

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-3-8-13

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЯ РИГИДНОСТИ СТЕНКИ ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

А.О. Шевченко<sup>1, 2</sup>, И.Ю. Тюняева<sup>1</sup>, А.А. Насырова<sup>1</sup>, Н.П. Можейко<sup>1</sup>, С.В. Готье<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра кардиологии, Москва, Российская Федерация

**Введение.** У пациентов с трансплантированным сердцем неинвазивные методы мониторинга позволят выявлять риск возникновения острого отторжения трансплантата, а также сократить количество плановых биопсий. Доказана связь с развитием отторжения трансплантированного сердца и изменением упруго-эластических свойств общей сонной артерии (ОСА). **Цель исследования.** Изучить динамику показателя ригидности (iRIG) ОСА у пациентов после трансплантации сердца (ТС) на фоне лечения отторжения трансплантата. **Методы.** Обследовано 59 пациентов после трансплантации сердца (ТС). В зависимости от течения отторжения и эффективности лечения по результатам эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) были выделены: пациенты без признаков отторжения (n = 21); реципиенты, у которых признаки отторжения были выявлены по результатам только 1-й ЭМБ (n = 20), по результатам 1-й и 2-й ЭМБ (n = 15); пациенты с персистирующим гуморальным отторжением по результатам всех ЭМБ (n = 3). Величину iRIG оценивали по результатам ультразвукового исследования ОСА по эмпирической выведенной формуле. **Результаты.** Средние значения показателя iRIG ОСА у пациентов без отторжения, по данным всех биопсий, с течением времени значимо не изменялись  $6280 \pm 2143$ ,  $6083 \pm 2388$ ,  $6362 \pm 1984$  и  $6188 \pm 3012$  см/сек<sup>2</sup> (p = 0,11, p = 0,13, p = 0,17 между 1-м и 2-м, 2-м и 3-м, 3-м и 4-м значениями соответственно). У всех пациентов с отторжением показатель iRIG снижался на фоне лечения, но был достоверно выше даже после успешного купирования. У пациентов с персистирующим отторжением величина iRIG ОСА не снижалась и имела тенденцию к повышению ( $17\,459 \pm 9702$  см/сек<sup>2</sup> по результатам 1-й биопсии, до  $21\,305 \pm 10\,448$  см/сек<sup>2</sup> по результатам 4-й биопсии). **Выводы.** У пациентов с трансплантированным сердцем показатель iRIG ОСА значимо не изменяется с течением времени, прошедшего после ТС. Величина iRIG ОСА повышается при всех типах отторжения, с последующим его снижением на фоне проводимой терапии; у пациентов с персистирующей формой отторжения показатель iRIG остается высоким. Оценка показателя iRIG ОСА может быть использована для неинвазивного мониторинга пациентов после ТС и выявления пациентов с высоким риском отторжения трансплантата.

*Ключевые слова:* трансплантация сердца, отторжение, общая сонная артерия, упруго-эластические свойства, индекс ригидности.

## DYNAMICS OF IRIG IN TREATMENT OF HEART TRANSPLANT REJECTIONS

A.O. Shevchenko<sup>1, 2</sup>, I.Yu. Tyunyaeva<sup>1</sup>, A.A. Nasyrova<sup>1</sup>, N.P. Mozheiko<sup>1</sup>, S.V. Gautier<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

In cardiac recipients non-invasive monitoring will identify the risk of acute rejection, as well as reduce the number of routine biopsies. The relation between the development of the transplanted heart rejection and the change of elastic properties of common carotid artery has been proved. **Aim:** to analyze dynamics of iRIG in treatment

