

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АСПЕКТ ВЛИЯНИЯ ТРАНДОЛАПРИЛА И РАМИПРИЛА НА АГРЕГАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА КЛЕТОК КРОВИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ТЕЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ

Медведев И.Н., Гамолина О.В.

Курский институт социального образования (филиал) Российского государственного социального университета, Курск

Цель работы: сравнить особенности влияния ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента трандолаприла и рамиприла на способность к агрегации форменных элементов крови у больных артериальной гипертонией с нарушением толерантности к глюкозе. Под наблюдением находились 92 пациента с артериальной гипертонией 1-2 степени, риск 3 с нарушением толерантности к глюкозе, среднего возраста. Группа контроля представлена 27 здоровыми добровольцами аналогичного возраста. Для коррекции артериальной гипертонии в одной группе больным (n=45) назначался трандолаприл 2,0 мг 1 раз в сутки, во второй группе (n=47) гипотензивная терапия велась рамиприлом 2,5 мг 1 раза в сутки. Прием рамиприла наблюдаемыми пациентами в течение 52 недель в большей степени, чем терапия трандолаприлом позитивно влиял на уровень перекисного окисления липидов в плазме и форменных элементах крови, не выводя данные показатели на уровень контроля. Лечение рамиприлом данных больных в большей степени, чем трандолаприлом понижало агрегационные возможности эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, не позволяя достичь их нормализации в течение года.

Ключевые слова: артериальная гипертония, нарушение толерантности к глюкозе, рамиприл, трандолаприл, агрегационная активность, клетки крови.

THE COMPARATIVE ASPECT OF THE INFLUENCE OF THE TRANDOLAPRIL AND AGREGACIONNYYE PROPERTIES ON CELLS RAMIPRIL BLOOD IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH IMPAIRED GLUCOSE TOLERANT

Medvedev I.N., Gamolina O.V.

Kursk Institute of social education (branch of the institute RSSU (Russian State Social University)), Kursk, Russia (305029, Kursk, street K.Marx, 53), e-mail: ilmedv1@yandex.ru

Purpose: to compare the features of influence of trandolapril and the ability to aggregate ramipril uniform of blood in patients with arterial hypertension with impaired glucose tolerance. Under the supervision of the 92 patients were hypertensive with 1-2 degrees, 3 with violation of risk tolerance to glucose, middle age. The monitoring group presented 27 healthy volunteers of a similar age. For the correction of arterial hypertension in one group of patients (n = 45) was appointed trandolapril 2.0 mg 1 time per day, in the second group (n = 47) hypertensive therapy was ramipril 2.5 mg 1 x per day. Reception ramipril observed patients during 52 weeks more than therapy positively influence on trandolaprilom the level of lipid peroxidation in plasma and uniform elements blood, not by displaying indicators of the level of control. Ramipril treatment data of patients to a greater extent than trandolaprilom downgraded agregacionnyye ability of red blood cells, platelets and white blood cells, not allowing them to achieve normalization during the year.

Keywords: arterial hypertension, glucose intolerance, ramipril, trandolapril, aggregative activity, blood cells.

Широкая распространенность в России сердечно-сосудистых заболеваний имеет в своей основе высокую встречаемость среди жителей РФ артериальной гипертонии (АГ) [3], все чаще сочетающейся с патологией обмена веществ, видное место в которой принадлежит нарушению толерантности к глюкозе (НТГ) [8]. Известно, что сочетание АГ с НТГ вызывает целый ряд отрицательных явлений в организме, значимо увеличивая вероятность возникновения нарушений жирового и пуринового обмена, формирование риска тромботических осложнений, негативно сказываясь на общем прогнозе [8,9].

Наличие у пациента АГ с НТГ приводит к существенным функционально-структурным изменениям форменных элементов крови, влияя на их агрегационные свойства и тем самым на успешность процесса микроциркуляции [10]. Перестройки рецепторов к инсулину с понижением их чувствительности ведут к повышению общего периферического сосудистого сопротивления, нередко сопровождаясь ослаблением антиоксидантной активности плазмы. Это ведет к активации у пациентов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в жидкой части крови [3,8], дестабилизируя мембранно-рецепторные структуры клеток крови и отрицательно сказываясь на их функциях [7, 8]. Возникающие изменения неизбежно усиливают агрегационные свойства форменных элементов крови, что негативно сказывается на реологических свойствах крови в целом и увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф [3].

