

Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия

А.Н. Шишкин, М.Л. Лындина

Кафедра терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Представлен обзор современных представлений и собственные данные о дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией. Проанализированы показатели сосудистой реактивности плечевой артерии у 24 женщин с артериальной гипертензией. Показатель процента прироста диаметра артерии на эндотелийзависимый стимул был снижен и составил в среднем 9,26%.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, гипертензия, микроциркуляторное русло, ангиогенные и антиангиогенные агенты, эндотелийзависимая дилатация.

Endothelial dysfunction and hypertension

A.N. Shishkin, M.L. Lyndina

Resume

The aim of our study was to evaluate whether abnormal endothelial function is present in patients with arterial hypertension. Endothelial function was assessed by measuring flow-mediated dilatation (FMD) and nitroglycerin-mediated dilatation of the brachial artery using high-resolution ultrasound. In the group of subjects with arterial hypertension endothelial function was significantly impaired (FMD 9,26%), whereas nitroglycerin-mediated dilatation was normal.

Key words: endothelial dysfunction, hypertension, microvasculature, proangiogenic and antiangiogenic factors, flow-mediated dilatation.

Статья поступила в редакцию: 28.11.08. и принята к печати: 04.12.08.

Сосудистый эндотелий представляет собой активную динамическую структуру, контролирующую множество важных функций. В течение последних 15-ти лет представления о функциях эндотелия значительно расширились [1]. Было установлено, что в эндотелии образуются вазодилатирующие и вазоконстрикторные факторы. Сдвиг равновесия между вазодилататорами и вазоконстрикторами в сторону последних способствует формированию вазоспазма и вносит существенный вклад в прогрессирование сосудистых нарушений. Это позволило расценивать эндотелий не только как селективный барьер на пути проникновения в ткани различных веществ из кровотока, но и как ключевое звено в регуляции вазомоторного тонуса [2].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) характеризуется сдвигом в работе эндотелия в сторону уменьшения вазодилатации, провоспалительного состояния и протромботических свойств. Она связана с большинством форм сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертензия, заболевания коронарных артерий, хроническая сердечная недостаточность, заболевание периферических артерий, сахарный диабет и хроническая почечная недостаточность [3–5].

ЭД впервые была описана в 1990 году на сосудах предплечья человека при гипертонической болезни. Нарушенная вазодилатация при гипертензии подтверждена различными исследованиями на различных сосудах, включая малые сосуды сопротивления. Эндотелий, самый большой орган тела, стратегически расположен между стенкой сосудов и током крови. Он воспринимает механические стимулы, такие как давление, а также гормональные — такие как вазоак-

тивные субстанции. В ответ он высвобождает агенты, регулирующие вазомоторную функцию, запускающие воспалительные процессы и влияющие на гемостаз. Среди вазодилатирующих субстанций, продуцируемых эндотелием, — оксид азота (NO), простагландин, различные производимые эндотелием гиперполяризующие факторы, а также натриуретический пептид С-типа [6]. Вазоконстрикторы включают эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан A2 и реактивные соединения кислорода. Модуляторы воспаления включают NO, молекулу 1 межклеточной адгезии, E-селектин и др. Модуляция гемостаза включает высвобождение активатора плазминогена, ингибитора тканевого фактора, фактора Виллебранда, NO, простагландина, тромбоксана A2, ингибитора 1 активатора плазминогена и фибриногена. Эндотелий также способствует митогенезу, ангиогенезу, сосудистой проницаемости и балансу жидкости [7]. ЭД была изначально определена как нарушенная вазодилатация при действии специфических стимулов, таких как ацетилхолин или брадикинин. Более широкое понимание термина включает не только уменьшение вазодилатации, но и провоспалительное и протромботическое состояние, связанное с дисфункцией эндотелия. Механизмы, участвующие в уменьшении вазодилатационных ответов при ЭД, включают снижение выработки оксида азота, оксидативный стресс, а также уменьшение продукции гиперполяризующего фактора [8].

Регуляция адгезии молекул, производство хемокинов, таких как макрофагальный хемоаттрактивный пептид-1, и производство ингибитора-1 активатора плазминогена участвуют в воспалительном ответе и способствуют протромботическому состоянию.