**Для корреспонденции:** Шевченко Алексей Олегович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru.

**For correspondence:** Shevchenko Aleksey Olegovich. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru.

of graft rejection in heart recipients. **Materials and methods.** 59 heart recipients were examined: 21 patients (pts) without rejection, 20 pts – with rejection after 1<sup>st</sup> biopsy, 15 pts – with rejection after 1<sup>st</sup> and 2 biopsies, 3 pts – with persistent rejection after all biopsies. iRIG was estimated using empirical equation. **Results.** Dynamics of iRIG in pts. without rejection according to all biopsies over time was not significantly changed  $6280 \pm 2143$ ,  $6083 \pm 2388$ ,  $6362 \pm 1984$  and  $6188 \pm 3012$  cm/sec<sup>2</sup> ( $p = 0.11$ ,  $p = 0.13$ ,  $p = 0.17$  between the 1st and 2nd, 2nd and 3rd, 3rd and 4th values, respectively). In pts. with rejection iRIG decreased during treatment, but was significantly higher even after successful treatment. In patients with persistent rejection iRIG did not decrease and tended to increase ( $17\,459 \pm 9702$  cm/sec<sup>2</sup> on the results of the 1st biopsy to  $21\,305 \pm 10\,448$  cm/sec<sup>2</sup> on the results of the 4th biopsy). **Conclusions.** In patients with heart transplant iRIG does not change significantly with the time after transplantation. iRIG increases in all types of rejection, followed by its decrease in the course of therapy; in patients with persistent rejection iRIG remains high. Evaluation of iRIG can be used for non-invasive monitoring of patients after heart transplantations (HTx) and to identify patients at high risk of transplant rejection.

*Key words:* heart transplantation, rejection, common carotid artery, elastic properties, rigidity index.

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается существенный рост выживаемости пациентов после трансплантации сердца (ТС), а также увеличение продолжительности их жизни [1]. Проблема организации ведения пациентов с трансплантированным сердцем в отдаленном периоде после трансплантации имеет в настоящее время большую актуальность. По-прежнему одной из ведущих причин, лимитирующих выживаемость реципиентов после ТС, является отторжение сердечного трансплантата, угроза возникновения которого остается всю жизнь. Неинвазивные методы мониторинга разрабатываются с целью выявления пациентов с высоким риском возникновения реакции отторжения трансплантата, при сокращении плановых биопсий, для выявления показаний к внеплановому их проведению и при необходимости своевременной госпитализации в специализированное лечебное учреждение и проведения патогенетического лечения. Ранее нами было показано, что отторжение сердечного трансплантата сопровождается изменением упруго-эластических свойств стенки магистральных артерий, в частности общей сонной артерии (ОСА), и был разработан показатель ригидности сосудистой стенки, величина которого связана с риском развития отторжения трансплантата [2]. Мы предполагаем, что изменения упруго-эластических свойств ОСА при отторжении могут носить функциональный характер и быть обратимыми при успешном лечении отторжения.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данной работы было изучить функциональные показатели стенки общей сонной артерии в динамике у пациентов после трансплантации сердца на фоне лечения отторжения трансплантата.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Результаты исследования основаны на анализе данных, полученных при динамическом наблюдении в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова 59 реципиен-

тов трансплантированного сердца в период с января 2013 г. по май 2015 г. Среди обследованных пациентов преобладали мужчины – 39 (66,1%), средний возраст больных составил  $48 \pm 14,9$  года (от 16 до 75 лет). Показанием к ТС была терминальная сердечная недостаточность на фоне дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) у 34 (57,6%) пациентов, у 21 (35,6%) – на фоне ишемической кардиомиопатии (ИКМП), и у 4 (6,7%) пациентов – на фоне гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП).

Реципиенты сердца были обследованы спустя 7–729 дней (в среднем  $131 \pm 85$  дней) после операции трансплантации сердца. Все пациенты после трансплантации получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую в себя такролимус, препараты микофеноловой кислоты, метилпреднизолон. При выявлении иммуногистохимических и гистологических признаков отторжения назначалось соответствующее лечение или проводилась коррекция иммуносупрессивной терапии.

Ультразвуковое исследование ОСА проводилось спустя 5–7 дней после ТС, а также при плановом обследовании, перед выполнением эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ), на фоне медикаментозной терапии отторжения, и спустя 12–19 дней после медикаментозного купирования отторжения.

