

ОСОБЕННОСТИ КОНТРОЛЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ НАД АГРЕГАЦИОННЫМИ СВОЙСТВАМИ НЕЙТРОФИЛОВ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ СИМВАСТАТИН И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Скорятин И.А.

Курский институт социального образования (филиал) Российского государственного социального университета, Курск, e-mail: ilmedv1@yandex.ru

Цель – выяснить выраженность антиагрегационных влияний стенки сосудов в отношении нейтрофилов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией, получающих симвастатин и немедикаментозное воздействие. Под наблюдением находились 55 больных артериальной гипертензией 1-2 степени с дислипидемией IIb типа, риск 4, среднего возраста. Группу контроля составили 26 здоровых людей аналогичного возраста. Всем больным назначался препарат симвастатин 20 мг на ночь в сочетании с гиполипидемической диетой и посильными регулярными физическими нагрузками. В условиях артериальной гипертензии с дислипидемией развивается снижение контроля сосудистой стенки над агрегационной способностью нейтрофилов, основными компонентами патогенеза которого являются нарушения в липидном обмене, активация перекисного окисления липидов плазмы, ослабление образования оксида азота и простациклина. На фоне 6 недель применения симвастатина в сочетании с немедикаментозным лечением у больных артериальной гипертензией с дислипидемией отмечается нормализация процессов перекисного окисления липидов в плазме, за 12 недель – липидного состава в жидкой части крови и нейтрофилах, сопровождаясь выраженным ослаблением их агрегационной способности за счет оптимизации состава их гликопротеиновых рецепторов при нормализации через 18 недель терапии антиагрегационной активности сосудистой стенки в отношении нейтрофильных лейкоцитов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, нейтрофилы, симвастатин, немедикаментозное лечение.

FEATURES CONTROL OF THE VASCULAR WALL ON THE AGGREGATION PROPERTIES OF NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH DYSLIPIDEMIA RECEIVING SIMVASTATIN AND NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT

Skorjatina I.A.

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

Objective - to determine the severity of antiaggregatory effects blood vessels in respect of neutrophils in patients with arterial hypertension with dyslipidemia receiving simvastatin and non-pharmacological impact. The study included 55 patients with arterial hypertension 1-2 degrees with IIb dyslipidemia type of risk 4, middle age. The control group consisted of 26 healthy people of similar age. All patients received the drug simvastatin 20 mg at night in combination with lipid-lowering diet and adequate regular physical activity. In arterial hypertension with dyslipidemia is decreasing control of the vascular wall over the aggregation ability of neutrophils, the main components of the pathogenesis of which are disorders in lipid metabolism, activation of lipid peroxidation of the plasma, the weakening of the formation of nitric oxide and prostacyclin. On the background of the 6 week application of simvastatin in combination with non-pharmacological treatment in hypertensive patients with dyslipidemia normalization of processes of lipid peroxidation in plasma for 12 weeks of the lipid composition in the liquid part of blood and neutrophils accompanied by a pronounced weakening of their aggregation ability by optimizing the composition of glycoprotein receptors with normalization after 18 weeks of treatment antiaggregatory activity of the vascular wall against neutrophilic leukocytes.

Keywords: arterial hypertension, dyslipidemia, neutrophils, simvastatin, drug-free treatment.

Среди сердечно-сосудистых заболеваний в России одно из ведущих мест занимает артериальная гипертензия (АГ), нередко сочетающаяся с различными обменными нарушениями [8]. При этом у населения трудоспособного возраста все чаще встречается сочетание АГ с

дислипидемией (Д), что весьма негативно влияет на тонус периферических сосудов ускоряет развитие атеросклероза и значительно увеличивает риск инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения [9]. При ведении этих больных очень часто отсутствует учет динамики агрегационной способности клеток их крови, что не позволяет в полной мере контролировать эффективность проводимого лечения в плане динамики у них риска сосудистых катастроф [3, 4].