Эндотелиальные клетки играют существенную роль в обеспечении жизнедеятельности других клеток за счет доставки кислорода и питательных веществ. Известно, что ряд аутокринных и паракринных модуляторов могут влиять на состояние микроциркуляторного русла в почках и других органах и тканях. Некоторые факторы роста имеют важное значение в активации или торможении пролиферации клеток эндотелия и их выживании [9–10]. Некоторые факторы роста, такие как сосудистый эндотелиальный фактор роста, имеют трофические и ангиогенные функции, другие (например, тромбоспондин-1) не только ингибируют пролиферацию эндотелия, но и приводят к гибели эндотелиальных клеток [11–12]. Ряд исследований был посвящен роли этих факторов в процессах эмбриогенеза, онкогенеза, заживления ран, а также в прогрессировании сердечно-сосудистых и почечных заболеваний [13–14].

Вследствие того, что ЭД является ранним проявлением заболеваний, как указано выше, она может иметь прогностическое значение [15]. Это может быть как у больных с заболеваниями почек, так и при заболеваниях коронарных артерий. Кроме того, появляется все больше доказательств связи маркеров ЭД и сосудистого воспаления с сердечно-сосудистыми катастрофами. Например, интерлейкин-18 прогнозирует сердечно-сосудистую смерть у пациентов с заболеваниями коронарных сосудов, независимо от других факторов риска [16].

Многими авторами нарушение свойств эндотелия рассматривается как основной механизм становления артериальной гипертензии (АГ), что было установлено для периферических, коронарных и почечных артерий [17–18]. В развитии этого патологического состояния играет роль не только уменьшение высвобождения оксида азота сосудистой стенкой, но также повышенная его деградация, активная локальная секреция эндотелина-1 или нарушение его утилизации [19–20]. Не исключается также, что нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации у больных с АГ может быть связано с первичным дефектом L-аргининового пути синтеза NO. Вместе с тем получены данные, свидетельствующие о том, что увеличение L-аргининзависимой продукции NO не восстанавливает функцию эндотелия при АГ. Кроме того, экспериментальные исследования на человеке подтвердили, что гомоцистеин может приводить к накоплению асимметричного диметиларгинина (АДМА), что, в свою очередь, приводит к ЭД. Ряд авторов рассматривают ЭД как наиболее вероятную причину развития АГ у женщин в менопаузальный период [21–22].

ЭД периферических сосудов также имеет прогностическое значение. Используя неинвазивное исследование функции эндотелия, можно прогнозировать сердечно-сосудистые катастрофы у пациентов с заболеваниями коронарных артерий, заболеваниями периферических артерий и гипертензией, а также у пациентов, перенесших сосудистые операции [23].

Нарушенная вазодилатация при гипертензии подтверждена различными исследованиями на различных сосудистых ложах, включая малые сосуды сопротивления. При первой стадии эссенциальной гипертензии было показано, что около 60% пациентов демонстрируют нарушенную вазодилатацию малых артерий при исследовании *in vitro* на сосудах, препарированных из под-

кожных биоптатов, взятых из ягодичной области. Нарушение вазодилатации было также описано при сахарном диабете типов 1 и 2, заболеваниях коронарных артерий, застойной сердечной недостаточности и хронической почечной недостаточности [24]. Кроме того, данное проявление ЭД не только связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но может также предшествовать их развитию, как показано при исследовании потомства пациентов-гипертоников. Исследуемые субъекты продемонстрировали ЭД несмотря на то, что являются нормотониками. Другое исследование выявило ЭД у детей без симптомов и у молодых взрослых с высоким риском атеросклероза [25]. Также у прямых родственников (нормотоников, с нормогликемией) пациентов, страдающих сахарным диабетом типа 2, ЭД коррелировала с инсулинорезистентностью. ЭД была выявлена при метаболическом синдроме и дислипидемии и может быть связана с ожирением, гипергомоцистеинемией, сидячим образом жизни и курением в отсутствие явного сердечно-сосудистого заболевания [26].

