

Петелина Т.И., Гапон Л.И., Авдеева К.С., Мусихина Н.А., Дьячков С.М., Петрашевская Т.Г.

Использование биохимических параметров крови в характеристике эластических свойств сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией с абдоминальным ожирением

«Тюменский кардиологический центр» - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт кардиологии» (филиал НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр»), Тюмень

Petelina T.I., Gapon L.I., Avdeeva K.S., Musikhina N.A., Diachkov S.M., Petrashevskay T.G.

Biochemical blood parameters in determining the elastic properties of the vascular wall in hypertensive patients with abdominal obesity

Резюме

В статье описаны подходы, позволяющие использовать параметры биохимических лабораторных маркеров в качестве основы для оценки величины функционального параметра «скорость распространения пульсовой волны», характеризующего жесткость сосудистой стенки. Использование математической модели искусственной нейронной сети дает возможность оценить степень отклонения полученного показателя жесткости сосудистой стенки от нормативного значения. При повышении этого значения определяется поражение сосудистой стенки как органа-мишени, что позволяет уточнить стадию артериальной гипертонии и провести оптимизацию антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией с абдоминальным ожирением.

Ключевые слова. Воспалительные маркеры, скорость распространения пульсовой волны, артериальная гипертония, медицинская информационная система, искусственная нейронная сеть

Summary

The article describes approaches that use parameters of biochemical laboratory markers as the basis for the indirect determination of the value of a functional parameter "pulse wave velocity", which characterizes the stiffness of the vessel wall. Using a mathematical model of an artificial neural network makes it possible to assess the degree of deviation of the resulting stiffness of the vessel wall from the standard value. An increase in this value is determined by the defeat of the vascular wall as a target organ that helps to clarify the stage of hypertension and optimize antihypertensive therapy in hypertensive patients with abdominal obesity.

Keywords. Inflammatory markers, pulse wave velocity, arterial hypertension, medical Information System, artificial neural network

Введение

Состояние стенки артерий эластического типа имеет важное значение в осуществлении адекватного функционирования сердечно-сосудистой системы и гемодинамического обеспечения органов и тканей. Крупные магистральные артерии обеспечивают за счет своей растяжимости демпфирование гемодинамического удара в систолу, преобразовывая пульсирующий поток крови (артериальную пульсовую волну, формирующуюся в условиях циклической деятельности сердца), в непрерывный кровоток на уровне капилляров. Кроме того, за счет упруго-эластических свойств артерий поддерживается артериальное давление (АД) и достаточный уровень коронарного кровотока в фазу диастолы [1].

Прогрессивное увеличение жесткости аорты, коррелирующее с выраженностью атеросклеротического поражения других сосудистых бассейнов и являющееся важнейшим маркером сосудистого старения, приводит к ухудшению их буферных свойств и, как следствие, к увеличению скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), повышению амплитуды и продолжительности отраженной волны, а также ее более раннему возвращению и смещению в систолу. Это, в свою очередь, обуславливает нарастание систолического и пульсового АД, снижение диастолического АД и нарушение функционирования системы микроциркуляции.

Повышение систолического АД в аорте напрямую связано не только с возрастанием постнагрузки на серд-

це, развитием гипертрофии левого желудочка и диастолической сердечной недостаточности, но и с увеличением давления в сосудах головного мозга и, следовательно, риска инсульта. Наряду с этим, снижение диастолического АД и повышение пульсового АД обуславливают уменьшение коронарного кровотока перфузии миокарда, что увеличивает риск развития ишемических событий. Таким образом, поражение органов мишеней на фоне повышения центрального систолического, пульсового АД и снижения диастолического АД обуславливает значимое увеличение риска серьезных кардиоваскулярных осложнений.

В связи с этим особое внимание уделяется способам оценки эластических свойств сосудистой стенки и методам эффективного воздействия на него [3,4].

Простым, неинвазивным и информативным методом оценки эластичности артерий является метод сфигмографии, переживающий сегодня второе рождение в связи с техническим усовершенствованием этой методики и изменившимися потребностями практического здравоохранения (Масленникова О.М., 2008г; Милягин В.А. и соавт., 2010г). Оценка показателя жесткости сосудистой стенки проводится по величине скорости распространения пульсовой волны (СРПВ, PWV — Pulse Wave Velocity) [4].