Точно установлено, что с возрастом и особенно при АГ с метаболическими нарушениями может наступать ухудшение реологических свойств не только тромбоцитов, но и наиболее многочисленной популяции лейкоцитов-нейтрофилов, значимо способствуя росту тромбогенной опасности [5, 7]. Вместе с тем, у больных АГ с Д степень выраженности контроля сосудистой стенки над агрегационной способностью нейтрофилов изучена недостаточно.

В современной медицине общепризнано, что при сочетании АГ с Д показаны высокоэффективные гиполипидемические средства – статины, применение которых способно снижать смертность от сердечно-сосудистых причин и повышая качество жизни [9]. В то же время ранее не оценивалось воздействие наиболее мощных и широко применяемых статинов в сочетании с гиполипидемической диетой и физическими нагрузками на уровень контроля сосудов над агрегацией нейтрофилов. Цель работы – выяснить выраженность антиагрегационных влияний сосудов на нейтрофилы у больных АГ с Д, получающих симвастатин и немедикаментозное воздействие.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 55 больных АГ 1-2 степени с Д Пб типа, риск 4 среднего возраста. Группу контроля составили 26 здоровых людей аналогичного возраста. Содержание общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) оценивали энзиматическим колориметрическим методом набором «Витал Диагностикум». ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли набором «Ольвекс Диагностикум» энзиматическим колориметрическим методом. Уровни ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по Фридвальду В. Содержание ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) устанавливали по формуле (содержание ТГ/2,2). У всех обследованных определяли активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором «Агат-Мед» и ацилгидроперекисей (АГП) [2]. В жидкой части крови определяли антиокислительную активность (АОА) [1].

В отмытых и ресуспендированных нейтрофилах количественно определены уровни холестерина (ХС) энзиматическим колориметрическим методом набором «Витал Диагностикум» и ОФЛ по содержанию в них фосфора с последующим расчетом отношения

ХС/ОФЛ. Состояние внутрилейкоцитарного ПОЛ определяли по концентрации малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты в отмытых и ресуспендированных нейтрофилах и содержанию АГП [2]. Активность внутрилейкоцитарных антиоксидантных ферментов устанавливали для каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [10].

Агрегацию нейтрофилов определяли на фотоэлектроколориметре в суспензии отмытых нейтрофилов ресуспендированных в плазме, полученной без наложения манжетки и с нею с лектином зародыша пшеницы в дозе 32 мкг/мл, конканавалином А – 32 мкг/мл и фитогемагглютинином – 32 мкг/мл [6]. У всех пациентов рассчитывался индекс торможения сосудистой стенкой агрегации нейтрофилов (ИТССАН) путем деления величины агрегации нейтрофилов без манжетки на ее величину с манжеткой.

Всем больным назначался симвастатин 20 мг на ночь в сочетании с гиполипидемической диетой и посильными регулярными физическими нагрузками. С целью коррекции артериального давления больным назначался лизиноприл 10 мг в сутки. Оценка регистрируемых показателей проводилась в начале лечения, через 6,12,18,52 и 104 нед. терапии. Статистическая обработка результатов осуществлялась t-критерием Стьюдента.

Результаты исследований

У наблюдаемых больных уровень ХС был достоверно повышен при повышении в исходном состоянии ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП ($4,04 \pm 0,06$ ммоль/л и $1,30 \pm 0,04$ ммоль/л, соответственно) с увеличением в крови в 1,7 раза уровня ТГ. При этом, у пациентов ХС ЛПВП оказался снижен на 33,7%, а содержание в их плазме АГП и ТБК-продуктов оказалось в 2,3 и 1,4 раза выше, чем в контроле, при понижении АОА на 31,3% (табл.).

Уровень холестерина в мембранах нейтрофилов пациентов превышал контрольные величины на 32,2% при снижении ОФЛ до $0,35 \pm 0,004$ мкмоль/ 10^9 ней., что обеспечило в них рост отношения ХС/ОФЛ почти в 2 раза (табл.). Уровень каталазы в нейтрофилах у них был ниже контроля на 47,2% с одновременным ослаблением активности СОД нейтрофилов на 30,3%, что создавало условия для повышения в них АГП в 1,5 раза, а МДА почти в 2 раза.

