

УДК 616-002.78:611-018.74:577.12

ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМАЯ ВАЗОДИЛАТАЦИЯ И УРОВНИ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И ГОМОЦИСТЕИНА У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ

Д.В. Пилко, В.М. Пырочкин

Кафедра госпитальной терапии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Проведено определение параметров вазомоторной функции эндотелия, уровня гомоцистеина, мочевой кислоты и фолиевой кислоты у больных подагрой. У больных подагрой выявлено нарушение эндотелийзависимой вазодилатации. В сравнении с контрольной группой ($40,58 \pm 2,8\%$), у больных подагрой выявлено достоверно значительное уменьшение максимальной объемной скорости кровенаполнения ($11,3 \pm 1,65\%$) ($p < 0,001$). При изучении биохимических показателей в плазме крови выявлено по сравнению с контрольной группой ($8,99 \pm 1,2$ мкмоль/л), достоверное увеличение уровня гомоцистеина у больных подагрой ($15,78 \pm 1,5$) ($p < 0,001$). Содержание фолиевой кислоты у больных подагрой ($6,15 \pm 0,27$ мкмоль/л) было достоверно ниже, чем в контрольной группе ($19,3 \pm 3,8$) ($p < 0,001$). Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, повышение уровня гомоцистеина и сниженный уровень фолатов в плазме крови является неблагоприятным фактором возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: подагра, мочевая кислота, оксидативный стресс, гомоцистеин, фолиевая кислота, эндотелийзависимая вазодилатация, эндотелиальная дисфункция

Parameters of endothelium vasomotor function, total plasma homocysteine, folic and uric acid levels have been examined in patients with gout. Impairment of endothelium-dependent dilation has been revealed in gouty patients. Relative acceleration in peak blood flow velocity has been found to be reduced in them ($11,3 \pm 1,7$ vs. $40,6 \pm 2,8\%$ in control subjects, $p < 0,001$), while obtained total plasma homocysteine to be increased significantly as compared to unaffected persons ($15,8 \pm 1,5$ vs. $9,0 \pm 1,2$ mmol/L, $p < 0,001$). Estimation of folic acid has elicited significant decline in patents with gout ($6,2 \pm 0,3$ vs. $19,3 \pm 3,8$ mmol/L, $p < 0,001$). Flow-mediated vasodilation, raised plasma homocysteine as well as decreased folic acid are risk factors of cardiovascular diseases development.

Key word: gout, uric acid, oxidative stress, homocysteine, folic acid, flow-dependent vasodilatation, endothelial dysfunction

Введение

За последние десятилетия в экономически развитых странах, в том числе и Беларуси, в связи с улучшением уровня жизни возросло число больных подагрой. Подагра – это не только заболевание суставов и гиперурикемия. Нарушение пуринового обмена сказывается на функции многих органов и систем, в том числе и сердечно-сосудистой. У больных подагрой наблюдается более высокая частота смертности в сравнении с общей популяцией, особенно при наличии цереброкровоцикулярных заболеваний [15, 32]. Проведенные многочисленными исследованиями показали, что наличие такого заболевания, как подагра, является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов. Согласно данным Фрэмлингемского исследования, у 60% больных подагрой обнаружено поражение коронарных сосудов сердца [3]. Артериальная гипертензия, по различным данным, присутствует у 25-50% больных с подагрой, не зависит от длительности болезни. Исследование Gutmann, показало, что основная причина смерти больных подагрой – это сердечно-сосудистые катастрофы [16]. По данным Ильиных Е. В. (институт ревматологии РАМН), систолическое артери-

альное давление (САД) > 140 мм рт. ст. имеется у 68,9% пациентов, страдающих подагрой [1]. Janssens в своих исследованиях выявил, что у больных подагрой без предшествовавших сердечно-сосудистых нарушений, в сравнении с контролем, наблюдалась повышенная частота артериальной гипертензии (39% против 14% у контрольной группы) [19]. Krishnan E. и соавторы в исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) показали, что среди больных подагрическим артритом без наличия коронарной болезни сердца в анамнезе имеется значительная положительная корреляция с последующим острым инфарктом миокарда (ОИМ) [21]. Повышение уровня мочевой кислоты на каждый мг/дл повышает риск инфаркта миокарда на 4%. Подагра была оценена как фактор риска ОИМ с коэффициентом 1,3. После проведения корреляции между всеми факторами, Krishnan сделал вывод, что подагрический артрит является фактором риска ОИМ независимо от гиперурикемии [21].

