

## Состояние эндотелиальной функции и перекисного окисления липидов у пациентов с артериальной гипертонией и ее церебральными осложнениями

М.В. Казак<sup>1\*</sup>, Т.С. Романенко<sup>1</sup>, М.Г. Омеляненко<sup>1</sup>, А.В. Лебедева<sup>1</sup>, И.К. Томилова<sup>1</sup>, В.Н. Вяткин<sup>2</sup>, А.В. Концевая<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава». Иваново, Россия; <sup>2</sup>ОГУЗ «Ивановская областная клиническая больница». Иваново, Россия; <sup>3</sup>ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий». Москва, Россия

## Endothelial function and lipid peroxidation in patients with arterial hypertension and its cerebral complications

M.V. Kazak<sup>1\*</sup>, T.S. Romanenko<sup>1</sup>, M.G. Omelyanenko<sup>1</sup>, A.V. Lebedeva<sup>1</sup>, I.K. Tomilova<sup>1</sup>, V.N. Vyatkin<sup>2</sup>, A.V. Kontsevaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ivanovo State Medical Academy. Ivanovo, Russia; <sup>2</sup>Ivanovo Region Clinical Hospital. Ivanovo, Russia; <sup>3</sup>State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

**Цель.** Оценить состояние эндотелиальной функции (ЭФ) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и ее церебральными осложнениями.

**Материал и методы.** Обследованы 49 больных ишемическим инсультом (ИИ), 37 пациентов с неосложненной эссенциальной АГ и 25 доноров крови – контрольная группа (ГК). Содержание оксида азота (NO) определяли по методу Грисса, концентрацию цитрулина (Ц) и малонового диальдегида (МДА) – фотокolorиметрическим методом. Оценка десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) проводилась по методу Hladovec J. Интенсивность ПОЛ и антиокислительную активность (АОА) плазмы определяли с помощью биоchemилуминесцентного анализа.

**Результаты.** У пациентов с ИИ концентрация NO, а также Ц оказалась ниже по сравнению с больными АГ и в ГК, а число ДЭ – выше. Эти показатели достоверно формировали один действующий фактор, который определили как «интегральный показатель эндотелиальной дисфункции» (ИПЭД). Он составил у пациентов с ИИ, АГ и в ГК –  $-0,86 \pm 0,19$ ;  $0,12 \pm 0,09$  и  $1,21 \pm 0,23$  усл.ед., соответственно ( $p < 0,005$ ). Интенсивность ПОЛ у пациентов с ИИ была выше, чем в ГК. Это подтверждалось более высоким содержанием МДА. АОА у пациентов с ИИ не отличалась от ГК. Выявлены сильные достоверные корреляционные связи между ИПЭД и интенсивностью ПОЛ, между ИПЭД и концентрацией МДА у пациентов с ИИ.

**Заключение.** При неосложненной АГ наблюдается компенсированная ЭД, а инсульт сопровождается декомпенсацией системы NO-эндотелий. Определен ИПЭД, достоверно отражающий ЭФ в целом. Этот показатель формируют концентрация NO, цитрулина и количество ДЭ. При инсульте происходит активация свободнорадикальных процессов без компенсаторного усиления АОА.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, перекисное окисление липидов, артериальная гипертония, ишемический инсульт.

**Aim.** To assess endothelial function (EF) and lipid peroxidation (LPO) in patients with arterial hypertension (AH) and its cerebral complications.

**Material and methods.** In total, 49 patients with ischemic stroke (IS), 37 patients with uncomplicated essential AH (EAH) and 25 blood donors as controls were examined. NO concentration (its stable metabolites, nitrates and nitrites) was measured by Griss method; citrulline (C) and malonic dialdehyde (MDA) levels were assessed with photocolormetric method. Desquamated endotheliocytes (DE) were counted according to the method by J. Hladovec. LPO and plasma antioxidant activity (AOA) were studied with biochemiluminescence analysis.