У пациентов без признаков отторжения повторное ультразвуковое исследование ОСА проводилось в рамках планового обследования.

Изучение функциональных показателей стенки ОСА выполнялось с применением ультразвуковой системы Vivid 7 линейным мультисекторным датчиком 9 МГц методом ультразвукового сканирования с измерением диаметра просвета сосуда и оценкой гемодинамических параметров с применением спектрального доплеровского режима (рис. 1, а, б).

Показатель ригидности сосудистой стенки (iRIG), рассчитывался по эмпирически выведенной формуле:

$$iRIG = [(Vs - Vd) / aT] * [(D_2^2 - D_1^2) / D_2^2] \text{ (cm/sec}^2\text{)},$$

где Vs и Vd – соответственно пиковая систолическая и конечная диастолическая скорости кровотока,

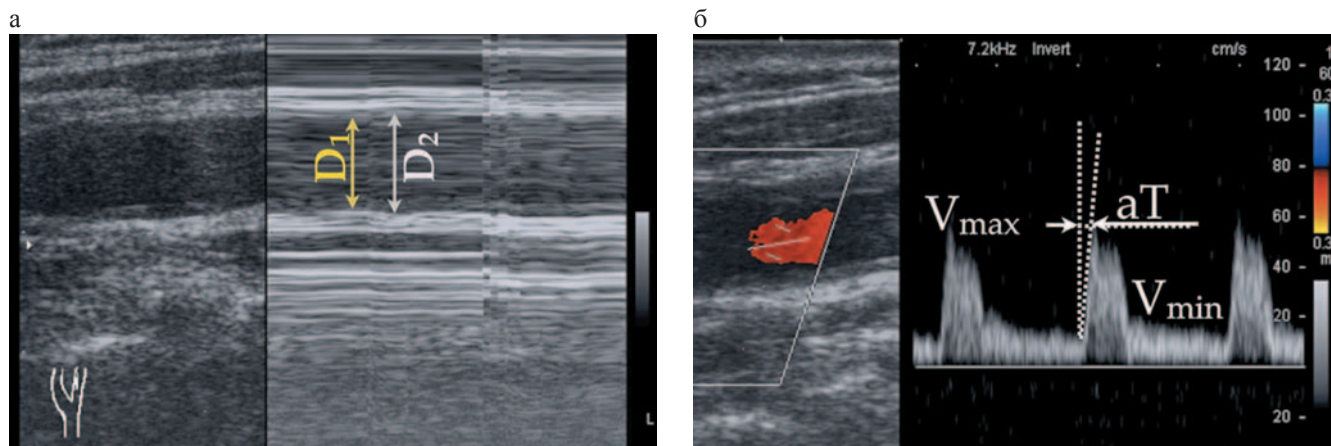


Рис. 1. Методика исследования состояния ОСА: а – измерение внутрисосудистого диаметра ОСА; б – измерение доплерографических показателей.  $V_{max}$  – пиковая систолическая скорость кровотока ( $V_s$ ),  $V_{min}$  – конечная диастолическая скорость кровотока ( $V_d$ ),  $aT$  – время ускорения кровотока,  $D_1$  и  $D_2$  – соответственно минимальный и максимальный диаметры ОСА

Fig. 1. iRIG measure

$aT$  – время ускорения кровотока,  $D_1$  и  $D_2$  – минимальный и максимальный диаметры ОСА соответственно [2].

Трансвенозную ЭМБ выполняли согласно принятому в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова протоколу, в разные сроки после трансплантации. Анализ биоптатов проводили в отделении клинической патологии (заведующий профессор И.М. Ильинский). Оценку степени отторжения определяли согласно Станфордской классификации, утвержденной Международным обществом по трансплантации сердца и легких в 1990 г.; оценку признаков отторжения гуморального типа проводили на криостатных срезах с помощью метода иммунофлуоресценции. Определяли фиксацию основных классов иммуноглобулинов (G, M, A), компонентов комплемента (C3 и C4d), экспрессию HLA-DR-антигенов, наличие фибрина в стенках сосудов миокарда и фибринового преципитата в микроциркуляции [4]. Препараты исследовали в световом поле и в ультрафиолетовом свете с помощью микроскопа Laborlux S (Leika) при увеличениях  $\times 100$ ,  $\times 200$ ,  $\times 400$ ,  $\times 630$ ,  $\times 1000$ .