В исходе агрегация нейтрофилов у больных в плазме после временной венозной окклюзии была ускорена с лектином на 82,2%, с конканавалином А на 57,3%, с фитогемагглютинином на 63,5%. Это обусловило снижение ИТССАН по сравнению с контролем для лектина на 12,9%, для конканавалина А на 14,9%, для фитогемагглютинина на 15,7% (табл.).

Уже 6-и недельный курс терапии позволил снизить у больных выраженность Д, вызвав нормализацию уровня АОА, АГП и ТБК-продуктов плазмы. Полученные позитивные изменения липидных показателей углублялись к 12 нед. лечения, обеспечив нормализацию ОХ, триглицеридов, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. При этом в течение всего последующего наблюдения

липидный состав плазмы, ее антиокислительный потенциал и концентрации АГП и ТБК-активных продуктов оставались на уровне контроля.

Через 6 нед. комплексной терапии отмечено снижение в нейтрофилах уровня ХС на 13,9% с повышением ОФЛ на 18,6%, обеспечив понижением градиента ХС/ОФЛ мембран нейтрофилов на 40,1% до $1,67 \pm 0,004$. В результате 12 нед. комплексного воздействия получена дальнейшая положительная динамика исследуемых показателей, обеспечившая их нормализацию (ХС/ОФЛ – $1,19 \pm 0,005$). При продолжении терапии до 104 нед. отмечалась сохранение оптимального липидного состава мембран нейтрофилов с поддержанием в них градиента ХС/ОФЛ на уровне контроля (табл.).

Динамика биохимических показателей плазмы и нейтрофилов и сосудистого контроля над их агрегацией у больных на фоне симвастатина и немедикаментозного лечения