**Results.** In IS patients, NO and C concentrations were lower than in AH patients and controls, while DE numbers

© Коллектив авторов, 2009  
e-mail: mvkazak@rambler.ru

[Казак М.В. (\*контактное лицо) – ассистент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней, аспирант; Романенко Т.С. – аспирант кафедры; Лебедева А.В. – доцент кафедры; Омеляненко М.Г. – заведующий кафедрой; Томилова И.К. – доцент кафедры общей и биологической химии; Вяткин В.Н. – заведующий нейрососудистым отделением; Концевая А.В. – ст.н.с. отдела разработки технологий реализации профилактических программ].

were higher in the former. These parameters were combined into one factor, “integral index of endothelial dysfunction” (IIED), with values of  $-0,86 \pm 0,19$ ,  $0,12 \pm 0,09$ , and  $1,21 \pm 0,23$  units in patients with IS, AH and in controls, respectively ( $p < 0,005$ ). LPO intensity was higher in IS individuals than in the controls; the same was true for MDA levels. AOA in IS subjects was similar to that in the control group. IIED was significantly correlated with LPO intensity and MDA concentration in IS patients.

**Conclusion.** Uncomplicated AH was characterised by compensated endothelial dysfunction, while NO-endothelium system was decompensated in stroke. IIED parameter, representing EF in general, encompassed NO and C concentrations as well as DE count. In stroke patients, LPO activation was not associated with compensatory increase in AOA. Endothelial dysfunction and LPO were strongly correlated.

**Key words:** Endothelial dysfunction, lipid peroxidation, arterial hypertension, ischemic stroke.

В настоящее время заболеваемость артериальной гипертензией (АГ) в России сравнивают с неинфекционной пандемией. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Российской Федерации (РФ), повышенные цифры артериального давления (АД) наблюдались у 39,2 % мужчин и 41,1 % женщин [10]. В многочисленных работах было продемонстрировано, что наличие АГ существенно ухудшает прогноз жизни, в первую очередь за счет увеличения риска развития инфаркта миокарда и острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [10,15,18]. Результаты эпидемиологического мониторинга инсульта (МИ) методом Национального регистра, проводившегося в 2001–2004 гг. в 25 регионах РФ под эгидой Национальной ассоциации по борьбе с МИ, показали, что АГ имела место у 92,5 % больных, перенесших ОНМК [15]. В России ежегодно регистрируется ~500 тыс. МИ. Ранняя 30-дневная летальность после МИ составляет 34,6 %, а в течение последующего года умирают ~50 % больных; трудоспособными остаются ~15 % пациентов, остальные становятся инвалидами, нуждающимися в медико-социальной помощи до конца жизни. Численность этой категории пациентов в России >1 млн. человек [15].

Исследования, проведенные за последние 10–15 лет, существенно изменили представление о роли эндотелия сосудов в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы [3,9]. Существует множество подтверждений того, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) играет важную роль в развитии осложнений АГ. Установлено, что ЭД коронарных сосудов являлась предиктором прогрессирования заболевания и развития осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). При этом прогностическая значимость ЭД не зависела от традиционных факторов риска (ФР) [26]. На большом контингенте больных ИБС в рамках исследования EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) было продемонстрировано положительное значение медикаментозной коррекции ЭД периндоприлом [20]. Доказана роль ЭД в развитии острого коронарного синдрома [11,12]. Показаны изменения эндотелиальной функции (ЭФ) при офтальмологических сосудистых осложнениях АГ [22]. Выявлено снижение суммарных нитритов в плазме крови [7]; нарушение

системы гемостаза, эндотелий-зависимой вазодилатации [5] у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ). Таким образом, наличие ЭД является фактором, ухудшающим течение и прогноз АГ.

Роль нарушений окислительно-восстановительного гомеостаза крови и нервной ткани в патогенезе ишемической патологии головного мозга и других неврологических заболеваний часто недооценивается. Однако в настоящее время накоплены экспериментальные и клинические данные, указывающие на существенную роль активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при атеротромбозе и мозговой ишемии [1–4,6,9]. Активация свободнорадикальных процессов помимо прямого повреждающего воздействия на сосуды и головной мозг может также способствовать возникновению и усугублению ЭД, например, за счет инактивации оксида азота (NO) и превращения его в пероксинитрит [2,9].