Статистическая обработка результатов исследования производилась с использованием пакета программного обеспечения SPSS 18.0 (SPSS Inc., США). Для проверки нормальности распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. Достоверность различий количественных показателей, отвечающих критериям нормального распределения, определялась по t-критерию Стьюдента, в остальных случаях – с использованием критерия Манна–Уитни. Различия качественных признаков оценивались путем построения таблиц сопряженности и их последующего анализа с помощью критерия хи-квадрат. Проводился корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Пирсона и

коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Во всех использованных в исследовании методах статистического анализа достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У включенных в исследование пациентов с трансплантированным сердцем при проведении ЭМБ с иммуногистохимическим и гистологическим исследованиями биоптатов признаки гуморального отторжения трансплантата AMR1 были выявлены у 19 (32,2%) больных, признаки острого клеточного отторжения сердечного трансплантата 1A–1B были выявлены у 12 (20,3%) пациентов, у 4 (6,8%) пациентов – признаки и клеточного, и гуморального типов отторжения; 3 (5,1%) пациента – с персистирующим гуморальным отторжением, и у 21 (35,6%) пациента по результатам биопсии не было выявлено признаков отторжения (рис. 2).

Определение показателя iRIG ультразвукографическим методом проводилось в день проведения ЭМБ. Величина показателя ригидности стенки ОСА iRIG не зависела от пола, возраста, исходного заболевания и времени, прошедшего после ТС (рис. 3).

Величина показателя iRIG не зависела также от концентрации такролимуса в плазме крови пациентов (рис. 4).

В зависимости от течения отторжения и эффективности лечения пациенты были разделены на следующие подгруппы.

У 21 пациента трансплантированного сердца по результатам всех проведенных биопсий не было выявлено гистологических и иммуногистохимических признаков отторжения. Средний интервал между 1-й и 2-й биопсиями составлял  $156 \pm 223$  дня (6–