В Японии предложен простой метод объемной сфигмографии для определения СРПВ на участке от плечевой артерии до лодыжки, реализованный в приборах VaSera-1000 (Fukuda Denishi, Япония) и Colin VP-1000 (Omron Healthcare, Япония). Это наиболее глобальный участок, который используется для оценки жесткости сосудов артериальной системы [5].

Исследование СРПВ применяется: для ранней диагностики артериальной гипертензии, атеросклероза (повышение жесткости артерий, прежде всего аорты), определения относительного (биологического) возраста кровеносных сосудов; для ранней оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний, степени прогрессирования заболеваний, эффективности лечения медикаментозной терапией, модификации образа жизни [5, 6].

Так как, на сегодняшний день достоверно известно, что СРПВ прямо коррелирует с уровнем смертности от любых причин, в том числе и от ССЗ, то выявление изменений СРПВ может быть использовано не только в качестве суррогатной точки для клинических исследований, но и в общей медицинской практике [7].

Действие АГ на «конечные точки» осуществляется через поражение органов-мишеней, среди которых ведущее место занимает поражение сердца и сосудов [8]. Эти изменения на определенном этапе становятся независимыми самостоятельными факторами риска развития осложнений (ИБС, инсульт) [8, 9, 10].

Артериальная гипертензия (АГ) и абдоминальное ожирение (АО) часто сочетаются, их комбинация значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых катастроф. По данным Фремингемского исследования, избыточная масса тела (ИМТ) наблюдается у 40–75 % больных с АГ. В свою очередь, АГ при абдоминальном

ожирении встречается в 6 раз чаще, чем у больных с нормальной массой тела [11].

В связи с этим, представляет интерес изучение структурно-функциональных свойств сосудистой стенки при АГ с ожирением, поскольку своевременная диагностика сосудистого ремоделирования у этой группы больных формирует предпосылки к ранней медикаментозной коррекции, способствующей предотвращению ассоциированных с АГ клинических состояний.

По данным клинических исследований известно, что отдельные биохимические маркеры, такие как гиперхолестеринемия и гипергомоцистенемия способны играть роль предикторов инициации процессов ремоделирования в системах еще на доклиническом уровне, что может быть использовано с целью разработки и осуществления своевременной системы мониторинга за состоянием органов-мишеней, уточнением времени рационального ввода необходимой корректирующей фармакотерапии для предотвращения их поражения.

Цель исследования: выявить особенности параметра «скорость распространения пульсовой волны» у больных артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением, проследить характер взаимосвязи с биохимическими параметрами сыворотки крови, выявить биохимические маркеры, определяющие жесткость сосудистой стенки и разработать методику использования биохимических маркеров в уточнении степени повышения жесткости сосудистой стенки [4].

Материалы и методы

В исследование было включено 130 человек (пациенты мужского и женского пола) в возрасте от 21 до 75 лет (средний возраст 47,17±8,6 лет). Из обследуемых пациентов группу сравнения составили 53 больных АГ без ожирения (1 группа), основную группу больных АГ с АО составили 77 пациентов (2 группа).

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, факту курения, наличию отягощенной наследственности, офисному систолическому и диастолическому артериальному давлению. Диагноз АГ верифицирован в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2010г. [12]. Для выявления ожирения всем больным проводилось антропометрическое обследование, которое включало в себя измерение роста (см), веса (кг), расчет отношения объема талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ). Согласно рекомендациям ВНОК [13], АО выставляется при ОТ >94 см для мужчин и > 80 см для женщин; при величине ОТ/ОБ ≥ 0,94 у мужчин и ≥ 0,80 у женщин.

Исследование эластических свойств сосудистой стенки проводили методом сфигмографии на аппарате Vasera VS-1000 Series (Fukuda Denishi, Япония), с оценкой показателей: PWV-R PWV-L - скорость распространения пульсовой волны по артериям эластического типа справа или слева. За нормативное значение СРПВ считали величину менее 12 м/сек.