Однако исследования, посвященные роли ЭД и окислительного стресса (ОС) в развитии церебральных осложнений АГ, крайне немногочисленны. Не разработана интегральная оценка ЭД, не учитывается влияние длительного предшествующего повышения АД. До сих пор не проанализированы взаимосвязи маркеров ЭД при НМК с другими патогенетическими факторами, в частности с ОС.

Цель исследования – оценить состояние ЭФ и ПОЛ у пациентов с АГ и ее церебральными осложнениями.

Задачи работы:

- сравнить и оценить показатели ЭФ и ОС у пациентов с ИИ, неосложненной АГ и у здоровых лиц;
- разработать интегральный показатель ЭД и с его помощью оценить ЭФ сосудов у пациентов с ИИ, неосложненной АГ и у здоровых лиц;
- определить взаимосвязи маркеров ЭД и показателей ПОЛ у больных ИИ.

### Материалы и методы

Обследованы 49 больных ИИ, поступивших в нейрососудистое отделение ОГУЗ “Ивановская областная клиническая больница” в 2007–2008 гг. Критерии отбора больных: наличие в анамнезе АГ; первое в жизни ОНМК; ишемический тип ОНМК в бассейне сонных артерий (полушарный инсульт); возраст больных < 59 лет. Критерии исключения: злокачественные новообразова-

Таблица 1

Показатели ЭФ у пациентов с ИИ, неосложненной АГ и у здоровых лиц (M±m)

Показатели	I группа (n=49)	II группа (n=37)	ГК (n=25)	p
	1	2	3	
Суммарная концентрация нитритов и нитратов в плазме крови, мкмоль/л	144,2±12,6	186,2±9,2	242,6±27,3	p <sub>1-3</sub> <0,005 p <sub>2-3</sub> <0,05 p <sub>1-2</sub> <0,05
Концентрация Ц в плазме крови, ммоль/л	14,2±4,85	17,2±3,85	31,8±4,19	p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> <0,01 p <sub>1-2</sub> >0,05
Количество ДЭ в плазме крови, кл.	15,6±2,3	6,9±0,9	3,6±1,5	p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>2-3</sub> <0,05 p <sub>1-2</sub> <0,05

ния; заболевания легких, поджелудочной железы, печени и почек в стадии декомпенсации; застойная сердечная недостаточность; прием пациентами нитросодержащих препаратов; аутоиммунные и эндокринные заболевания; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; диффузные заболевания соединительной ткани; наличие в анамнезе органических поражений, травм головного мозга и эпизиндрома. Отобранные больные составили I – основную группу (ОГ) в возрасте 37–59 лет (средний возраст 53,6±1,6), среди них мужчин – 26 (53 %), женщин – 23 (47 %).

Группу сравнения (ГС) – II группа, составили 37 пациентов (19 мужчин и 18 женщин) с неосложненной эссенциальной АГ без ассоциированных клинических состояний, средний возраст 54,4±1,5.

В группу контроля (ГК), сопоставимую по полу и возрасту с обследованными пациентами, вошли 25 практически здоровых доноров крови без сердечно-сосудистых ФР.

Верификация диагноза у пациентов, включенных в исследование, была выполнена на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных с учетом соответствующих классификационных требований. Дополнительно определялись показатели ЭД и ПОЛ. Все исследования по оценке показателей ЭД и ПОЛ проводили в утренние часы, натощак, с исключением курения, употребления крепкого чая, кофе, чрезмерных физических нагрузок, приема всех лекарственных препаратов. Для β-адреноблокаторов, антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента свободный промежуток составлял не менее 24 ч. Всем обследуемым исходно объясняли необходимость строгого соблюдения безнитратной диеты накануне исследования [8, 21].

Для определения суммарной концентрации нитрит- и нитрат-ионов предварительно плазма крови депротеинизировалась с помощью этанола, нитраты восстанавливались до нитритов в реакции с хлоридом ванадия. Содержание нитритов в плазме крови оценивалось по методу Грисса спектрофотометрически при длине волны 540 нм [8, 25]. Для определения концентрации цитрулина (Ц) в плазме крови был использован метод, основанный на реакции остатков Ц с диацетилмоноксидом в присутствии разбавленной серной кислоты и хлористого железа. Оптическая плотность полученного окрашенного комплекса измерялась на спектрофотометре при длине волны 464 нм [24]. Подсчет десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) проводили по методу Hladovc J 1978 [23].