Параметры	Комплексное лечение, n=55, M±m						Контроль, n=26, M±m
	Исходные значения	6 нед.	12 нед.	18 нед.	52 нед.	104 нед.	
ХС, ммоль/л	6,4±0,04	4,7±0,07 p ₁ <0,01	4,3±0,03 p ₁ <0,05	4,3±0,05	4,2±0,06	4,2±0,04	4,8±0,05 p<0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,06±0,07	1,59 ±0,06 p ₁ <0,01	1,72 ±0,05 p ₁ <0,05	1,69±0,07	1,68±0,07	1,71±0,04	1,60 ±0,06 p<0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,04±0,06	2,35±0,07 p ₁ <0,01	1,83±0,04 p ₁ <0,01	1,85±0,05	1,77±0,07	1,76±0,05	2,43±0,04 p<0,01
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,30±0,04	0,76±0,05 p ₁ <0,01	0,75±0,06	0,76±0,04	0,75±0,06	0,73±0,08	0,77±0,05 p<0,01
ТГ, ммоль/л	2,87±0,05	1,68±0,06 p ₁ <0,01	1,66±0,04	1,68±0,04	1,65±0,08	1,61±0,05	1,70±0,02 p<0,01
АГП плазмы, Д ₂₃₃ /1 мл	3,23±0,09	1,43±0,04 p ₁ <0,01	1,42±0,05	1,42±0,04	1,41±0,06	1,40±0,05	1,42±0,09 p<0,01
ТБК плазмы, мкмоль/л	5,17±0,07	3,55±0,04 p ₁ <0,01	3,55±0,06	3,57±0,03	3,56±0,07	3,55±0,11	3,56±0,07 p<0,01
АОА, %	22,6±0,12	32,8±0,05 p ₁ <0,01	32,8±0,03	32,8±0,07	32,9±0,09	33,0 ±0,10	32,9±0,12 p<0,01
ХС нейтрофилов, мкмоль/10 ⁹ ней	0,82±0,003	0,72±0,007 p ₁ <0,01	0,62±0,005 p ₁ <0,01	0,63±0,007	0,62±0,006	0,61±0,005	0,62±0,004 p<0,01
ОФЛ нейтрофилов, мкмоль/10 ⁹ ней	0,35±0,004	0,43±0,006 p ₁ <0,01	0,52±0,003 p ₁ <0,01	0,53±0,006	0,53±0,005	0,52±0,004	0,51±0,003 p<0,01
ХС/ОФЛ нейтрофилов	2,34±0,005	1,67±0,004 p ₁ <0,01	1,19±0,005 p ₁ <0,01	1,19±0,008	1,17±0,004	1,17±0,005	1,21±0,006 p<0,01
АГП нейтрофилов, Д ₂₃₃ / 10 ⁹ ней.	3,52±0,06	2,96±0,07 p ₁ <0,01	2,37±0,07 p ₁ <0,01	2,36 ±0,07	2,37±0,06	2,36±0,05	2,36 ±0,05 p<0,01
МДА нейтрофилов, нмоль/10 ⁹ ней.	1,44±0,05	1,10±0,08 p ₁ <0,01	0,73±0,05 p ₁ <0,01	0,74±0,07	0,74±0,04	0,73±0,07	0,73±0,03 p<0,01
Каталаза нейтрофилов, МЕ/10 ⁹ ней.	5249,0±21,15	7604,1±15,10 p ₁ <0,01	9959,2 ±15,43 p ₁ <0,01	9953,2±17,49	9956,3±20,05	9954,8±16,56	9950,0±19,77 p<0,01
СОД нейтрофилов, МЕ/10 ⁹ ней.	1240,1±4,29	1513,3±5,02 p ₁ <0,01	1786,5±4,35 p ₁ <0,01	1784,8±3,75	1790,0±4,60	1788,3±4,56	1780,0±4,21 p<0,01
Агрегация нейтрофилов с лектином в плазме после временной	21,5±0,12	18,3±0,08 p ₁ <0,01	15,0±0,04 p ₁ <0,01	11,8±0,07 p ₁ <0,01	11,7±0,06	11,7±0,09	11,8±0,06 p<0,01

венозной окклюзии, %							
ИТССАН с лектином	1,15±0,007	1,21±0,008 p ₁ <0,01	1,26±0,006 p ₁ <0,01	1,32±0,005 p ₁ <0,01	1,32±0,006	1,33±0,003	1,32±0,003 p<0,01
Агрегация нейтрофилов с конканавалином А в плазме после временной венозной окклюзии, %	17,3±0,05	15,2±0,07 p ₁ <0,01	13,1±0,05 p ₁ <0,01	11,0±0,08 p ₁ <0,01	11,0±0,03	10,9±0,05	11,0±0,07 p<0,01
ИТССАН с конканавалином А	1,14±0,007	1,20±0,004 p ₁ <0,05	1,27±0,006 p ₁ <0,01	1,33±0,005 p ₁ <0,01	1,34±0,003	1,35±0,007	1,34±0,008 p<0,01
Агрегация нейтрофилов с фитогемагглютинин в плазме после временной венозной окклюзии, %	39,4±0,08	34,3±0,03 p ₁ <0,05	29,2±0,05 p ₁ <0,01	24,1±0,07 p ₁ <0,01	24,0±0,06	24,0 ±0,09	24,1±0,03 p<0,01
ИТССАН с фитогемагглютинином	1,07±0,007	1,13±0,004 p ₁ <0,05	1,20±0,007 p ₁ <0,01	1,26±0,004 p ₁ <0,01	1,27±0,005	1,27±0,008	1,27±0,004 p<0,01

Условные обозначения: p – достоверность различий исходных значений и контроля, p₁ – достоверность динамики показателей на фоне лечения.

