

Вплив альдостерону на маркери колагеноутворення у хворих на інфаркт міокарда при нирковій дисфункції

В. К. Ташчук, О. С. Полянська, О. І. Гулага

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Мета роботи – дослідити рівні альдостерону, ангіотензинперетворювального ферменту та активності протеолітичної системи крові у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі хронічної хвороби нирок.

Матеріали та методи. Групу спостереження склали 106 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу гострого Q-інфаркту міокарда. Хворих поділили на 2 групи залежно від рівня швидкості клубочкової фільтрації: I – пацієнти з рівнем ≤ 90 мл/год, II – з рівнем > 90 мл/год.

Результати. Досліджуючи особливості нейрогуморальної регуляції у хворих на гострий інфаркт міокарда виявили, що в пацієнтів I групи рівень альдостерону був вірогідно вищим, ніж у хворих II групи ($p < 0,05$). Концентрація ангіотензинперетворювального ферменту у хворих I групи була вірогідно вищою, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$). У I групі хворих спостерігали зростання протеолітичної активності сироватки крові за азоальбуміном ($p > 0,05$), азоказеїном ($p < 0,05$) та азоколагеном ($p > 0,05$). Виявили вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок рівня альдостерону з активністю протеолізу за азоколагеном ($p < 0,01$), що підтверджує роль альдостерону у процесах колагеноутворення. Обговорення потребує патогенетично зумовлена класифікація фіброзу в міокарді: фіброз заміни (локальний (з аневризмою лівого шлуночка або без аневризми лівого шлуночка), дифузний (зі збереженням фракції викиду лівого шлуночка понад 40 % або зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка менше ніж 40 %)), інтерстиціальний, ендоміокардіальний.

Висновки. У хворих на гострий інфаркт міокарда при II стадії хронічної хвороби нирок виявили вірогідне підвищення рівня альдостерону й ангіотензинперетворювального ферменту, що може призводити до прогресування серцевої недостатності. Збільшення протеолітичної активності сироватки крові за рівнем лізису азоказеїну, вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок рівня альдостерону з активністю протеолізу за азоколагеном ($r = -0,36$; $p < 0,01$) вказують на можливий несприятливий перебіг інфаркту міокарда в пацієнтів із нирковою дисфункцією.

Ключові слова:

інфаркт міокарда, альдостерон, хронічна хвороба нирок.

Запорізький медичний журнал.

– 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 467–470

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.4.135791

E-mail:

okspolyan@ukr.net

Влияние альдостерона на маркеры колагенообразования у больных с инфарктом миокарда при почечной дисфункции

В. К. Ташчук, О. С. Полянская, О. И. Гулага

Цель работы – исследовать уровень альдостерона, ангиотензинпревращающего фермента и активности протеолитической системы крови у больных острым инфарктом миокарда на фоне хронической болезни почек.

Материалы и методы. Группу наблюдения составили 106 пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу острого Q-инфаркта миокарда. Больные разделены на 2 группы в зависимости от уровня скорости клубочковой фильтрации: I – пациенты с уровнем ≤ 90 мл/ч, II – с уровнем > 90 мл/ч.

Результаты. При исследовании особенностей нейрогуморальной регуляции у больных с острым инфарктом миокарда установили, что у пациентов I группы уровень альдостерона достоверно выше, чем у больных II группы ($p < 0,05$). Концентрация ангиотензинпревращающего фермента у больных I группы была достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). В I группе больных отмечен рост протеолитической активности сыворотки крови по азоальбумину ($p > 0,05$), азоказеину ($p < 0,05$) и азоколагену ($p > 0,05$). Отмечена достоверная отрицательная корреляционная связь уровня альдостерона с активностью протеолиза по азоколагену ($p < 0,01$), что подтверждает роль альдостерона в процессах колагенообразования. Обсуждению подлежит патогенетически обусловленная классификация фиброза в миокарде: фиброз замены (локальный (с аневризмой левого желудочка или без аневризмы левого желудочка), диффузный (с сохранением фракции выброса левого желудочка более 40% или со снижением фракции выброса левого желудочка менее 40%)), интерстициальный, эндомиокардиальный.