Большинство исследователей связывали повышенный уровень сердечно-сосудистой заболеваемости у больных подагрой с гиперурикемией – повышенным содержанием мочевой кислоты и ее

негативными эффектами. Мочевая кислота, реагируя с пероксинитритом, приводит к формированию стабильного донора оксида азота, способствуя вазодилатации, и уменьшает оксидативное поражение, вызванное пероксинитритом [31]. Однако с другой стороны, мочевая кислота способствует оксидации липопротеинов низкой плотности *in vitro*, что является ключевым этапом в прогрессировании атеросклероза [30]. Мочевая кислота стимулирует адгезию гранулоцитов к эндотелию и образованию пероксидных и супероксидных радикалов [7, 13]. Ксантиноксидаза – критический фермент, участвующий в распаде пуринов до мочевой кислоты, является главным источником супероксидных радикалов [38]. По влиянию мочевой кислоты на сердечно-сосудистую систему нет однозначной точки зрения, вопрос на сегодняшний день дискутируется. Поэтому был проведен ряд немногочисленных исследований по поиску новых возможных сердечно-сосудистых факторов риска у больных подагрой, поскольку лишь влиянием имеющихся факторов риска у больных подагрой нельзя было объяснить столь высокую заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых инцидентов. К так называемым «новым» факторам риска недавно стали относить дисфункцию эндотелия и гипергомоцистеинемию, которые у больных подагрой мало изучены.

Эндотелиальная дисфункция включает в себя такие патологические состояния, как снижение эндотелийзависимого расширения сосудов, нарушение антикоагулянтных и противовоспалительных свойств эндотелия, регуляцию им роста и структуры сосудистой стенки, включая дисрегуляцию процессов ее ремоделирования [14, 28]. Одним из факторов, приводящих к дисфункции эндотелия, является гомоцистеин [26]. Известен целый ряд неблагоприятных биологических эффектов гипергомоцистеинемии. Гомоцистеин вызывает повреждение эндотелия и эндотелиальную дисфункцию, увеличение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, стресс эндоплазматического ретикула, приводящий к нарушению биосинтеза холестерина и вызывающий апоптоз эндотелиальных клеток, протромботическое действие [4, 37]. Высокий уровень гомоцистеина приводит к дисфункции эндотелия и является предиктором смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [29]. Nygard показал, что смертность при уровне гомоцистеина свыше 15 мкмоль/л составила 24,7%, в то время как при уровне меньше 9 мкмоль/л – 3,6% [29]. Повышенный уровень гомоцистеина коррелирует с повышенным риском болезни коронарных артерий, инфаркта миокарда, окклюзии периферических сосудов [17, 22, 35].

Данные об уровне гомоцистеина у больных подагрой противоречивы. Tsutsumi Z., Moriwaki Y. установили, что у японцев, страдающих подагрой, уровень гомоцистеина не был повышен [33]. С дру-

гой стороны, исследования, проведенные Istok R, Kovalancik M. в Европе, Cheng T. T., Lai H.M. в Тайване, показали, что у больных подагрой был повышен уровень гомоцистеина [18,10]. Cheng T. T. и соавторы из института клинических медицинских исследований (Тайвань) выявили, что у больных подагрой уровень гомоцистеина в плазме крови значительно больше (12,0±3,19 мкмоль/л), чем в контрольной группе (9,96±4,68 мкмоль/л) [10].

Целью нашей работы было изучение показателей эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии, уровня гомоцистеина, мочевой и фолиевой кислоты у больных подагрой.