Интенсивность ПОЛ и антиокислительная активность (АОА) плазмы оценивались с помощью биохими-

люминесцентного анализа на приборе БХЛ-07. Использовали следующие параметры: S – площадь под кривой интенсивности индуцированного ПОЛ, или общая мощность ПОЛ, мВ·с; tg2 – тангенс угла максимального наклона кривой фотолюминесценции к оси времени, характеризующей АОА [19]. Концентрация малонового диальдегида (МДА) в плазме крови определялась с помощью реакции с тиобарбитуровой кислотой фотоколориметрическим методом [17].

При статистической обработке полученных результатов использовали пакет прикладных программ “Statistica – v.6.0 for Windows” с применением описательной статистики, t-критерия Стьюдента, корреляционного, факторного и регрессионного анализов.

## Результаты и обсуждение

Суммарная концентрация нитритов и нитратов (таблица 1) в плазме крови у больных I, II групп и ГК составила 144,24±12,6; 186,2±9,2 и 242,63±27,3 мкмоль/л, соответственно, (p<0,05). У пациентов с ИИ продукция NO оказалась ниже почти в 2 раза по сравнению с ГК. Сниженная концентрация Ц (таблица 1) в крови пациентов ОГ и ГС по сравнению с ГК – 14,2±4,85; 17,2±3,85 vs 31,8±4,19 ммоль/л (p<0,05), косвенно подтвердила нарушение эндогенной продукции NO. Процесс десквамации эндотелия (таблица 1) оказался наиболее выражен у пациентов ОГ по сравнению с ГС и ГК – 15,6±2,3; 6,9±0,9 и 3,6±1,5 клеток, соответственно (p<0,05).

В организме млекопитающих существует цикл NO [13, 14]. В клетках млекопитающих NO ферментативно образуется из терминального гуанидинового азота L-аргинина семейством трех изоферментов NO-синтазы: конститутивными нейрональными (nNOS), индуцибельными (iNOS) и конститутивными эндотелиальными (eNOS). L-аргинин в ходе этой реакции превращается в L-цитруллин. NO является очень нестойким соединением. В результате неферментативного / ферментативного окисления NO в организме быстро образуются нитрит- и нитрат-ионы. Обратное восстановление нитритов в NO осуществляется в ходе нитритредуктазной реакции.

Несмотря на то, что NO-синтазная реакция – основной, но не единственный источник NO и нитрит-ионов, уже на протяжении ряда лет определение суммарной концентрации нитрит- и нитрат-ионов



Таблица 2

Состояние ПОЛ и АОА у пациентов с ИИ и у здоровых лиц (M±m)

Показатели	I группа (n=49)	Контрольная группа (n=25)	P <sub>1-2</sub>
	1	2	
Общая мощность ПОЛ, мВ•с	998,5±41,8	789,3±25,7	<0,01
Содержание МДА в плазме крови, нмоль/л	5,58±0,64	3,68±0,26	<0,05
АОА плазмы крови	30,48±1,56	31,83±1,38	>0,05

является общепризнанным методом оценки активности eNOS и продукции NO в организме человека [3,9,25]. В литературе есть данные, что определение содержания Ц в плазме крови и других биологических жидкостях также может являться косвенным методом оценки NO-синтазной активности [16]. Использование этих двух методов в совокупности позволяет увеличить точность и достоверность оценки продукции NO у обследуемых пациентов.

Эндотелий служит одновременно мишенью и медиатором сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), изменения его функции наблюдаются уже на ранних стадиях заболевания. Усиление десквамации эндотелиальных клеток в кровь наблюдается при повреждении эндотелия при том или ином патологическом процессе. Автор метода связывал увеличение количества ДЭ с тенденцией к тромбозу и повышенной проницаемостью сосудистой стенки [23].