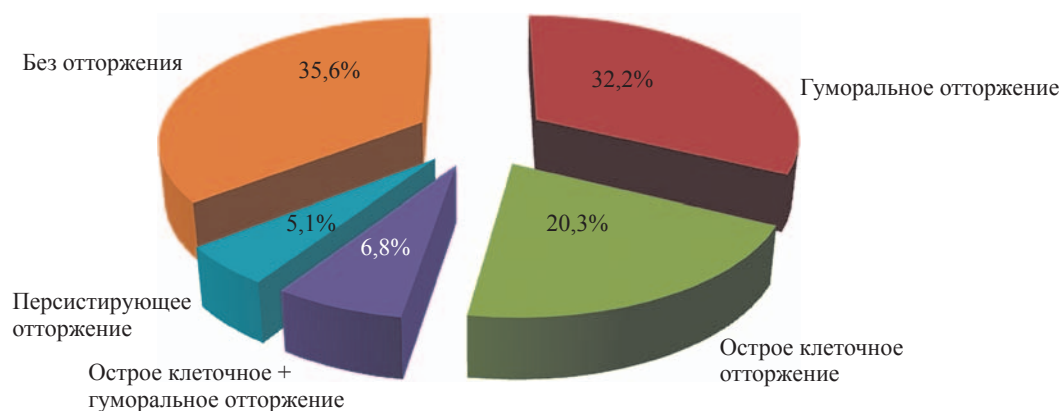


Рис. 2. Распределение пациентов по типам отторжения по данным ЭМБ

Fig. 2. Frequency types of rejection in recipients after biopsy

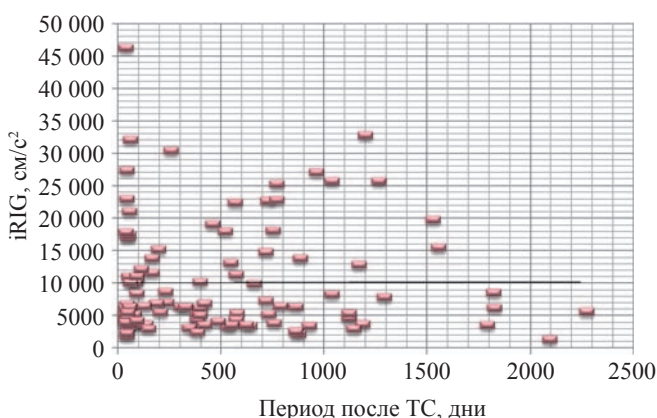


Рис. 3. Зависимость показателя ригидности стенки ОСА iRIG от времени, прошедшего после ТС

Fig. 3. Correlation between iRIG and time after HTx

458 дней), между 2-й и 3-й, 3-й и 4-й биопсиями –  $15 \pm 23$  дня (6–73 дня),  $21 \pm 19$  (7–52 дня) соответственно (рис. 5, а).

При этом показатель величины ригидности стенки ОСА статистически значимо не изменялся с течением времени после ТС и составил  $6280 \pm 2143$ ,  $6083 \pm 2388$ ,  $6362 \pm 1984$  с и  $6188 \pm 3012$  см/с<sup>2</sup> ( $p = 0,11$ ,  $p = 0,13$ ,  $p = 0,17$  между 1-м и 2-м, 2-м и 3-м, 3-м и 4-м значениями соответственно).

У 15 реципиентов по результатам 1-й и 2-й ЭМБ, несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию, были выявлены признаки отторжения. Средний интервал между проведением 1-й и 2-й биопсии составил  $125 \pm 229$  дней (5–512 дней). По результатам 3-й и 4-й биопсий признаков отторжения у данной группы пациентов выявлено не было. Средний интервал между 2-й и 3-й биопсиями составил  $32 \pm 48$  дней (6–105 дней), между 3-й и 4-й –  $110 \pm 180$  дней (5–319 дней). При расчете показателя ригидности артериальной стенки ОСА в день 1, 2, 3 и 4-й биопсий средние значения iRIG составили  $13\,186 \pm 4823$ ,  $15\,664 \pm 5291$ ,  $12\,085 \pm$

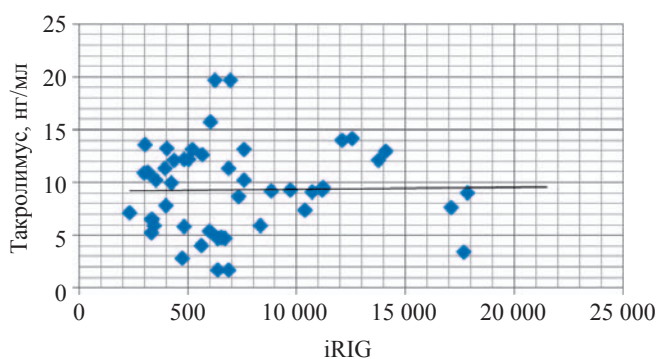


Рис. 4. Зависимость показателя ригидности стенки ОСА iRIG от концентрации такролимуса в плазме крови реципиентов

Fig. 4. Correlation between iRIG and concentration of tacrolimus in recipients

$4911,3$ ,  $11\,394 \pm 5321,8$  см/с<sup>2</sup> соответственно. При этом отмечалось нарастание iRIG с последующим его снижением, после купирования отторжения, однако, при сравнительном анализе с группой реципиентов без отторжения показатель iRIG был значительно выше, даже после купирования отторжения ( $p = 0,01$ ) (рис. 5, б).