Как указано выше, обычный параметр при оценке функции эндотелия — это эндотелий-зависимая вазодилатация. В коронарных артериях это осуществляется ангиографически путем доплеровского измерения кровотока с оценкой эффекта эндотелий-зависимых агонистов, в основном ацетилхолина. Некоторыми было предложено использование холодового прессорного теста с измерением коронарной перфузии позитронно-эмиссионным сканированием для оценки эндотелиальной функции. Эндотелиальная функция может быть оценена на сосудах сопротивления на предплечье путем измерения тока крови на предплечье с использованием плетизмографии [27]. Ацетилхолин или метахолин подается через внутриартериальный катетер. Так как стресс является стимулом эндотелию к освобождению NO, неинвазивная техника состоит в индуцировании усиленного стресса во время реактивной гиперемии чтобы оценить опосредованную кровотоком вазодилатацию на плечевой артерии посредством ультразвука [28]. В ряде работ при проведении этой пробы было показано, что имеющаяся дисфункция эндотелия у больных АГ пожилого возраста коррелирует с наличием сосудистых осложнений, возрастом и продолжительностью болезни, что позволяет обозначать ЭД как предиктор очень высокого сердечно-сосудистого риска [29]. Можно также оценивать ЭД изолированных артерий сопротивления *in vitro* путем получения сосудов, выделенных из биоптатов подкожной ткани ягодицы, которые затем исследуются на миографе с давлением. Появились другие неинвазивные техники, которые включают тонометрию по пульсу кончика пальца и измерение толщины интимы-медии, что считается отражением эндотелиальной функции. Вследствие того, что ЭД ассоциирована с артериальным воспалением, маркеры ЭД включают растворимые формы, которые могут быть измерены в плазме.

Для изучения ЭД нами было обследовано 24 женщины с АГ 1–3 степени, риск 3–4, средний возраст которых составил 51,7 года, продолжительность заболевания в среднем 11 лет. Было проведено клиничко-лабораторное обследование, которое включало анализ липидограммы, инсулина крови, гликированного гемоглобина, С-пептида, мониторинг АД, эхокардиографическое исследование

(ЭХОКГ). Индекс массы тела в среднем был 33,4 кг/м². У обследуемых женщин ранее не наблюдались сердечно-сосудистые осложнения в виде инфарктов и инсультов. В исследуемой группе 4 женщины курили, 9 страдали сахарным диабетом типа 2, длительность которого составляла не более 10 лет. Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвукового аппарата ALOKA SSD-5500 линейным электронным мультисекторным датчиком 5–13 МГц по методике Celermajer и соавт. Плечевую артерию визуализировали в продольном сечении на 2–5 см проксимальнее локтевого сгиба. Диаметр оценивали в покое после 10 минут отдыха. Стимулом, вызывающим зависимость от эндотелия дилатацию периферических артерий, являлась реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, в которой создавалось давление на 40–50 мм рт. ст. выше систолического. Диаметр оценивали после снятия манжеты через 60 с. После восстановления диаметра артерии через 15 минут пациентка принимала 0,5 мг нитроглицерина сублингвально в качестве эндотелий-независимого стимула.

Нормальной реакцией плечевой артерии принято считать 10% и более от исходного диаметра при пробе с реактивной гиперемией и 20% и более при пробе с нитроглицерином.

Были проанализированы показатели сосудистой реактивности плечевой артерии. Исходный диаметр плечевой артерии в покое составил в среднем 0,41 см. Показатель процента прироста диаметра артерии на эндотелийзависимый стимул был снижен и составил в среднем 9,26%. У 2 пациенток при проведении пробы определялась парадоксальная вазоконстрикторная реакция, которая свидетельствует о более выраженной дисфункции эндотелия, что, вероятно, можно связать с более длительным течением АГ и наличием сахарного диабета типа 2. У курящих пациенток не выявилось отклонения от нормы, однако, у этих женщин длительность АГ была не более 7 лет, и они были достоверно моложе (средний возраст составлял 37 лет). При проведении пробы с нитроглицерином достоверных отклонений от нормы не наблюдалось.