Современными и весьма показанными у больных АГ с различными метаболическими нарушениями препаратами являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), принимать которые больные вынуждены длительно [9]. Данное обстоятельство указывает на насущную потребность оценки динамики агрегационной способности клеток крови у больных АГ с НТГ на фоне влияния отдельных иАПФ.

Цель работы: сравнить особенности влияния ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента трандолаприла и рамиприла на способность к агрегации форменных элементов крови у больных АГ с НТГ.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 92 пациента АГ 1-2 степени, риск 3 с НТГ среднего возраста. Группа контроля представлено 27 здоровыми добровольцами аналогичного возраста.

Интенсивность ПОЛ в плазме оценивали по количеству в ней тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором „Агат-Мед” и ацилгидроперекисей (АГП) [2]. Величина антиокислительного потенциала жидкой части крови характеризовала ее антиокислительную активность (АОА) [1].

Выраженность ПОЛ, протекающего в цитоплазме форменных элементов крови, определяли по количеству малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты в отмытых и ресуспендированных клетках [6] и содержанию в них АГП [2]. В отмытых и ресуспендированных форменных элементах крови также количественно оценены уровни холестерина энзиматическим колориметрическим методом набором „Витал Диагностикум” и ОФЛ по содержанию в них фосфора [5] с последующим расчетом отношения ХС/ОФЛ. Функциональная способность внутриклеточных антиоксидантных ферментов выявлялась для каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [11].

Уровень спонтанной агрегации эритроцитов оценивался на световом микроскопе путем подсчета в камере Горяева количества агрегатов эритроцитов, числа агрегированных и неагрегированных эритроцитов [7].

Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом [12] с применением в качестве агонистов АДФ ($0,5 \times 10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125ед/мл), ристомицина (0,8 мг/мл) и адреналина ($5,0 \times 10^{-6}$ М.) со стандартизированным количеством тромбоцитов в исследуемой плазме 200×10^9 тр.

Склонность нейтрофилов к агрегации определяли на фотоэлектроколориметре [4] в их суспензии, полученной после их отмытия и ресуспендирования с лектином зародыша пшеницы 32 мкг/мл, конканавалином А 32 мкг/мл и фитогемагглютинином – 32 мкг/мл.

Все больные случайным образом были разделены на 2 сравнимые группы. В первой группе, состоящей из 47 больных, для коррекции АГ назначался рамиприл 2,5 мг 1 раз в сутки, во второй группе из 45 больных гипотензивная терапия проводилась трандолаприлом 2,0мг 1 раз в сутки. Регистрация клинических и лабораторных показателей проводилась перед началом лечения, через 4, 12 и 52 недели терапии. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась t-критерием Стьюдента ($p < 0,05$) [14].

Результаты исследования

Применение обоих гипотензивных средств в течение 1 года не сопровождалось побочными эффектами.

В крови пациентов с АГ и НТГ отмечено увеличение количества АГП и ТБК-активных продуктов в среднем в 1,6 и 1,4 раза выше по сравнению со здоровыми людьми, составившими контрольную группу, вследствие ослабления у них величины антиоксидантного потенциала плазмы на 22,5%.

У всех наблюдаемых пациентов отмечено достоверное увеличение ХС в мембранах форменных элементов крови, сопровождалось уменьшением в них ОФЛ, обеспечивая нарастание в них градиента ХС/ОФЛ. При этом, во всех учитываемых клетках крови лиц с АГ и НТГ выявлена активация ПОЛ в результате ослабления их антиоксидантной защиты (табл.1).

У взятых в исследование пациентов зарегистрировано достоверное усиление агрегации эритроцитов (табл. 2), судя по повышению в их крови уровня суммарного вовлечения эритроцитов в агрегаты (в 1,6 раза) и увеличению количества самих агрегатов (в 1,4 раза) при уменьшении более чем на 35% содержания в ней свободно перемещающихся эритроцитов.

Кроме того, у больных выявлено выраженное сокращение времени развития АТ с отдельными индукторами и их комбинациями. Наиболее рано АТ возникала под действием

коллагена, чуть позже она развивалась в ответ на АДФ. Еще позднее АТ наступала с ристомицином, тромбином и адреналином.