У 20 реципиентов признаки отторжения были выявлены только по результатам 1-й ЭМБ, а результаты всех последующих трех биопсий были отрицательными. Средний интервал между проведением 1-й и 2-й биопсии составил  $136 \pm 222$  дня (5–366 дней), между 2-й и 3-й, 3-й и 4-й ЭМБ –  $26 \pm 64$  дня (7–133 дня) и  $37 \pm 21$  дней (21–68 дней) соответственно. При расчете показателя ригидности артериальной стенки ОСА за сутки до, в день, сутки после 1, 2, 3 и 4-й биопсий средние значения iRIG составили  $12\,050 \pm 3892$ ,  $8997 \pm 3291$ ,  $9097 \pm 4019,54$ ,  $8791,2 \pm 3341,5$  см/с<sup>2</sup> соответственно. Следует отметить, что у данной группы пациентов произошло значительное снижение показателя ригидности ( $p = 0,003$ ), и при последующем мониторинговании зна-

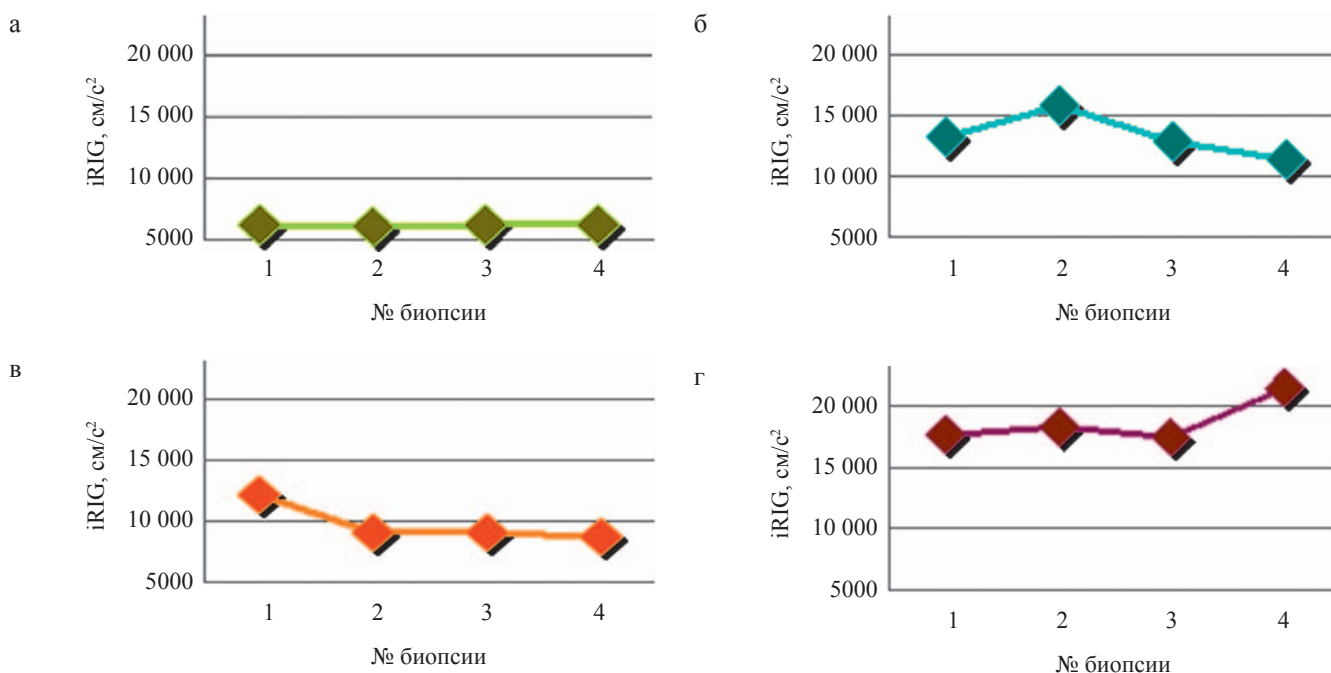


Рис. 5. Динамика показателя iRIG OCA у пациентов с трансплантированным сердцем: а – без признаков отторжения по результатам всех биопсий; б – с признаками отторжения по результатам 1-й и 2-й ЭМБ; в – с признаками отторжения только на 1-й ЭМБ; г – у реципиентов с персистирующим отторжением