Полученные закономерности изменения исследованных показателей ЭФ отражают основные звенья патогенеза ССЗ в целом и ИИ в частности и хорошо согласуются с данными литературы [1–7,9,11,12, 15,18,20–23,26]. Важными факторами патогенеза ИИ служит высокое АД, ЭД, нарушения в прокоагулянтной системе, активации тромбоцитов, ОС, а также такие изменения сосудистой стенки, как повышение жесткости, увеличение поперечного сечения и склонность к вазоконстрикторным реакциям [1].

Традиционно оценка ЭД сводится к определению отдельных ее маркеров. С помощью факторного анализа удалось найти показатель, достоверно отражающий ЭФ в целом. Факторный анализ позволяет объединять несколько факторов в один на основе построения диаграммы рассеяния. Суммарная концентрация нитритов и нитратов, содержание Ц в плазме крови и количество ДЭ статистически достоверно формировали один действующий фактор, который определили как “интегральный показатель эндотелиальной дисфункции” (ИПЭД).

Правомерность включения именно этих составляющих в ИПЭД можно объяснить следующими предпосылками: NO – важнейший эндотелиальный медиатор, и его продукция при развитии патологического процесса нарушается в первую очередь; содержание Ц в плазме крови косвенно отражает активность NO-синтазы и подтверждает эндогенное происхождение NO; десквамация эндотелиоцитов является конечным этапом нарушения ЭФ сосудов. Вклад этих показателей в результирующий фактор (Factor Score

Coefficients) оказался примерно одинаков: -0,39; -0,43 и 0,37, соответственно.

Полученный ИПЭД (рисунок 1) составил в I, II группах и ГК: -0,86±0,19; 0,12±0,09 и 1,21±0,23 усл. ед., соответственно (p<0,005). У пациентов с неосложненной АГ ИПЭД выходит за пределы полученного контрольного значения, приближаясь к 0, но все же остается положительным. При развитии ИИ этот показатель достоверно снижается и становится отрицательным. Таким образом, интегральная оценка ЭФ показывает, что у больных АГ наблюдается ЭД, но она компенсирована; тогда как у пациентов с ИИ происходит декомпенсация системы NO-эндотелий. Эти данные дополняют концепцию о компенсации и декомпенсации ЭД, предложенную ранее [11,12].

Возможно, исследованные показатели ЭД имеют определенное прогностическое значение в отношении развития осложнений АГ, в частности МИ. Более того, в полученной с помощью регрессионного анализа модели установлены достоверные причинно-следственные связи между показателями, характеризующими ЭФ, и наличием АГ и/или ИИ. Однако данное предположение требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Интенсивность ПОЛ по данным биохимилюминесцентного анализа в ОГ почти на 25 % превысила таковую в ГК (таблица 2). Это подтверждалось и более высоким содержанием МДА у пациентов с ИИ. АОА у пациентов с ИИ, несмотря на активацию ПОЛ, достоверно не отличалась от контрольного значения (таблица 2). Таким образом, показано, что в острый период ИИ происходит активация



Примечание: \* – различия достоверны по сравнению с ГК; # – различия достоверны по сравнению с группой II.

Рис. 1. Интегральный показатель ЭД у пациентов с ИИ, неосложненной АГ и здоровых лиц (ГК).

свободнорадикальных процессов без компенсаторного усиления антиокислительной защиты (АОЗ).

Корреляционный анализ по Спирмену позволил выявить достоверные сильные взаимосвязи между ИПЭД и общей интенсивностью ПОЛ ( $r=0,81$ ,  $p<0,05$ ), между ИПЭД и концентрацией МДА в плазме крови пациентов с ИИ ( $r=0,87$ ,  $p<0,05$ ), в то время как в ГК эти корреляции были слабыми и недостоверными. Полученные данные подтверждают, что активация ПОЛ способствует усугублению ЭД.

### Заключение

Таким образом, исследование показало, что при неосложненной АГ наблюдается ЭД, но она компен-

сирована, а развитие ИИ на фоне АГ сопровождается декомпенсацией системы NO-эндотелий. Определен ИПЭД, достоверно отражающий ЭФ в целом. Этот показатель в равной степени формируют концентрация метаболитов NO, Ц и количество ДЭ.

В острый период ИИ происходит активация свободнорадикальных процессов без компенсаторного усиления АОЗ. При этом показатели ОС и ЭД тесно взаимосвязаны.