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей скорости пульсовой волны в исследуемых группах пациентов

Показатель	1 группа n = 53	2 группа n = 77
PWV-R, м/с	12,30±1,80	12,86±1,80*
PWV-L, м/с	12,42±1,85	12,99±1,85*

Примечание: * $p < 0,05$ различия между 1 и 2 группами.

Всем обследованным было проведено биохимическое исследование сыворотки крови. Забор крови из локтевой вены проводили в утренние часы, натощак, при соблюдении условий санитарно-эпидемиологического режима в вакуумные стерильные пробирки фирмы Vacuette (Австрия).

1. Биохимический спектр параметров липидного обмена определяли в сыворотке крови на автоматическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария) с помощью аналитических наборов «Roche Diagnostics GmbH» (Германия). Определяли уровни общего холестерина (ОХС), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) энзиматическим колориметрическим методом.

2. В качестве биохимических маркеров воспаления исследовали концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) – иммунотурбидиметрическим методом, с использованием аналитических наборов «С-reactive protein hs» (BioSystem, Испания), на полуавтоматическом анализаторе открытого типа «Clima MC-15» (Испания).

3. Определение гомоцистеина проводилось на анализаторе «IMMULITE 1000» (Siemens Diagnostics, США). Концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови определяли методом непрямого конкурентного твердофазного хемилюминисцентного иммуноферментного анализа, с помощью аналитического набора «Homocystein» (Siemens, США).

4. Уровень эндотелина-1 в сыворотке крови определяли методом твердофазного хемилюминисцентного иммуноферментного анализа («сэндвич»-методом) на полуавтоматическом анализаторе Dynatech (Германия) с помощью аналитического набора «Endotelin (1-21)» (Biomedica, Австрия).

Анализ полученных данных проводился с использованием статистических программ SPSS for Windows (версия 11,5), редактора электронных таблиц MS Excel 97 SR-2. Тестирование параметров распределения проводилось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от параметров распределения использовались непарный критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Непрерывные переменные, представленные в виде $M \pm SD$ (среднее ± стандартное отклонение). Для выявления связи между переменными использовали коэффициент линейной корреляции Спирмена и Пирсона, многофакторный пошаговый регрессионный анализ. Достоверность различий выявляли при $p < 0,05$. С помощью математической системы искусственных нейронных сетей была получена модель, позволяющая рассчитывать вероятность превышения норматив-

ного значения диагностического показателя «скорость пульсовой волны» с использованием таких биохимических маркеров как ОХС, ЛПВП, вч-СРБ, эндотелин-1, гомоцистеин.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ показателей эластических свойств в исследуемых группах представлен в таблице 1.

Согласно данным таблицы 1 видно, что показатели PWV-R/L достоверно выше у пациентов во 2-й группе по сравнению с данными во 1-й группе. Это может быть обусловлено опосредованным влиянием на податливость артерий как повышенного уровня АД, за счет усиления выработки вазоконстрикторов, так и изменением сосудистого тонуса за счет нарастания выраженности инсулинорезистентности и прогрессирования эндотелиальной дисфункции на фоне ожирения.

На дисфункцию эндотелия отрицательное воздействие оказывает и изменение липидного профиля. В атерогенезе эндотелий – одновременно медиатор и мишень патологического процесса. В норме липиды не проникают через сосудистую интиму. Однако свойства эндотелия, в том числе ее барьерная функция, изменяются под воздействием ряда «классических» патологических факторов риска (курение, ГХС, гиперинсулинемия, АГ, старение, менопауза), а также под влиянием системных и локальных медиаторов воспаления, вырабатываемых как самим эндотелием, так и активированными лейкоцитами, тромбоцитами, клетками печени [14].

Сочетание АГ и абдоминального ожирения дает двойную нагрузку на сосудистую стенку, как за счёт повышения АД, так и вследствие усиления пролиферации, гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток, уменьшения содержания эластических волокон в сосудистой стенке, ускорения процесса атеросклероза [15, 16].