При взятии пациентов под наблюдение агрегация их нейтрофилов возникала раньше, чем в контроле со всеми испытанными индукторами (с лектином в 1,5 раза, с конканавалином А в 1,3 раза, с фитогемагглютинином в 1,3 раза).

В результате приема трандолаприла и рамиприла у пациентов выявлено достоверное повышение АОА и уменьшение количества в плазме АГП и ТБК-продуктов более выраженное на рамиприле. Так, спустя 52 недели лечения, антиокислительный потенциал плазмы возрос более выражено на рамиприле до $31,5 \pm 0,11\%$, обеспечив, тем самым, более значительное ослабление в плазме крови процессов ПОЛ, чем на трандолаприле.

У пациентов на фоне испытанных гипотензивных средств отмечена позитивная динамика липидного состава мембран эритроцитов. Через 52 недели лечения в мембранах красных кровяных телец, тромбоцитов и нейтрофилов выявлено достоверное понижение содержания ХС и увеличение ОФЛ, более выраженное на рамиприле (табл.1).

У наблюдаемых в течение 1 года больных с АГ и НТГ на фоне лечения рамиприлом было получено более выраженное снижение ПОЛ во всех форменных элементах крови за счет повышения их антиоксидантной защищенности. Так, за год лечения в эритроцитах этих пациентов отмечена активация СОД на 12,6%, каталазы на 17,8%, в тромбоцитах на 19,2% и 30,6%, в нейтрофилах на 17,1% и 27,9%, соответственно (табл.1).

Таблица 1. Липидный состав, ПОЛ и антиоксидантная защита клеток крови у больных, получавших трандолаприл и рамиприл ($M \pm m$)

| Параметры | | Трандолаприл, n=45 | | Рамиприл, n=47 | | контроль, n=27 |
|------------|---|--------------------|--------------------------------------|----------------|--------------------------------------|------------------------|
| | | исход | 52 нед. | исход | 52 нед. | |
| эритроциты | ХС/ОФЛ эритроцитов | 2,06±0,13 | 1,89±0,19 | 2,05±0,13 | 1,91±0,14 | 1,42±0,007 p<0,01 |
| | АГП эритроцитов, $D_{233}/10^{12}$ эр. | 4,49±0,13 | 4,22±0,08 p ₁ <0,05 | 4,51±0,12 | 4,20±0,07 p ₁ <0,05 | 3,09±0,12 p<0,01 |
| | МДА эритроцитов, нмоль/ 10^{12} эр. | 1,69±0,12 | 1,46±0,15 p ₁ <0,05 | 1,68±0,10 | 1,42±0,16 p ₁ <0,05 | 1,14±0,09 p<0,01 |
| | Каталаза эритроцитов, МЕ/ 10^{12} эр. | 7470,0±12,2 | 8320,0±19,7 p ₁ <0,05 | 7400,0±14,0 | 9000,0±17,2 p ₁ <0,05 | 11200,0±20,9 p<0,01 |
| | СОД эритроцитов, МЕ/ 10^{12} эр. | 1610,0±4,99 | 1810,0±8,21 p ₁ <0,05 | 1600,0±3,72 | 1830,0±4,86 p ₁ <0,05 | 1990,0±5,21 p<0,01 |
| тромбоциты | ХС/ОФЛ тромбоцитов | 3,06 ± 0,21 | 2,57 ± 0,47 | 3,00±0,28 | 2,47±0,22 p<0,05 | 1,42 ± 0,02 p<0,01 |
| | АГП тромбоцитов, $D_{233}/10^9$ тр. | 3,39 ± 0,06 | 2,68±0,08 p ₁ <0,01 | 3,41±0,05 | 2,54±0,05 p ₁ <0,01 | 2,15 ± 0,02 p<0,01 |
| | МДА тромбоцитов, нмоль/ 10^9 тр. | 1,29 ± 0,010 | 0,88±0,007 p ₁ <0,01 | 1,31±0,012 | 0,82±0,003 p ₁ <0,01 | 0,64 ± 0,002 p<0,01 |
| | Каталаза тромбоцитов, | 4941,0±21,26 | 6956,0±16,25 p ₁ <0,01 | 4930,0±33,12 | 7100,0±10,86 p ₁ <0,01 | 8300,0±17,20 p<0,01 |