Учитывая активное участие эндотелиальных и свободнорадикальных механизмов в патогенезе ОНМК, перспективным является широкое использование препаратов, способных корригировать ЭД и ОС, не только для лечения, но и для профилактики церебральных осложнений АГ.

### Литература

1. Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Артериальная гипертензия, цереброваскулярная патология и сосудистые когнитивные расстройства. Актуальные вопросы. Под ред. З.А. Суслиной. Москва 2006.
2. Голиков П.П., Картавенко В.И., Николаева Н.Ю. и др. Состояние вазоактивных факторов у больных с сочетанной травмой. Патол физиол 2000; 40(8): 65–70.
3. Гомазков О.А. Пептиды в кардиологии. Биохимия. Физиология. Патология. Информация. Москва 2000.
4. Давиденкова Е.Ф., Шафран М.Г. Атеросклероз и процесс перекисного окисления липидов. Вестник АМН СССР 1998; 3: 10–2.
5. Домашенко М.А. Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения на фоне ИБС. Сердце 2006; 7: 376–8.
6. Закирова А.И. Корреляционные связи перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и микрореологических нарушений в развитии ишемической болезни сердца. Тер архив 1996; 9: 37–40.
7. Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Система оксида азота при церебральном ишемическом инсульте: некоторые патогенетические аспекты. Укр мед ж 2007; 2(58): 97–100.
8. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. Клиническая и лабораторная диагностика 2005; 5: 15–8.
9. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертонии. Системные гипертонии. Приложение к журн. Cons Med 2005; 07: 1.
10. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертонии в России и возможности профилактики. Тер архив 1997; 8: 66–9.
11. Омеляненко М.Г., Мясоедова Е.Е., Арсеничева О.В. и др. Медикаментозная коррекция эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. Кардиоваск тер профил 2004; 2: 49–52.
12. Омеляненко М.Г., Суховой Н.А., Назаров СБ. и др. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST у лиц в возрасте до 55 лет. РКЖ 2003; 4: 36–40.
13. Реутов В.П. Роль нейромедиаторов и регуляторных пептидов в процессах жизнедеятельности. Москва 1999.
14. Реутов В.П., Сорокина Е.Г. NO-синтазная и нитрит-редуктазная компоненты цикла оксида азота. Биохимия 1998; 63(7): 1025–40.
15. Руководство по артериальной гипертонии. Под ред. акад. Е.И. Чазова, проф. И.Е. Чазовой. Москва 2005.
16. Савельев С.А. Чувствительный метод определения цитрулина для прижизненного мониторинга продукции оксида азота в ЦНС. Росс физиол ж И.М. Сеченова 2005; 91(9): 587–91.
17. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения маломолекулярного диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. Под ред. акад. АМН СССР В.Н. Ореховича. Москва 1977.
18. Трошин В.Д., Густов А.В., Трошин О.В. Острые нарушения мозгового кровообращения. Нижний Новгород, 2000.
19. Цапок П.И., Галкин А.А. Хемилюминесцентный метод определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови. Информационный листок NN75–98 Кировского ЦНТИ. Киров 1998.
20. Seconi C, Fox K, Remme W, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. Cardiovasc res 2007; 73: 237–346.
21. Granger DL, Anstey NM, Miller WC, et al. Measuring nitric oxide production in human clinical studies. Methods Enzymol 1999; 301: 49–61.
22. Haefliger IO, Meyer P, Flammer J, et al. The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: a new concept in ophthalmology? Surv Ophthalmol 1994; 39(2): 123–32.
23. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. Physiol Bohemoslov 1978; 27(2): 140–4.
24. Sugawara K, Yoshizawa Y, Tzeng S. Colorimetric determination of Citrulline residues in proteins. Analyt biochem 1998; 265: 92–6.
25. Miranda KM, Espey MG, Wink D. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. Nitric oxide: biology and chemistry 2001; 5: 62–71.
26. Schachinger V, Britten MB, Zeither AM. Prognostic impact of coronary Vasodilator Dysfunction on Adverse Long-Term Outcome of Coronary Heart Disease. Circulation 2000; 101: 1899–906.

Поступила 14/05–2008