При анализе липидного профиля значимые различия между группами были выявлены по уровню ЛПВП, с достоверным снижением показателя во 2-й группе больных ($1,35 \pm 0,41$ ммоль/л против $1,17 \pm 0,32$ ммоль/л, $p < 0,001$). В обеих группах у пациентов с $PWV-L > 12$ м/с атерогенные показатели липидного профиля имели тенденцию к превышению значений, с достоверным снижением уровня ЛПВП, по сравнению с данными в группе с $PWV-L < 12$ м/с. ($1,38 \pm 0,37$ ммоль/л против $1,21 \pm 0,37$ ммоль/л, $p < 0,002$).

Из биохимических параметров воспалительной реакции выявлено, что у больных с АГ и АГ с АО зарегистрирован повышенный уровень гомоцистеина, достоверно превышающий референсные значения параметра. Это согласуется с литературными данными, где показано,

что увеличенная концентрация гомоцистеина, снижая вазодилатацию окисью азота, увеличивает оксидативный стресс, стимулирует продукцию гладкомышечных клеток сосудистой стенки и, изменяя эластичные свойства сосудистой стенки, участвует в патогенезе АГ. Полагают, что гомоцистеин подвергается аутоокислению с образованием свободных радикалов, повреждающих эндотелий сосудов, с последующим развитием эндотелиальной дисфункции [17], которая запускает сложный каскад ферментативных реакций, приводящих к индукции синтеза ОХС [18] и окислению ЛПНП, что стимулирует процессы атерогенеза [19].

Известно, что возрастание содержания вч-СРБ в плазме сопровождается нарушением функции эндотелия посредством способности белка острой фазы воспаления активировать продукцию эндотелиоцитами эндотелина-1 и ИЛ-6. В нашем исследовании выявлены достоверные различия между группами по показателю высокочувствительного вч-СРБ ($p=0,024$), с максимальным его значением у пациентов с АГ и АО. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о максимальном, превышающем референтные значения, повышении в группе больных АГ с АО маркера воспалительной реакции, который может определять степень эндотелиальной дисфункции (ЭД), изменяя состояние эластических свойств сосудистой стенки. В нашем исследовании концентрация вч-СРБ во 2-й группе была достоверно выше, чем в 1-й группе ($p<0,05$). Кроме того, в основной группе больных в зависимости от показателя PWV в подгруппе с $PWV-R>12$ м/с были зарегистрированы достоверно более высокие показатели гомоцистеина ($p=0,003$) и вч-СРБ ($p=0,002$).

При проведении регрессионного анализа в подгруппах пациентов с $PWV-R>12$ м/с выявлена прямая регрессионная зависимость с гомоцистеином ($r=0,007$, $R^2=0,135$). Методом бинарной регрессии выявлено, что в группе больных АГ с АО с учетом пола выявлено, что у женщин высокие показатели гомоцистеина встречаются чаще, чем у мужчин ($ОШ=1,136$ $v=0,127$ $p=0,000$), особенно в подгруппе с $PWV>12$ м/с ($ОШ=1,07$ $v=0,071$ $p=0,010$).

При оценке показателей ЭД выявлена тенденция к повышению уровня эндотелина-1 во 2-й группе больных ($1,38\pm 1,90$ фмоль/мл против $1,60\pm 1,40$ фмоль/мл). В подгруппе с нарушенной скоростью пульсовой волны отмечены более высокие показатели уровня эндотелина-1 ($1,27\pm 1,15$ фмоль/мл против $1,61\pm 1,80$ фмоль/мл), что является типичным для дисфункции эндотелия на фоне сердечно-сосудистой патологии. По результату регрессионного анализа у больных с ИМТ 40 и более выявлено наличие прямой зависимости $PWV-R$ с эндотелином-1 ($R^2=0,936$, $p=0,033$).

Таким образом, рассмотрев характер изменения уровня биохимических маркеров в группах АГ с АО и АГ можно заключить, что наиболее атерогенные изменения липидного профиля, максимальная степень повышения уровня воспалительного ответа и ЭД выявлена в группе пациентов с АГ и АО, определяя этих больных как груп-

пу повышенного риска в плане развития церебрально- и сердечно-сосудистых осложнений.