Материал и методы

В амбулаторных условиях было обследовано 60 больных подагрой (все мужчины; средний возраст 45.15±1.27 года). Критериями исключения из исследования являлись клинические проявления ишемической болезни сердца (ИБС), наличие артериальной гипертензии и сосудистых заболеваний, наличие хронических заболеваний. Длительность заболевания составила от 0,5 до 15 лет (в среднем 6,5±2,1 года). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц с нормальным артериальным давлением, без отягощенной наследственности по ИБС.

Параметры вазомоторной функции эндотелия определялись реографическим методом. Исследование эндотелийзависимой реакции плечевой артерии (ПА) в ответ на пробу с реактивной гиперемией (РГ) осуществляли методом реовазографии с помощью аппаратно-програмного комплекса «Импекард» [2]. В качестве информативной реографической величины оценивалось изменение максимальной скорости кровотока ($\Delta dz/dt$) показатель вазомоторной функции (ВФ) эндотелия, вызванное реактивной гиперемией [2]. За 40-50 мин до проведения пробы больной принимает 25 мг ортофена (с учетом противопоказаний) для блокады простагландин-зависимой активности эндотелия. Измеряется уровень артериального давления. Затем в компрессионную манжетку нагнетается воздух до уровня, превышающего систолическое артериальное давление на 50 мм рт. ст. Продолжительность компрессии составляет 5 мин. Через 1 минуту после декомпрессии повторно вводится и анализируется реовазографический сигнал. Вычисляется относительное изменение максимальной объемной скорости кровенаполнения $\Delta dz/dt$ по формуле:

$$\Delta dz/dt = \frac{(dz/dt_1 - dz/dt_{исх.})}{dz/dt_{исх.}} \cdot 100\%$$

где $dz/dt_{исх.}$, dz/dt_1 – максимальная объемная скорость кровенаполнения в состоянии покоя и через минуту после декомпрессии, соответственно [2].

Диагностические заключения строились следующим образом:

- при $\Delta(dz/dt) / dz/dt > 12\%$ – ВФ эндотелия не нарушена;

- при $\Delta(dz/dt) / dz/dt = (-2 \div 12) \%$ – умеренно выраженное нарушение
- при $\Delta(dz/dt) / dz/dt < (-2 \div -15) \%$ – выраженное нарушение
- $\Delta(dz/dt) / dz/dt < -15 \%$ – резко выраженное нарушение ВФ

В образцах крови определяли уровень гомоцистеина, фолиевой кислоты и мочевого кислоты. Гомоцистеин определяли SBD-F реагентом (ammonium-7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazole-4-sulfonate) методом ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии). Уровень фолиевой кислоты определяли методом FPIA (Fluorescence Polarization Immunoassay) на аппарате АХУМ-system (Axis-Shield, Dundee, UK).

Анализ результатов проводился с применением пакета статистических программ Microsoft Excel 2003 и STATISTICA 6.0. Использовались методы сравнения двух независимых выборок, метод вычисления коэффициента корреляции (r) для выявления корреляционных связей между различными показателями. Достоверность различий определяли с помощью парного и непарного t -критерия Стьюдента для параметрических переменных. Для непараметрических порядковых вариантов применялись критерии Манна-Уитни и Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

В сравнении с контрольной группой, где показатель $\Delta dz/dt$ составил $40,58 \pm 2,8 \%$, у больных подагрой выявлено достоверно значительное уменьшение показателя $\Delta dz/dt$ ($11,3 \pm 1,65 \%$) ($p < 0,001$). Из обследованных больных подагрой у 22 (36,7%) наблюдалась нормальная вазомоторная функция эндотелия, у 38 (63,3%) больных отмечалось нарушение вазомоторной функции эндотелия:

1. Умеренное – 23 (38,3%) больных
2. Выраженное – 12 (20,0%) больных
3. Резко выраженное – 3 (5,0%) больных

При изучении биохимических показателей в плазме крови выявлено по сравнению с контрольной группой ($8,99 \pm 1,2$ мкмоль/л) достоверное увеличение уровня гомоцистеина у больных подагрой ($15,78 \pm 1,5$) ($p < 0,001$). Содержание фолиевой кислоты у больных подагрой ($6,15 \pm 0,27$ мкмоль/л) было достоверно ниже, чем в контрольной группе ($19,3 \pm 3,8$) ($p < 0,001$).