Другим важным аспектом рассматриваемой проблемы является микроальбуминурия (МАУ), рассматриваемая многими также как проявление ЭД. МАУ при большинстве патологических условий связана с нарушением капиллярной стенки клубочка с транскапиллярной потерей альбумина. Под термином «микроальбуминурия» понимают экскрецию альбумина с мочой в количестве, превышающем физиологическую норму, но ниже пределов чувствительности обычно используемых методов: за 24 часа более 30 мг (> 20 мкг/мин.) и до 300 мг альбумина (200 мкг/мин.). При диабете ЭД тесно связана с МАУ и может предшествовать ее появлению. Также было показано, что МАУ коррелирует с маркерами ЭД и риском смерти у пациентов с сахарным диабетом. Некоторые исследования показывают, что при АГ МАУ может отражать ЭД [31–32]. В другом исследовании у, казалось бы, здоровых субъектов МАУ, но не ЭД, коррелировала с сердечно-сосудистыми факторами риска, демонстрируя, что МАУ может предшествовать ЭД. Учитывая, что кроме фенестрированных эндотелиальных клеток МАУ могут способствовать базальная мембрана, подоциты,

канальцы, похоже, что время развития ЭД и МАУ может различаться при заболеваниях с разной патофизиологией, даже если они как-то связаны.

Выявлена значимая корреляция МАУ с систолическим артериальным давлением (САД), в том числе в зависимости от его уровня, вариабельности, а также с суточным индексом (СИ) и индексом времени (ИВ) ночного САД. Наиболее высокий уровень МАУ обнаружен у больных АГ, отнесенных к категориям «night-peaker» и «non-dipper» как по уровню САД, так и по уровню ДАД. В ряде литературных источников отмечено, что клинически значимая альбуминурия наблюдается, как правило, при ДАД более 100 мм рт. ст.

Обнаружены тесные корреляционные связи между уровнем МАУ и атерогенным потенциалом сыворотки крови (общий холестерин, триглицериды, фибриноген), а также с индексом массы тела (ИМТ), что позволяет рассматривать МАУ не только как проявление поражения органов-мишеней при АГ, но и как составляющую метаболического синдрома.

Динамика МАУ может служить одним из критериев эффективности лечения того или иного патологического состояния. При АГ снижение АД при одновременном уменьшении МАУ расценивается как более надежный показатель эффективности терапии, чем снижение этих показателей в отдельности.

Важную роль в прогрессировании поражения сосудов, как полагают, играет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), основным эффекторным пептидом которой является ангиотензин II (АТ-II). Воздействие АТ-II на рецепторы ангиотензина стимулирует пролиферацию клеток и процессы, получившие название «ремоделирование органов и тканей». Огромное значение эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний вообще и сердечной недостаточности в частности вытекает уже из того, что основная часть ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) расположена на мембране эндотелиальных клеток, поэтому гиперактивация РААС является непременным условием ЭД [33].

Повышение активности АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых B_2 -рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза оксида азота и повышению тонуса гладкомышечных клеток сосудов.

На сегодняшний день имеется две группы препаратов, снижающих синтез АТ-II либо блокирующих точку его приложения: ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов АТ-1. Уменьшая образование АТ-II и блокируя его действие на рецепторы, ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов АТ-1 ослабляют не только внутрипочечные гемодинамические, но и пролиферативные эффекты АТ-II. Следовательно, блокада действия АТ-II с помощью препаратов этих групп позволяет сохранить нормальную структуру почечной ткани и предупредить прогрессирование гломерулосклероза. Кроме того, ингибиторы АПФ и блокады рецепторов АТ-II дают мощный антигипертензивный эффект, что дополняет их нефропротективное действие [34].

Группа исследователей проекта HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation, 2000) убедительно пока-

зала, что МАУ строго ассоциирована с риском развития клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС), смертью и развитием сердечной недостаточности. Это подтверждает гипотезу о МАУ как о раннем маркере повреждения артерий и факторе, отражающем наличие общего поражения сосудов.

Современные данные убедительно демонстрируют, что МАУ является не только маркером вовлечения в патологический процесс почек, но и точно отражает как степень генерализованного поражения микрососудов, так и степень суммарного риска развития осложнений и неблагоприятных исходов.