| | | | | | | |
|------------|--|--------------|--------------------------------------|--------------|--------------------------------------|-------------------------|
| | МЕ/10 ⁹ тр. | | | | | |
| | СОД тромбоцитов, МЕ/10 ⁹ тр. | 1060,0±7,67 | 1290,4 ±4,17 p ₁ <0,05 | 1050,0±8,52 | 1300,0±5,38 p ₁ <0,05 | 1400,0 ± 2,73 p<0,01 |
| нейтрофилы | ХС/ОФЛ нейтрофилов | 2,02±0,008 | 1,74±0,004 p ₁ <0,01 | 2,05±0,004 | 1,68±0,003 p ₁ <0,01 | 1,17±0,005 p<0,01 |
| | АГП нейтрофилов, D ₂₃₃ / 10 ⁹ ней. | 3,46±0,08 | 2,88±0,03 p ₁ <0,01 | 3,51±0,06 | 2,71±0,04 p ₁ <0,01 | 2,41 ±0,03 p<0,01 |
| | МДА нейтрофилов, нмоль/10 ⁹ ней. | 1,34±0,03 | 0,98±0,08 p ₁ <0,01 | 1,36±0,05 | 0,92±0,05 p ₁ <0,01 | 0,75±0,02 p<0,01 |
| | Каталаза нейтрофилов, МЕ/10 ⁹ ней. | 5861,0±16,27 | 7765,1±15,94 p ₁ <0,01 | 5800,0±18,11 | 8050,0±13,60 p ₁ <0,01 | 9890,0±24,16 p<0,01 |
| | СОД нейтрофилов, МЕ/10 ⁹ ней. | 1324,0±3,62 | 1520,6±5,72 p ₁ <0,01 | 1310,0±4,12 | 1580,0±2,65 p ₁ <0,01 | 1775,0±6,84 p<0,01 |

Условные обозначения: p - статистическая значимость различий исходных значений и контроля, p₁ – статистическая значимость динамики показателей на фоне лечения. В последующей таблице обозначения сходные.

Регистрация динамики исходно усиленной агрегационной способности форменных элементов крови у наблюдаемых больных на фоне применения гипотензивных средств отмечено постепенное ее понижение более выраженное в случае приема рамиприла. Так, у пациентов, получавших данный препарат, отмечено небольшое уменьшение суммарного количества эритроцитов в агрегате и количества самих агрегатов при постоянном увеличении в крови количества свободных эритроцитов, максимально выраженное к году наблюдения (на 35,4%, 30,3% и 21,9%, соответственно), но недостаточное для полной нормализации учитываемых показателей (табл.2).

Таблица 2. Агрегационная способность клеток крови у больных на фоне приема трандолаприла и рамиприла (M±m)

| Параметры | | Трандолаприл, n=45 | | Рамиприл, n=47 | | контроль, n=27 |
|--------------------------|-----------------------------------|--------------------|------------------------------------|----------------|------------------------------------|-----------------------|
| | | исход | 52 нед. | исход | 52 нед. | |
| АГРЕГАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ | ЭРИТРОЦИТЫ | | | | | |
| | Сумма всех эритроцитов в агрегате | 68,0±0,12 | 51,4±0,14 p ₁ <0,01 | 68,5±0,10 | 50,6±0,08 p ₁ <0,01 | 42,0±0,12 p<0,01 |
| | Количество агрегатов | 12,8±0,22 | 10,1±0,10 p ₁ <0,05 | 12,9±0,18 | 9,9±0,05 | 9,0±0,07 p<0,01 |
| | Количество свободных эритроцитов | 152,2±1,86 | 183,8±1,14 p ₁ <0,05 | 152,0±1,42 | 194,7±0,85 p ₁ <0,05 | 239,6±0,28 p<0,01 |
| | ТРОМБОЦИТЫ | | | | | |
| | Агрегация с АДФ, с | 26,3 ± 0,14 | 36,8±0,14 p ₁ <0,01 | 26,5±0,17 | 37,2±0,10 p ₁ <0,01 | 42,9 ± 0,04 p<0,01 |
| | Агрегация с коллагеном, с | 23,2 ± 0,15 | 29,7±0,21 p ₁ <0,05 | 23,4±0,12 | 29,9±0,09 p ₁ <0,05 | 32,8 ± 0,08 p<0,01 |
| | Агрегация с тромбином, с | 39,0 ± 0,09 | 52,3±0,15 p ₁ <0,01 | 38,7±0,07 | 53,1±0,17 p ₁ <0,01 | 56,9 ± 0,19 p<0,01 |
| | Агрегация с | 26,3 ± 0,14 | 40,1±0,22 | 26,1±0,13 | 40,8±0,20 | 45,7 ± 0,02 |