Fig. 5. iRIG dynamics in recipients: а – without rejection; б – with rejection after 1st and 2 biopsies; в – with rejection after 1<sup>st</sup> biopsy; г – with persistent rejection

чение данного показателя статистически значимо не отличалось от показателей группы пациентов без признаков отторжения ( $p = 0,11$ ) (рис. 5, в).

У 3 пациентов по результатам всех 4 биопсий было выявлено персистирующее гуморальное отторжение. При этом показатель ригидности стенки OCA iRIG сохранялся высоким и имел тенденцию к повышению. Средние значения показателя iRIG составляли от  $17\ 459 \pm 9702$  см/с² по результатам 1-й биопсии до  $21\ 305 \pm 10\ 448$  см/с² по результатам 4-й биопсии. Средний интервал между 1-й и 2-й биопсиями составлял  $10 \pm 5$  дней (7–17 дней), между 2-й и 3-й биопсиями  $15 \pm 18$  дней (5–37 дней), между 3-й и 4-й биопсиями –  $7 \pm 4$  дня (5–12 дней) (рис. 5, г).

Результаты проведенного проспективного исследования свидетельствуют о том, что у реципиентов сердца без морфологических и иммуногистохимических признаков отторжения сердечного трансплантата средние значения неинвазивного показателя ригидности артериальной стенки общей сонной артерии при динамическом наблюдении достоверно не изменяются. В то же время у пациентов с признаками отторжения сердечного трансплантата средние значения показателя iRIG достоверно выше, чем у пациентов без отторжения, и на фоне эффективного лечения отторжения трансплантата отмечается достоверное снижение этого показателя. При этом у больных с сохраняющимися мор-

фологическими и иммуногистохимическими признаками отторжения средние значения показателя iRIG остаются повышенными и имеют тенденцию к дальнейшему увеличению.

Наблюдаемые изменения значений показателя iRIG у реципиентов сердца с признаками отторжения сердечного трансплантата могут объясняться изменениями эластичных свойств и тонуса артериальной стенки под воздействием ряда гуморальных факторов. Наиболее значимая роль в регулировании тонуса гладкомышечных клеток сосудистой стенки принадлежит эндотелию. Было показано, что у больных с признаками отторжения сердечного трансплантата в крови отмечается повышение уровней различных биомаркеров, в частности таких как sCD40L, sCD30, которые, в свою очередь, могут оказывать непосредственное влияние на эндотелий сосудов эластического типа, к которым относится OCA, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции [5–8]. На фоне повышения активности системного воспалительного ответа отмечается отек и инфильтрация меди и адвентиции артериальной стенки макрофагами, нейтрофилами, которые, в свою очередь, вырабатывают различные коллагеназы и эластазы, что приводит к избыточному образованию атипичного коллагена и одновременной деградации волокон эластина, отложению хондроитинсульфата, фибронектина, гепаринсульфата, протеогликанов в стенке сосудов [9, 10].

Обращает на себя внимание тот факт, что снижение значения показателя ригидности артериальной стенки iRIG у больных с отторжением сердечного трансплантата не было связано непосредственно с изменением медикаментозной терапии для лечения отторжения (назначение метилпреднизолона, моноклональных антител, увеличение дозировок иммуносупрессантов), но отмечалось после эффективного купирования острого отторжения. У реципиентов с сохраняющимися признаками острого клеточного или антителоопосредованного отторжения на фоне соответствующей терапии значения показателя iRIG не только не снижались, но имели тенденцию к повышению.

Таким образом, результаты проведенного проспективного исследования подтверждают полученные ранее данные, свидетельствующие о том, что неинвазивный показатель ригидности артериальной стенки общей сонной артерии может быть использован в качестве скринингового предиктора отторжения сердечного трансплантата у реципиентов сердца.