Не выявлено достоверной корреляции между уровнем гомоцистеина и уровнем мочевого кислоты ($p = 0,26$), что указывает на то, что он является фактором риска независимо от уровня мочевого кислоты. С другой стороны, Malinov et al. выявили, что мочевая кислота является предиктором концентрации гомоцистеина [24]. Soull и соавторы в своих исследованиях выявили положительную взаимосвязь между уровнем мочевого кислоты и гомоцистеина у больных с поражением коронарных артерий [11]. Они считали это следствием реноваскулярного атеросклероза и осложнения системно-

го заболевания сосудов. Однако в нашем исследовании принимали участие больные без наличия сердечно-сосудистой патологии. В вышеуказанных исследованиях корреляция между уровнем гомоцистеина и мочевого кислоты наблюдалась уже при поражении сосудов, в том числе реноваскулярных, что могло повлиять на экскрецию мочевого кислоты. Нами не выявлено достоверной корреляции между уровнем мочевого кислоты и параметрами эндотелийзависимой дилатации ($p = 0,24$). Наличие дисфункции эндотелия у больных подагрой подтверждено и другими авторами [1]. Однако связи между потокозависимой вазодилатацией (ПЗВД) и другими кардиоваскулярными факторами риска, в том числе уровнями липопротеинов низкой плотности, мочевого кислоты Ильиных не выявила ($p > 0,05$) [1]. С другой стороны, Kato M, Hisatome I. провели исследование эндотелийзависимой дилатации у пациентов с гиперурикемией. У больных гиперурикемией отмечалось ухудшение потокозависимой вазодилатации ($4,0 \pm 0,7 \%$) в сравнении с контролем ($6,4 \pm 0,8 \%$) [20].

Следовательно, можно сказать, что механизм развития эндотелиальной дисфункции у больных подагрой недостаточно ясен, не может быть объяснен лишь влиянием гиперурикемии и требует дальнейшего изучения. Повреждение эндотелия, возможно, обуславливается также активностью ксантиноксидазы [7]. Известно, что эндотелий играет главную роль в поддержании сосудистого тонуса через синтез и высвобождение оксида азота (NO), который является вазодилататором [36]. Образующийся под влиянием ксантиноксидазы супероксид-анион оказывает тормозящее действие на сосудорасширяющее действие, опосредует эффекты эндотелийзависимых вазодилататоров (ацетилхолина и брадикинина), тормозит сужение сосудов эндотелином-1 [25, 27, 34]. Оксипуринол, ингибитор ксантиноксидазы, существенно улучшал нарушенную эндотелийзависимую вазодилатацию у лиц с высоким уровнем продуцируемого ксантиноксидазой супероксида [9]. Применение оксипуринола у пациентов с поражением коронарных сосудов сердца улучшало эндотелиальную функцию [5]. Препарат аллопуринол, который больные подагрой принимают в качестве патогенетической терапии, обладает вазопротективным действием [8, 12]. Однако, тем не менее, несмотря на патогенетическую терапию, у этих больных сохраняется высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, в сравнении с общей популяцией. Таким образом, одного только аллопуринола, который блокирует ксантиноксидазу и уменьшает выработку мочевого кислоты, недостаточно для защиты эндотелия, так как имеются еще другие механизмы нарушения функции эндотелия, на которые аллопуринол не может повлиять.

Повышение гомоцистеина у больных подагрой является одним из звеньев, приводящих к эндотелиальной дисфункции, и механизмы, приводящие к этому, требуют углубленного исследования. Пуриновые метаболиты участвуют в промежуточных путях синтеза гомоцистеина через образование S-аденозилметионина и S-аденозилгомоцистеина [26].

Кроме генетически обусловленных причин, связанных с полиморфизмом гена метилентетрагидрофолатредуктазы, к увеличению уровня гомоцистеина приводят дефицит фолиевой кислоты, витаминов B₆ и B₁₂ [23]. Обмен фолатов у больных подагрой малоизучен и также требует углубленного исследования. Наши данные показали, что у больных подагрой имеется дефицит фолиевой кислоты в организме, что может привести к гипергомоцистеинемии, которая вносит весомый вклад в развитие эндотелиальной дисфункции.