Другой подход к лечению ЭД — это исключить компоненты процесса болезни, которые запускают повреждение эндотелия. Так, снижение уровней гомоцистеина при гипергомоцистеинемии при употреблении фолиевой кислоты может уменьшить ЭД. Миметики L-аргинина и тетрагидробиоптерина могут улучшить эндотелиальную функцию посредством увеличения биодоступности NO. Однако некоторые исследования не выявили уменьшения ЭД при приеме L-аргинина. В последнее время утверждается, что ацетилсалициловая кислота является агентом, который может уменьшить оксидативный стресс и улучшить эндотелиальную функцию. Значительную конкуренцию в воздействии на микроциркуляторное звено аспирина могут составить средства, также способствующие восстановлению функции и антитромботического потенциала эндотелия и нормализующие реологические свойства крови. Это, прежде всего, касается применения сулодексида (весаел дуэ ф), влияющего и на состояние эндотелия, и на микроциркуляцию, и на систему гемостаза. Доказано, что статины также оказывают благоприятный эффект на эндотелиальную функцию, который может выражаться частично в снижении уровня липидов, но также в их плейотропных противовоспалительных эффектах. Терапия статинами увеличивает число циркулирующих клеток-предшественников эндотелия [35]. Более мягким, но достаточно стойким действием на липидный обмен, а также уровень МАУ обладает хофитол — лекарственное средство, обладающее системным действием на печень и почки, а также цитопротекторным эффектом.

Новый удивительный аспект эндотелиальной функции возникает при исследовании эндотелиальных клеток-предшественников. Это изначально клетки красного костного мозга, которые имеют способность созреть до эндотелиальных клеток и могут играть физиологическую роль в восстановлении повреждений эндотелия. Уровни циркулирующих клеток-предшественников эндотелия обратно коррелируют со степенью ЭД у людей при разной степени сердечно-сосудистого риска. Интересно, что экспрессия оксида азота и его дериватов клетками стромы красного костного мозга играет важную роль в выделении клеток-предшественников эндотелия. Особенно интересной для пациентов может быть находка, что эритропоэтин является сильным физиологическим стимулом для мобилизации клеток-предшественников эндотелия. Кроме того, перемещение клеток-предшественников эндотелия может представлять новый подход к терапии и уже имеет некоторый успех при периферической ишемии и при ишемии миокарда, включая запуск

неоваскуляризации и потенциальной трансдифференцировки в кардиомиоциты.

В заключение следует еще раз напомнить о важности ранней диагностики ЭД у больных сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом. В этом плане наиболее простым исследованием нам представляется определение МАУ. Если МАУ является моносимптомом, то целесообразно провести исследования для выявления латентных заболеваний и патологических состояний, для которых характерна МАУ. Так как это, прежде всего, сахарный диабет и АГ, то необходимо в течение нескольких дней проводить мониторинг АД и исследовать толерантность к глюкозе. В случаях, когда МАУ является одним из симптомов имеющегося патологического состояния или заболевания, необходимо наблюдение за динамикой, что позволяет не только уточнить прогноз, но и скорректировать лечение основного заболевания. При назначении терапии следует учитывать нефротоксичность некоторых препаратов, в связи с чем их применение при наличии МАУ должно быть ограничено.

Таким образом, несмотря на всю важность проблемы, ЭД остается одним из наиболее изучаемых факторов сердечно-сосудистых катастроф и в то же время наименее исследованных разделов экспериментальной и клинической медицины.

Литература

1. Петрищев Н.Н., Т.Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. Петрищев Н.Н., ред. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Изд.-во СПбГМУ. 2003;4–37.
2. Endemann D.H, Schiffrin E.L. Endothelial Dysfunction J Am Soc Nephrol 2004;15:1983–1992.
3. Цатурян В. В. Дисфункция эндотелия и ее взаимосвязь с другими факторами риска сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом типа 2. Автореф. на соиск. дис. к. м. н. СПб;2004:24.
4. Семидоцкая Ж.Д. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с хроническим гломерулонефритом. Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гематологии. Сб. мат. Первого объединенного конгресса. М;2002:37.
5. Ageev Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Consilium medicum. Сердечная недостаточность. 2001;3(2):61–63.
6. Vanhoutte P.M. Other endothelium-derived vasoactive factors. Circulation 1993;87[Suppl V]:9–17.
7. Kupprion C, Matamed K, Sage EH: SPARC (BM-40, osteonectin) inhibits the mitogenic effect of vascular endothelial growth factor on microvascular endothelial cells. J Biol Chem 1998;273:29635–29640.
8. Goonasekera C.D., Dillon M.J. Vascular endothelium and nitric oxide in childhood hypertension. Pediatr Nephrol 1998;12(8):676–689.
9. Ferrara N: Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. Kidney Int 1999;56:794–814.
10. Kim Y-G, Suga S, Kang D-H, Jefferson JA, Mazzali M, Gordon KL et al. Vascular endothelial growth factor accelerates renal recovery in experimental thrombotic microangiopathy. Kidney Int 2000;58:2390–2399.
11. Thrombospondins. Curr Opin Cell Biol 1991;3:792–799.
12. Yevdokimova N, Wahab NA, Mason R: Thrombospondin 1 is the key activator of TGF- β 1 in human mesangial cells exposed to high glucose. J Am Soc Nephrol 2001;12:703–712.