В результате 6-и недельного курса комплексного лечения содержание АГП в нейтрофилах снизилось на 18,9%, МДА на 30,9% за счет усиления их антиоксидантных ферментов. Дальнейшее наблюдение за больными, принимавшими симвастатин на фоне немедикаментозного лечения, выявило дополнительную положительную динамику ПОЛ в нейтрофилах и их антиоксидантной защищенности к 12 нед. наблюдения: АГП в них суммарно снизился – на 48,5%, МДА понизился на 97,3%, при общем нарастании активности каталазы – на 47,3%, СОД на 30,6%, обеспечив их нормализацию. Продолжение комплексной терапии сохранило у больных оптимальный уровень в нейтрофилах больных АГП, МДА, каталазы и СОД.

Через 6 нед. наблюдения агрегация нейтрофилов в условиях временной ишемии венозной стенки с лектином сократилась на 17,5%, с конканавалином А на 13,8%, с фитогемагглютинином на 14,9%. Это обусловило увеличение ИТССАН уже к 6 нед. терапии для лектина на 4,9%, для конканавалина А на 5,0%, для фитогемагглютинина на 5,3% (табл.). Контроль эффективности 12 нед. комплексной терапии выявлял ослабление агрегационной способности нейтрофилов в плазме после временной ишемии венозной стенки по сравнению с исходом с лектином на 43,3%, с конканавалином А на 32,1% и фитогемагглютинином на 34,9%, обеспечив достоверное суммарное увеличение ИТССАН для лектина – на 8,7%, для конканавалина А на 10,2%, для фитогемагглютинина на 10,8%. Прием симвастатина на фоне немедикаментозного лечения в течение 18 недель вызвал дополнительное снижение

выраженности процесса агрегации нейтрофилов у пациентов в плазме, полученной после временной венозной окклюзии, обеспечив ее нормализацию: суммарное снижение агрегации с лектином составило 82,2%, с конканавалином А – 57,3%, с фитогемагглютином – 63,5%, при увеличении ИТССАН для лектина на 12,8%, для конканавалина А на 14,3%, для фитогемагглютина на 15,1%.

Обсуждение

Важная роль в формировании реологических нарушений крови при АГ с Д принадлежит дисфункциям форменным элементам крови, в т.ч. нейтрофилов, которые являются наиболее многочисленной популяцией лейкоцитов. В этих условиях Д, гиперхолестеринемия и гемодинамические нарушения являются причиной ослабления АОА и роста активности ПОЛ жидкой части крови [9]. Продукты перекисидации липидов плазмы ведут к перестройкам мембран лейкоцитов и ослаблению их антиоксидантной защиты с накоплением продуктов ПОЛ внутри клеток, дополнительно ухудшая их реологические свойства. В ответ на наличие в организме АГ и Д нейтрофилы начинают активироваться, усиливают выработку медиаторов воспаления и кислородных радикалов, что сопровождается экспрессией на них молекул адгезии, к которым относятся интегрины и селектины. Первые обеспечивают подвижный контакт и прокатку «rolling» лейкоцита на поверхности эндотелия. Вторые способствуют более прочной адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов [7].

Регистрация агрегации нейтрофилов основана на способности примененных лектинов взаимодействовать с различными углеводными детерминантами гликопротеиновых рецепторов их мембран. Она усиливается при нарастании в них количества участков связывания лектинов. Так, известно, что фитогемагглютинин взаимодействует преимущественно 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. В этой связи можно считать, что при АГ с Д повышение лектин-индуцированной агрегации нейтрофилов связано с экспрессией рецепторов адгезии и увеличением в их составе участков, содержащих N-ацетил-D-глюкозамин, N-ацетилнейраминовую кислоту, маннозу и bD-галактозу, что, видимо, снижает чувствительность нейтрофилов к ограничивающим агрегацию влияниям со стороны сосудистой стенки за счет меньшей чувствительности соответствующих рецепторов к простаглицлину и NO.

