем на 10% и 5%, соответственно, или увеличение АД).

В группе пациентов без эффекта умеренное снижение АД достигнуто после контрлатерального стентирования у всех больных. Также отмечено, что антигипертензивный эффект максимален при легких степенях РВГ и значительно ниже при тяжелых ($p<0,05$). Антигипертензивный эффект, полученный в день процедуры, несколько уменьшался к концу первой нед. ($p>0,05$). Повышение АД на 7-10 сутки в обеих группах составило в среднем 27,4% ($p<0,05$). Через 4 нед. целевые уровни АД наблюдались только у 6,7% больных ($p<0,05$).

Динамика изменения АД в течение исследования представлена на рисунке 2. Зависимость эффективности СПА от продолжительности АГ отражена на рисунке 3.

СПА в обеих группах привело к значительному улучшению функции почек: снижению уровня креатинина (в среднем на 9,42%), увеличению СКФ на 15,63% и ЭПП на 10,17%, а также уменьшению

МАУ на 19,96%. Однако следует отметить, что СПА не привело к полной нормализации указанных показателей.

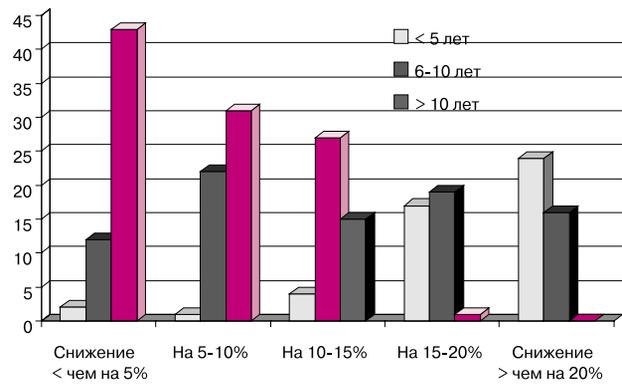
Данные по динамике изменений КЖ в течение 1-го месяца исследования представлены на рисунке 4.

Обсуждение

Вначале целесообразно сформулировать портрет среднестатистического больного РВГ – это курящий мужчина-гипертоник > 50 лет с ДЛП, ожирением и, возможно, СД или МС. Важной частью “портрета” является хорошо клинически переносимое высокое АД и резистентность АГ к медикаментозной терапии. Распространенный атеросклероз (4 сосудистых бассейна) имел место у 19% больных, что является важным прогностическим фактором в плане уменьшения эффективности лечения РВГ, увеличения риска сердечно-сосудистых катастроф, а также необходимости комплексной коррекции (СПА и ТСК) атеросклероза различных сосудистых бассейнов, в первую очередь, коронарных сосудов, сосудов ГМ, брюшной полости, а также верхних и/или нижних конечностей. Кроме того, обращает на себя внимание высокая частота тревожно-депрессивных расстройств (ТДР), что, с учетом отсутствия изменений психического компонента КЖ, диктует необходимость ведения подобных больных совместно с психиатром или психотерапевтом, а также специфической медикаментозной коррекции.

Анализ графика зависимости степени тяжести АГ от длительности ее течения (рисунок 1) показывает прямую зависимость этих двух показателей, что совпадает с общими представлениями о динамике АД с течением времени.

При анализе результатов СПА низкую частоту рестеноза (практически в 2 раза меньше по сравнению со стандартными показателями клиники) можно было бы связать с использованием медикаментозной терапии. Определенный



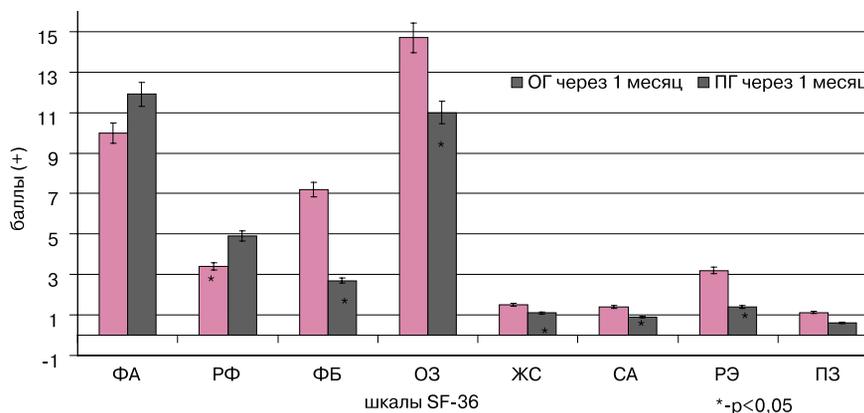
Примечание: * – p<0,05.

Рис. 3 Зависимость эффективности СПА от продолжительности АГ.

вклад в профилактику рестеноза могла внести ТСК, особенно с учетом гипотезы участия СК в патогенезе атеросклероза.

При обсуждении основных предикторов рестеноза следует обратить внимание на высокую частоту МС. Этот синдром занимает одну из ведущих позиций фоновой патологии, что согласуется с теорией патогенеза атеросклероза и МС [12,13]. Эта теория ставит краеугольным камнем атеросклероза внутриклеточный дефицит ω-3 и ω-6 полиненасыщенных жирных кислот (ЖК), а не обмен холестерина (ХС), точнее сказать, нарушения обмена ХС являются вторичными по отношению к обмену пулов ЖК.