13. Border WA, Noble NA: Transforming growth factor-beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994;1286–1292.
14. Shankland SJ, Wolf G: Cell cycle regulatory proteins in renal disease: Role in hypertrophy, proliferation, and apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278:F515–F529.
15. Pepin C.J. Clinical implications of endothelial dysfunction. *Clin Cardiol* 1998;21(11):795–799.
16. Halcox J.P., Shenke W.H. Zalos G. et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106(6):653–658.
17. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? *Рус. мед. журн.* 2001;9(2):88.
18. Шишкин А.Н. Современная стратегия терапии эндотелиальной дисфункции с позиций доказательной медицины. *Врачебные ведомости.* 2008;3(45): 6–19.
19. Ferro C. J., Webb D. J. Endothelial dysfunction and hypertension. *Drugs* 1997;53(Suppl. 1):30–41.
20. Bilsel A. S., Moini H., Tetik E., et al. 17Beta-estradiol modulates endothelin-1 expression and release in human endothelial cells, *Cardiovasc Res* 2000;46(3):579–84.
21. Caulin-Glaser T. Primary Prevention of Hypertension in Women. *J Clin Hypertens* 2000;2(3):204–214.
22. August P., Oparil S. Hypertension in Women. *J Clin End Met* 1999;84(6):1862–1866.
23. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The role of oxidant stress. *Circ Res* 2000;87(10):840–844.
24. Kang DH, Anderson S, Kim YG, Mazzali M, Suga S, Jefferson JA et al. Impaired angiogenesis in the aging kidney: Potential role of VEGF and TSP-1 in renal disease. *Am J Kid Disl* 2001;37:601–611.
25. Giannattasio C, Mangoni AA, Failla M, Carugo S, Stella ML, Stefanoni P et al. **Impaired radial artery compliance** in normotensive subject with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1996;124 (2):249–260.
26. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:664–71.
27. Затеищикова А.А., Затеишиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. *Кардиология.* 1998;(9):68–80.
28. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н., Атьков О.Ю., Карпов Ю.А. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. *Кардиология.* 1997;7:41–46.
29. Некрутенко Л.А., Агафонов А.В., Лыкова Д.А. Дисфункция эндотелия и возможности ее коррекции индапамидом-ретард у больных артериальной гипертензией пожилого возраста. *Consilium medicum. Артериальная гипертензия.* 2004;1(10):21–23.
30. Mattei P., Virdis A., Ghiadoni L., Taddei S., Salvetti A.(1997) Endothelial function in hypertension. *J Nephrol* 1997;10(4):192–197.
31. Шишкин А.Н. Дисфункция эндотелия и микроальбуминурия. Клиническое значение и терапевтические подходы. Передовые медицинские технологии практическому здравоохранению. Материалы научно-практической конференции, посвященной 50-летию юбилею ГБ №20. 2008:193–199.
32. Bakris GL. Microalbuminuria: what is it? *Clin Hypertens* 2001;3:99–102.
33. Stern M, Williams K, Gonzalez-Villalpando C et al. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004;27(11):2676–81.
34. Ibsen H., Olsen M.N., Wachtell K. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2005;45:198–202.
35. Ваулин Н.А. Антиатеросклеротические эффекты статинов: обзор клинических исследований. *Фарматека* 2004;6:56–61.