Исследование влияния индукторов на процесс агрегации нейтрофилов на фоне венозной окклюзии у больных АГ с Д доказало низкую чувствительность этих клеток к дезагрегирующим сигналам сосудистой стенки при выраженной их сенситивности к индукторам агрегации, указывая на высокий риск у пациентов агрегатообразования нейтрофильных лейкоцитов в пристеночных областях. Клиническим проявлением данного

процесса в конечном счете неизбежно является расстройство микроциркуляции в органах с ростом риска тромботических осложнений в сосудах любого калибра.

Выявленные нарушения контроля сосудистой стенки над агрегацией нейтрофилов у больных АГ с Д нуждались в адекватной коррекции. Было решено испытать возможность влияния на способность сосудистой стенки ограничивать агрегацию нейтрофилов одного из показанных им гиполипидемических средств (симвастатин) на фоне немедикаментозного воздействия.

Установлено, что применение данного комплексного лечения приводит не только к быстрому улучшению липидного профиля плазмы, но и к оптимизации липидного состава мембран нейтрофилов, сопровождаясь ростом в короткие сроки антиоксидантной защиты плазмы крови и нейтрофильных лейкоцитов, что и вызвало ослабление в них ПОЛ.

На фоне проводимой терапии происходило значимое снижение агрегационной способности нейтрофилов и усиление их реакции на дезагрегирующие влияния со стороны сосудистой стенки, что может быть связано с процессом восстановления углеводной структуры гликопротеиновых рецепторов мембраны нейтрофильных лейкоцитов. Можно считать, что у больных АГ с Д в результате проведенной терапии имело место значительное снижение количества N-ацетил-D-глюкозамина, N-ацетил-нейраминовой (сиаловой) bD-галактозы и маннозы в составе их рецепторов с одновременным увеличением синтеза в стенке сосуда простациклина и NO.

Выводы

1. В условиях АГ с Д развивается снижение контроля сосудистой стенки над агрегационной способностью нейтрофилов, основными компонентами патогенеза которого являются нарушения в липидном обмене, активация перекисного окисления липидов плазмы, ослабление генерации NO и простациклинообразования.
2. На фоне 6 нед. применения симвастатина в сочетании с немедикаментозным лечением у больных АГ с Д отмечается нормализация процессов ПОЛ в плазме, через 12 нед. терапии оптимизируется липидный состав жидкой части крови и нейтрофилов, сопровождаясь выраженной позитивной динамикой агрегационной способности последних за счет оптимизации состава их гликопротеиновых рецепторов при нормализации спустя 18 нед. терапии уровня контроля со стороны сосудистой стенки над агрегационным процессом нейтрофильных лейкоцитов.

Список литературы

1. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. – Челябинск, 2000.– 167 с.
2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. – 1983. - №3. – С. 33-36.
3. Медведев И.Н., Скорятин И.А. Влияние ловастатина на адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией // Клиническая медицина.– 2010.–№2.– С.38-40.
4. Медведев И.Н., Скорятин И.А. Динамика микрореологических свойств эритроцитов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией, получавших аторвастатин // Клиническая медицина. – 2012. - №6.– С. 42-45.
5. Медведев И.Н., Кутафина Н.В. Агрегационная активность тромбоцитов у здоровых лиц второго зрелого возраста // Фундаментальные исследования.– 2012. - №8 (часть 2). – С. 362-366.
6. Медведев И.Н., Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г., Кутафина Н.В. Методические подходы к оценке агрегации и поверхностных свойств тромбоцитов и эритроцитов // Фундаментальные исследования. – 2014. - №10.– С. 117-120.
7. Медведев И.Н., Скорятин И.А. Динамика агрегационных возможностей нейтрофилов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией, получавших симвастатин // В мире научных открытий. – 2014. - №21(50). – С.799-814.
8. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Мезенцева Н.И., Толмачев В.В. Антиагрегационная активность сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме // Клиническая медицина. – 2007. - №7. – С. 28-30.
9. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Брюховецкий А.Г. Артериальная гипертензия и сосудистые дисфункции. – М.: изд-во «Эко-Пресс», 2012.– 288 с.
10. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Лабораторное дело. – 1991. - №10. – С. 9-13.

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.