Анализ изменения АД в течение исследования (рисунок 2) показывает, что непосредственно во время операции у подавляющего большинства пациентов происходит адекватное снижение АД до нормальных цифр. Однако уже спустя неделю оно вновь повышается до I-II ст. АГ, что можно связать с истощением депрессорных систем почек и необратимыми изменениями почечной ткани. При анализе эффективности антигипер-



Примечание: ФА – физическая активность, РФ – ролевое функционирование, ФБ – физическая боль, ОЗ – общее здоровье, ЖС – жизненные силы, СА – социальная активность, РЭ – ролевая эмоциональность, ПЗ – психическое здоровье.

Рис. 4 Динамика изменений КЖ (опросник SF-36).

тензивной терапии в зависимости от стадии РВГ отмечено, чем выше степени РВГ, тем меньше эффективность СПА, что подтверждает наличие необратимых структурных и функциональных изменений в почечной ткани.

На протяжении исследования стало ясно, СПА является малоэффективным методом лечения РВГ, что, несомненно, связано с восстановлением кровотока и наличием необратимых изменений в почечной ткани, а также “включением” других звеньев патогенеза (рисунок 2).

Чем больше длительность РВГ на момент госпитализации, тем менее эффективно СПА (рисунок 3). В частности, при продолжительности АГ > 10 лет добиться получения целевых цифр АД удается не более чем у 15-20% больных, т.е. фактически использование СПА, как метода контроля АД, нецелесообразно. Однако СПА важно как метод реваскуляризации и увеличения управляемости АГ, поэтому может быть использовано в качестве одного из ключевых этапов лечения РВГ. Данный факт очень важен для понимания направления поиска новых методов лечения, в т.ч. для регенерации почечной ткани.

Литература

- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. и др. Мобилизация стволовых клеток костного мозга в лечении больных хронической сердечной недостаточностью. Кардиология 2003; 3: 12-6.
- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. и др. Стволовые клетки и их применение для регенерации миокарда. Ж серд недостат 2003; 4: 168-73.
- Владимирская Е.Б., Майорова О.А., Румянцев С.А. и др. Биологические основы и перспективы терапии стволовыми клетками. Москва “Медпрактика-М” 2005; 392 с.
- Вермель А.Е. Стволовые клетки: общая характеристика и перспективы применения в клинической практике. Клиническая медицина 2004; 1: 5-11.
- Дыбан А.П. Стволовые клетки в экспериментальной и клинической медицине. Мед академ ж 2002; 3: 3-24.
- Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Эволюция представлений о стресс-индуцированной артериальной гипертензии и применение антагонистов рецепторов ангиотензина II. Кардиоваск тер профил 2002; 2: 4-15.
- Козлов К.Л. Интервенционная пластика венечных артерий. Санкт-Петербург “ЭЛБИ” 2000; 230 с.
- Нефрология: Руководство для врачей. Под ред. И.Е. Тареевой. Москва “Медицина” 2000; 688 с.
- Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы. Под ред. Л. Лилли; Пер. с англ. Москва “БИНОМ” Лаборатория знаний 2003; 598 с.
- Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. Москва “МИА” 2003; 912 с.
- Скворцова В.И. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения. Сист гиперт 2005; 2: 9-12.
- Титов В.Н. Клиническая биохимия и кардинальные вопросы патогенеза атеросклероза (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика 2000; 1: 3-9.
- Титов В.Н. Патогенез атеросклероза для XXI века (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика 1998; 3-11.
- Шахов В.П., Байков А.Н. Стволовые клетки. Реальность и перспективы. Современные аспекты биологии и медицины. Томск “СГУ” 2002; 110-2.
- Шахов В.П., Попов С.В. Стволовые клетки и кардиомиогенез в норме и патологии. Томск “СТТ” 2004; 170 с.
- Шулутко Б.И. Артериальная гипертензия 2000. Санкт-Петербург “РЕНКОР” 2001; 382 с.
- Al-Awqati Q, and Oliver JA. Stem cells in the kidney. Kidney int 2002; 61: 387-95.
- Ashish Bhalla, Sanjay D’Cruz, Lehl SS, et al. Renovascular hypertension – its evaluation and management. JIACM 2003; 4: 139-46.
- Essentials of stem cell biology (2006)/ Edited by Robert Lanza. Elsevier Academic Press, US, 312 p.
- Lin F, Cordes K, Li L, et al. Hematopoietic stem cells contribute to the regeneration of renal tubules after renal ischemia-reperfusion injury in mice. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1188-99.
- Robert D. Safian, Stephen C. Textor. Renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001; 6: 431-42.
- Stem cells and the future of regenerative medicine. National Research Council. Institute of medicine. National Academy Press, Washington, DC, US. 2002, 47
- Kale S, Karihaloo Al, Clark PR, et al. Bone marrow stem cells contribute to repair of the ischemically injured renal tubule. J Clin Invest 2003; 112: 42-9.

Поступила 01/02-2007