Выводы

Таким образом, проведенные исследования показали, что у больных с подагрой имеются дополнительные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, такие как увеличение уровня гомоцистеина, нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, по данным пробы с реактивной гиперемией, пониженный уровень фолатов. Учитывая повышенный риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных подагрой, необходимо у таких больных оценивать показатель суммарного кардиоваскулярного риска и проводить целенаправленную профилактику кардиоваскулярной патологии с необходимостью коррекции уровня гомоцистеина, фолатов и дисфункции эндотелия.

Литература

- Ильиных, Е. В. Факторы риска развития кардиоваскулярных заболеваний у больных подагрой: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.39 / Е. В. Ильиных; Рос. мед. ун-т. – М., 2006. – 21 с.
- Полонезкий, Л.З. Исследование вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии с использованием импедансной технологии у больных атеросклерозом. // Л.З. Полонезкий [et al.] // Медицинская панорама. – 2005. – № 7. – С. 40-43.
- Abbott, R. D. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. / R.D. Abbott [et al.] // J Clin Epidemiol. – 1988. – Vol. 41(3) – P. 237-242.
- Austin, R.C. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. / R.C. Austin, S.R. Lentz, G.H. Werstuck // Cell Death Differ. – 2004. – Vol.11. – P. 56-64.
- Baldus, S. Oxypurinol improves coronary and peripheral endothelial function in patients with coronary artery disease. / S. Baldus [et al.] // Free Radic Biol Med. – 2005. – Vol. 39(9) – P. 1184-1190.
- Berry, C. E. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. / C. E. Berry, J. M. Hare // J Physiol – 2004. – Vol. 555(3) – P. 589-606.
- Boogaerts, M.A. Mechanisms of vascular damage in gout and oxalosis: crystal induced, granulocyte mediated, endothelial injury. / M.A. Boogaerts, D.E. Hammerschmidt // Thromb Haemost. – 1983. – Vol. 50 – P. 576-580.
- Cappola, T.P. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. / T. P. Cappola [et al.] // Circulation – 2001. – Vol.104 – P. 2407-2411.
- Cardillo, C. Xanthine Oxidase Inhibition With Oxypurinol Improves Endothelial Vasodilator Function in Hypercholesterolemic but Not in Hypertensive Patients. / C. Cardillo [et al.] // Hypertension 1997. – Vol. 30(1) – P. 57-63.
- Cheng, T.T. Elevated serum homocysteine levels for gouty patients. / T.T. Cheng [et al.] // Clin. Rheumatol. – 2005. – Vol. 24(2). – P. 103-106.
- Coull, B.M. Elevated plasma homocyst(e)ine concentration as a possible independent risk factor for stroke. / B. M. Coull [et al.] // Stroke – 1990. – Vol. 21 – P. 572-576.
- Doehner, W. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition With Allopurinol on Endothelial Function and Peripheral Blood Flow in Hyperuricemic Patients With Chronic Heart Failure. / W. Doehner [et al.] // Circulation – 2002. – Vol.105 – P.2619.
- Falasca, G.F. Superoxide anion production and phagocytosis of crystals by cultured endothelial cells. / G.F. Falasca [et al.] // Arthritis Rheum. – 1993. – Vol.36 – P.105-116.
- Faraci, F.M. Heistad D.D. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. / F.M. Faraci, D. D. Heistad // Physiol Rev – 1998. – Vol.78(1) – P. 5397.
- Fessel, F. J. High uric acid as an indicator of cardiovascular disease. Independence from obesity. / F. J. Fessel // Am J Med – 1980. – Vol.68 – P.401-404.
- Gutman, A.B. Views on the pathogenesis and management of primary gout. / A.B. Gutman // J. Bone Joint Surg. – 1972. – Vol. 54A – P. 357-372.
- Hopkins, P. Higher plasma homocysteine and increased susceptibility to adverse effects of low folate in early familial coronary artery disease. / P. Hopkins [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol – 1995. – Vol.15 – P.1314-1320.