| | | | | | | | |
|------------|--|----------------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | | ристомисином, с | | $p_1 < 0,05$ | | $p_1 < 0,05$ | $p < 0,01$ |
| | | Агрегация с адреналином, с | $72,4 \pm 0,17$ | $89,3 \pm 0,14$ $p_1 < 0,01$ | $72,0 \pm 0,26$ | $90,8 \pm 0,15$ $p_1 < 0,01$ | $98,3 \pm 0,4$ $p < 0,01$ |
| НЕЙТРОФИЛЫ | | Агрегация с лектином, % | $23,2 \pm 0,05$ | $18,0 \pm 0,05$ $p_1 < 0,05$ | $24,1 \pm 0,06$ | $17,2 \pm 0,04$ $p_1 < 0,05$ | $15,3 \pm 0,08$ $p < 0,01$ |
| | | Агрегация с конканавалином А, % | $18,7 \pm 0,04$ | $16,4 \pm 0,02$ $p_1 < 0,05$ | $18,9 \pm 0,03$ | $15,8 \pm 0,06$ $p_1 < 0,05$ | $14,6 \pm 0,05$ $p < 0,01$ |
| | | Агрегация с фитогемагглютинин, % | $39,9 \pm 0,12$ | $35,3 \pm 0,07$ $p_1 < 0,05$ | $40,6 \pm 0,10$ | $34,7 \pm 0,08$ $p_1 < 0,05$ | $30,4 \pm 0,04$ $p < 0,01$ |

Терапия и трандолаприлом и рамиприлом сопровождалась у пациентов значимым ослаблением процесса агрегации тромбоцитов *in vitro* и *in vivo*, более выраженным на фоне последнего препарата. Так, в результате его применения в течение 1 года наиболее активным индуктором сохранялся коллаген, время развития АТ с которым к концу наблюдения оказалось наименьшим ($29,9 \pm 0,09$ с). Второе место по стремительности развития АТ принадлежало АДФ. Чуть позднее возникала АТ с ристомисином и тромбином. Еще позднее возникала АТ с адреналином.

Терапия обоими ингибиторами АПФ способствовала у пациентов постепенному ослаблению агрегации нейтрофилов, также более выраженному на фоне рамиприла. Так, к 52 нед. его применения отмечено суммарное снижение выраженности их агрегации в ответ на лектин на 40,1%, на конканавалин А на 19,6%, на фитогемагглютинин на 17,0%, не позволив, однако, данным показателям выйти на уровень группы контроля.

Обсуждение

При проведении терапии испытанными ингибиторами АПФ у лиц с АГ и НТГ достигнут рост антиоксидантной защиты плазмы крови и ослабление в ней ПОЛ при их метаболической нейтральности. По всем учитываемым показателям рамиприл показал свое большее оптимизирующее влияние во многом за счет более выраженного на фоне его приема снижения содержания ХС в мембранах форменных элементов крови с выраженным понижением в них градиента ХС/ОФЛ.

Вследствие проведенной терапии на рамиприле отмечено наиболее выраженное ослабление агрегационной способности эритроцитов, что в значительной мере является основой для оптимизации реологических характеристик крови. Очевидно, ослабление агрегации эритроцитов у больных, принимавших рамиприл, вызвано оптимизацией важного механизма их агрегации – увеличения электроотрицательности эритроцитов вследствие нарастания числа на их мембране протеинов, имеющих отрицательный заряд [3]. Найденное ослабление генерации активных форм кислорода понижает оксидативную альтерацию электроотрицательных протеинов мембраны и глобулярных белков плазмы,

осуществляющих роль «мостиков» между отдельными эритроцитами, ослабляя при этом силы сцепления клеток в возникающих агрегатах [7]. Снижение агрегации эритроцитов на фоне терапии рамиприлом, видимо, обеспечивается за счет более значительного увеличения активности в них аденилатциклазы, чем на фоне трандолаприла. Это ведет к нарастанию в цитоплазме красных кровяных телец уровня цАМФ, понижению входа внутрь клетки Ca^{2+} с одновременным подавлением активности фосфодиэстеразы [3,10].