Согласно следующей задаче исследования, с помощью математической системы искусственных нейронных сетей была получена модель, позволяющая рассчитывать вероятность превышения нормативного значения диагностического показателя «Скорость распространения пульсовой волны» при использовании таких биохимических маркеров, как ОХС, ЛПВП, вч-СРБ, гомоцистеин, эндотелин-1, которые достоверно отличают группы пациентов друг от друга [20]. Данная модель может быть использована в клинической практике для уточнения характера поражения сосудистой стенки и определения степени ее жесткости при использовании результатов биохимических маркеров в условиях отсутствия возможности проведения инструментального метода исследования – сфигмографии.

На выходе математической модели получаются два вероятностных показателя определяющих наличие или отсутствия превышения нормативного значения «Скорости распространения пульсовой волны»:

наличие превышения $\left[P_{wv_{i_{max},t_i}} \right]$

отсутствие превышения $\left[P_{wv_{i_{min},t_i}} \right]$

Если $\left[P_{wv_{i_{max},t_i}} \right] > \left[P_{wv_{i_{min},t_i}} \right]$

то по данным модели можно говорить о наличии превышения нормативного параметра «Скорость распространения пульсовой волны».

Если $\left[P_{wv_{i_{max},t_i}} \right] < \left[P_{wv_{i_{min},t_i}} \right]$

то по данным модели можно говорить об отсутствии превышения нормативного параметра «Скорость распространения пульсовой волны».

Пример. Женщина 51 год, ИМТ 32,41 кг/м², не курит, наследственность по АГ не отягощена, стаж артериальной гипертензии 10 лет. Биохимические параметры: ОХ 6,4 ммоль/л, ЛПВП 1,07 ммоль/л, вч-срб 1,07 мг/л, эндотелин 35 фмоль/мл, гомоцистеин 24,01 мкмоль/л.

При использовании математической модели выявлено, что полученный результат превышает нормативное значения СРПВ (12 м/с), что свидетельствует о повышении жесткости сосудистой стенки и рассматривается в рамках поражения органа-мишени. Полученные данные позволяют уточнить стадию заболевания и предусмотреть оптимальную тактику лечения данной пациентки. Полученные данные подтверждаются имеющимися данными сфигмографии пациентки – $PWV-RL$ 14,9 м/с и 14,9 м/с. (достоверность 55,4%).

Заключение

Таким образом, особенностью показателей эластических свойств сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением явилось достоверное увеличение скорости распространения пульсовой волны (PWV) по сравнению с показателями в группе больных АГ. Изучение расширенной панели биохими-

ческих параметров в группе пациентов АГ с АО выявило достоверное превышение уровня общего холестерина и маркеров воспалительного ответа (вч-СРБ и гомотеин, эндотелин-1) при снижении уровня липопротеинов высокой плотности, что, при наличии множественных разнонаправленных корреляционных взаимосвязей с параметрами эластических свойств сосудистой стенки, позволяет свидетельствовать о наличии их патогенетической взаимосвязи. С помощью математического системы искусственных нейронных сетей получена модель, позволяющая рассчитывать показатель, свидетельствующий о наличии или отсутствии превышения нормативного значения диагностического показателя «Скорость распространения пульсовой волны» с использованием таких биохимических маркеров как ОХС, ЛПВП, вч-СРБ, гомотеин и эндотелин-1.■

Петелина Т.И., д.м.н., старший научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии «Тюменского кардиологического центра» - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт кардиологии», г. Тюмень, **Гапон Л.И.**, руководитель научного отдела клинической кардиологии «Тюменского кардиологического центра» - филиала Федерального

государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт кардиологии», г. Тюмень, **Авдеева К.С.**, м.м.с. отделения артериальной гипертензии «Тюменского кардиологического центра» - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт кардиологии», г. Тюмень, **Мусихина Н.А.**, к.м.н., научный руководитель отделения неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии «Тюменского кардиологического центра» - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт кардиологии», г. Тюмень, **Дьячков С.М.**, программист отдела автоматизированного системного управления «Тюменского кардиологического центра» - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт кардиологии», г. Тюмень, **Петрашевская Т.Г.**, заведующая клинико-диагностической лабораторией «Тюменского кардиологического центра» - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт кардиологии», г. Тюмень, Автор, ответственный за переписку - **Петелина Татьяна Ивановна**, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111, Тел. сот. 8-922-263-33-62 e-mail: petelina@cardio.tmn.ru

Литература:

1. Мареев В.Ю. Блокада ремоделирования сердца: реальность или недостижимый идеал? // Журнал сердечная недостаточность. - 2003г; 4 (1): 46-47.
2. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции / Сердце. — 2006; Т. 5. № 2. 65-69.
3. Терезулов Ю.Э., Терезулов А.Э. Жесткость артериальной системы, как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений: методы оценки. // Практическая медицина. -2011; №4 (11).
4. Агеев Ф.Т. Клинические и сосудистые эффекты бета-блокатора у больных с артериальной гипертензией // Кардиология. - 2006; № 11. С. 38-43.
5. Милагин В.А., В.Б. Камиссаров. Современные методы определения жесткости сосудов. // Артериальная гипертензия. - 2010г; Т.16, № 2. С. 134-143.
6. Доценко Я.Н., Доценко С.Я., Доценко Н.Я., Боев С.С., Шехунова И.А., Герасименко Л.В. Скорость распространения пульсовой волны: современное состояние вопроса // Терапия. Украинский медицинский вестник. - 2009. №12 (42).
7. Недогода С.В., Чаляби Т.А. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии. // Болезни сердца и сосудов. Актуальные и спорные вопросы. - 2006г; Том 01.Н.4. С.21-32.
8. Мустафа Х.Х. Клиническая оценка скорости распространения пульсовой волны у пациентов с артериальной // Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (14.00.05). - 2005г.
9. Balkestein E.J., Staessen J.A., Wang J.G., van Der Heijden-Spek J.J. Carotid and femoral artery stiffness in relation to three candidate genes in a white population. // Hypertension. 2001 ;38:1190-1197.
10. Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R., Gautier I., Venetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. // Hypertension. 2002; 39:10-15.
11. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Брель У.А., Бутрина Л.В., Чаляби Т.А. Ожирение и артериальная гипертензия. Часть I: снижение веса и нормализация артериального давления // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008; 7(5).
12. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике и лечению артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов. Издание третье. Москва 2010г. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2010г; Раздел IX. С. 464-503.
13. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2010г; Раздел V. С. 277-319.

14. Ольбинская Л.О., Лебедева Л.О. Особенности фармакотерапии артериальной гипертензии у больных атеросклерозом: роль статинов. // Журнал врач. фармакология -2008г; №5. С. 39-41.
15. Бусарова Е.С., Малотилова С.А., Вершинина А.М., Гапон Л.И., Вебер Э.Е., Попова С.Н. Влияние фозиноприла на суточный профиль артериального давления, состояние липидного спектра у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением и гиперхолестеринемией: данные проспективного наблюдения // Сборник тезисов XIII Ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы кардиологии». - Тюмень, 2006; С. 96-97.
16. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. // Русский медицинский журнал. - 2001г; №2(9). С. 56-60.
17. Li H., Lewis A., Brodsky S., Rieger R. Homocysteine Induces 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase in Vascular Endothelial Cells. A Mechanism for Development of Atherosclerosis // Circulation. – 2002г.; 105: 4. P. 1037—1042.
18. Nappo F., DeRosa, Marfella R.I / mpairment of endothelial functions by hyperhomocysteinemia and reversal antioxidant vitamins. // JAMA. – 1999г.; 281: 1: 2113—2118.
19. Loscalo J. / The oxidant stress of hyperhomocyst(e) inemia. // J Clin Invest. – 1996г.; 98: 1. P. 5-7.
20. Захаров А.А., Нестерова О.А., Оленников Е.А. Проблемы информационного поиска для научных исследований в медицинских информационных системах // Вестник Тюменского государственного университета – Тюмень, 2009 - №6. С. 215-219.