## ВЫВОДЫ

Средние значения показателя ригидности сосудистой стенки общей сонной артерии iRIG у пациентов с трансплантированным сердцем с морфологическими и иммуногистохимическими признаками острого клеточного или антителоопосредованного отторжения сердечного трансплантата достоверно выше, чем у пациентов без признаков отторжения.

Значения показателя iRIG у реципиентов сердца без признаков отторжения не зависят от длительности периода времени, прошедшего после операции трансплантации сердца, и достоверно не изменяются при повторных измерениях.

Купирование острого клеточного или антителоопосредованного отторжения сердечного трансплантата сопровождается достоверным снижением значений показателя iRIG.

У реципиентов трансплантированного сердца с персистирующим отторжением трансплантата на фоне медикаментозной терапии значения показателя iRIG не только не снижаются, но имеют тенденцию к повышению, что исключает возможность непосредственного влияния медикаментозной терапии на значения показателя iRIG.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Шевченко АО, Попова ВН. Пациент с трансплантированным сердцем: Руководство для врачей по ведению пациентов, перенесших трансплантацию сердца. М.–Тверь: Триада, 2014: 144. *Gautier SV, Shevchenko AO, Poptsov VN. Patient s transplantirovannym serdtsem: Rukovodstvo dlya vrachej po vedeniyu patsientov, perenesshikh transplantatsiyu serdtsa. M.–Tver': Triada, 2014: 144.*
2. Способ ранней скрининговой диагностики гуморального отторжения трансплантированного сердца. Патент РФ № 2557699 от 29 июня 2015 г. *Sposob rannej skringingovoj diagnostiki gumornalogo otorzheniya transplantirovannogo serdca. Patent-RF-2557699-ot-29-iyunya-2015g.*
3. *Shevchenko AO, Tunyaeva IU, Nasyrova AA, Ilynsky IV, Shevchenko OP, Poptsov VN et al. Common carotid artery wall rigidity index is a marker of cardiac allograft rejection. J. Heart Lung. Transplant. 2015; 4S: S298.*
4. *Hammond EH, Stehlik J, Snow G. Utility of Histologic Parameters in Screening for Antibody-Mediated Rejection of Cardiac Allograft: A Study of 3170 Biopsies. J. Heart Lung. Transplant. 2005; 24: 2015–2021.*
5. *Book WM, Kelley L, Gravanis MB. Fulminant mixed humoral and cellular rejection in cardiac transplant recipient: a review of the histologic findings and literature. J. Heart. Lung. Transplant. 2003; 22; 5: 604–607.*
6. *Wood S. et al. Transient Blockade of Delta-like Notch Ligands Prevents Allograft Rejection Mediated by Cellular and Humoral Mechanisms in a Mouse Model of Heart Transplantation. The Journal of Immunology. 2015; 194; 6: 2899–2908.*
7. *Li G, Sanders JM, Bevard MH et al. CD40 ligand promotes Mac-1 expression, leukocyte recruitment, and neointima formation after vascular injury. Am. J. Pathol. 2008; 172 (4): 1141–1152.*
8. *Michael T, Gewaling M, Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide, mechanisms and therapeutic potential. Cardiovascular research. 2002; 55: 250–260.*
9. *Nanji SA, Hancock WW, Luo B et al. Costimulation blockade of both inducible costimulator and CD40 ligand induces dominant tolerance to islet allografts and prevents spontaneous autoimmune diabetes in the NOD mouse. Diabetes. 2006; 55 (1): 27–33.*
10. *Gómez-Guzmán M et al. Epicatechin lowers blood pressure, restores endothelial function, and decreases oxidative stress and endothelin-1 and NADPH oxidase activity in DOCA-salt hypertension. Free Radical Biology and Medicine. 2012; 52; 1: 70–79.*

*Статья поступила в редакцию 20.05.2015 г.  
The article was submitted to the journal on 20.05.2015*