Замедление АТ у пациентов, принимавших оба препарата, указывает на их положительное воздействие на тромбоцитарный гемостаз во многом за счет ослабления выраженности ПОЛ в кровяных пластинках и понижения выраженности липидного дисбаланса их мембран, что позитивно влияет на их рецепторные и пострецепторные механизмы реализации агрегации. Вместе с тем, на рамиприле установлено более выраженное удлинение времени АТ в ответ на ристомидин. Это можно объяснить понижением на фоне рамиприла содержания в крови фактора Виллебранда, а на поверхности тромбоцитов числа рецепторов к нему.

Понижение агрегации нейтрофилов, выявленное в обеих группах на фоне терапии ингибиторами АПФ, очевидно, обеспечивается уменьшением в мембранах лейкоцитов больших соотношения ХС/ОФЛ и количества локусов связывания лектинов в составе их гликопротеиновых рецепторов, более выражено на фоне рамиприла. Так, фитогемагглютинин способен взаимодействовать в основном с участками bD-галактозы гликопротеинов, лектин зародыша пшеницы – с N-ацетил-D-глюкозамином и N-ацетил-нейраминовой (сиаловой) кислотой, а конканавалин А – с содержащими маннозу N-гликанами [3]. Найденное уменьшение лектиностимулированной агрегации нейтрофилов у больных АГ с НТГ, принимавших 1 год рамиприл, в результате понижения экспрессии рецепторов адгезии при нарастании в их составе участков, содержащих N-ацетил-D-глюкозамин, N-ацетил-нейраминовую кислоту и маннозу, о чем можно было судить по понижению агрегационного ответа нейтрофилов на действие лектина зародыша пшеницы и конканавалина А превосходило таковое на трандолаприле. Более значимое уменьшение на фоне терапии рамиприлом выраженности индуцированной агрегации под влиянием фитогемагглютинина, видимо, связано с более значимым, чем на трандолаприле, снижением в их рецепторах участков гликопротеинов, содержащих bD-галактозу [3].

Заключение

Прием рамиприла пациентами с АГ и НТГ в течение 52 недель в большей степени, чем терапия трандолаприлом позитивно влияет на уровень ПОЛ в плазме и форменных элементах крови, не выводя данные показатели на уровень контроля. Терапия рамиприлом больных с АГ и НТГ более значимо понижает агрегационные возможности эритроцитов,

тромбоцитов и лейкоцитов, чем применение трандолаприла, не позволяя, однако, достичь их нормализации в результате года терапии.

Список литературы

1. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск, 2000.– 167с.
2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело.– 1983.–№3.–С.33-36.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. В кн.: Национальные клинические рекомендации. 3-е издание. – М.: Силицея-Полиграф, 2010.–С. 463-500.
4. Захария Е.А., Кинах М.В. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов // Лабораторное дело.– 1989.–№1.– С. 36-38.
5. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск: „Беларусь”, 1982.– 367с.
6. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.– 1979.–№ 5.–С. 414-417.
7. Медведев И.Н., Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г. Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях //Российский кардиологический журнал. –2009.– №5.– С.42-45.
8. Медведев И.Н., Гамолина О.В. Артериальная гипертензия и нарушение толерантности к глюкозе // Фундаментальные исследования. – 2011.–№1.–С.112-117.
9. Медведев И.Н., Гамолина О.В. Динамика реологических особенностей эритроцитов у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе, длительно получающих спираприл // Фундаментальные исследования.–2011.–№2.– С.116-120.
10. Медведев И.Н., Гамолина О.В. Реологические особенности эритроцитов у пациентов с артериальной гипертензией и нарушением толерантности к глюкозе на фоне квинаприла // Фундаментальные исследования. –2011.–№3. – С.88-92.
11. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Лабораторное дело.– 1991.–№10.– С.9-13.
12. Шитикова А.С. Визуальный микрометод исследования агрегации тромбоцитов. В кн. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. СПб, 1999.–С.49-53.

Рецензенты:

Громнацкий Н.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии №2 Курского государственного медицинского университета, г.Курск.

Жукова Л.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии Курского государственного медицинского университета, г.Курск.