- Istok, R. Total plasma homocysteine in patients with gout. / R. Istok, M. Kovalancic, J. Rovensky // J. Rheumatol. – 1999. – Vol. 26(9). – P. 2068-2069.
- Janssens, H.J. Gout, just a nasty event or a cardiovascular signal? A study from primary care. / H.J. Janssens [et al.] // Family Practice – 2003. – Vol.20. – P.413-416.
- Kato, M. Status of endothelial dependent vasodilation in patients with hyperuricemia. / M. Kato, I. Hisatome, Y. Tomikura // Am J Cardiol. – 2005. – Vol. 96(11). – P. 1576-1578.
- Krishnan, E. Gout and the risk of acute myocardial infarction. / E. Krishnan [et al.] // Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 54 – P. 2688-2696.
- Landgren, F. Plasma homocysteine in acute myocardial infarction: homocysteine-lowering effect of folic acid. / F. Landgren // J Int Med – 1995. – Vol.237 – P.381-388.
- Lussier-Cacan, S. Plasma total homocysteine in healthy subjects: sex-specific relation with biological traits. / S. Lussier-Cacan [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 1996. – Vol.64 – P.587-593.
- Malinow, M.R. Role of blood pressure, uric acid, and hemorheological parameters on plasma homocysteine concentration. / M. R. Malinow [et al.] // Atherosclerosis – 1995. – Vol.114 – P. 175-183.
- Marin, J. Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions. / J. Marin, M. A. Rodrigues-Martines // Pharmacol Ther – 1997. – Vol.76 – P.111-134.
- Miguel, A. Roles of homocysteine in cell metabolism. Old and new functions. / A. Miguel [et al.] // Eur. J. Biochem. – 2001. – Vol.268 – P.3871-3882.
- Moncada, S. Nitric oxide: physiology, pharmacology and pathophysiology. / S. Moncada [et al.] // Pharmacol Rev – 1991. – Vol.43 – P.109-142.
- Panza, J.A. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. / J.A. Panza [et al.] // Circulation – 1993. – Vol. 87. – P.1468-1474.
- Plasma homocysteine level and mortality in patients with coronary heart disease. / O. Nygard [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 1337. – P. 230-236.
- Schlotte, V. Effect of uric acid and chemical analogues on oxidation of human low density lipoprotein in vitro. / V. Schlotte [et al.] // Free Rad Biol Med. – 1998. – Vol.25. – P.839-847.
- Skinner, K.A. Nitrosation of uric acid by peroxy nitrite. Formation of a vasoactive nitric oxide donor. / K.A. Skinner [et al.] // J Biol Chem. – 1998. – Vol.273 – P. 24491-24497.
- Tomita, M. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. / M. Tomita [et al.] // J. Epidemiol – 2000. – Vol.10. – P.403-409.
- Tsutsumi, Z. Total plasma homocysteine is not increased in Japanese patients with gout. / Z. Tsutsumi [et al.] // J Rheumatol. – 2002. – Vol. 29(8). – P.1805-1806.
- Umans, J. G. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure / J. G. Umans, R. Levi // Ann Rev Physiol – 1995. – Vol.57 – P. 771-790.
- Van den Berg, M. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in young patients with peripheral arterial occlusive disease. / M. Van den Berg [et al.] // Eur J Clin Invest – 1995. – Vol.25 – P.176-181.
- Webb, D.J. The pharmacology of human blood vessels in vivo. / D.J. Webb // J Vasc Res. – 1995. – Vol.32. – P.2-15.
- Zhang, C. Homocysteine induces programmed cell death in human vascular endothelial cell through activation of the unfolded protein response. / C. Zhang [et al.] // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol.276. – P. 35867-35874.
- Zweier, J.L. Measurement of endothelial cell free radical generation: evidence for a central mechanism of free radical injury in postischemic tissues. / J.L. Zweier [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 1988. – Vol.85. – P. 4046-4050.

Поступила 25.11.08