Выводы. У больных с острым инфарктом миокарда при II стадии хронической болезни почек установлено достоверное повышение уровня альдостерона и ангиотензинпревращающего фермента, что может приводить к прогрессированию сердечной недостаточности. Увеличение протеолитической активности сыворотки крови по уровню лизиса азоказеина, достоверная отрицательная корреляционная связь уровня альдостерона с активностью протеолиза по азоколагену ($r = -0,36$; $p < 0,01$) указывают на неблагоприятное течение инфаркта миокарда у пациентов с почечной дисфункцией.

Ключевые слова:

инфаркт миокарда, альдостерон, хроническая болезнь почек.

Запорожский медицинский журнал.

– 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 467–470

Effect of aldosterone on collagen formation markers in patients with myocardial infarction and renal dysfunction

V. K. Tashchuk, O. S. Polianska, O. I. Gulaga

Aim. To investigate the level of aldosterone, angiotensin-converting enzyme and the blood proteolytic system activity in patients with acute myocardial infarction on the background of chronic kidney disease.

Key words:

myocardial infarction, aldosterone, chronic renal diseases.

Materials and methods. The observation group consisted of 106 patients who underwent in-patient treatment for acute Q-myocardial infarction. Patients were divided into 2 groups depending on the glomerular filtration rate (GFR): Group I consisted of patients with GFR ≤ 90 ml / h, Group II – with GFR > 90 ml / h.

Results. It was found that in patients with AMI of Group I the level of aldosterone was significantly higher than in the Group II patients ($P < 0.05$). The concentration of angiotensin-converting enzyme in patients of the Group I was significantly higher than in the comparison group ($P < 0.05$). The increase in blood serum proteolytic activity was observed in the Group I patients: azoalbumin ($P > 0.05$), azocasein ($P < 0.05$) and azocollagen ($P > 0.05$). A highly probable negative correlation of aldosterone level with proteolysis activity when tested on azocollagen ($P < 0.01$) was revealed, and it confirms the role of aldosterone in the processes of collagen formation. The pathogenetically substantiated classification of myocardial fibrosis proposed by the authors should be up for discussion: 1. replacement fibrosis: – local (with aneurysm of the left ventricle or without it); diffuse (with a left ventricular preserved ejection fraction – more than 40 % or with a decrease in the left ventricular ejection fraction – less than 40 %); 2. interstitial fibrosis; 3. endomyocardial fibrosis.

Conclusions. In patients with acute myocardial infarction at the stage II of chronic kidney disease a significant increase in the aldosterone and angiotensin-converting enzyme levels has been found, which could result in heart failure progression. An increase in the serum proteolytic activity by the level of azocasein lysis and a highly probable negative correlation between aldosterone level and activity of proteolysis when tested on azocollagen ($r = -0.36$; $P < 0.01$) indicate an unfavorable course of myocardial infarction in patients with renal dysfunction.

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) – важлива медична та соціальна проблема у світі, особливо за наявності коморбідної патології. Щорічна смертність від серцево-судинних захворювань збільшується як у загальній популяції, так і серед пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН). У процесах прогресування серцево-судинних захворювань і ХХН суттєве значення належить ренін-ангіотензин-альдостероновій системі (РААС), і основними факторами прогресування цих захворювань є ангіотензин II (АГІІ) та альдостерон (А). Відомо, що секреція А відбувається як у наднирниках, так і в серці, нирках. Він регулює водний і калієвий баланс, стимулює ріст фіброblastів, синтез фібрилярного колагену й відіграє важливу роль у фіброзі серця, судин [1], однак питання взаємозалежності вмісту альдостерону та активності процесів колагенотворення при інфаркті міокарда на тлі ниркової дисфункції залишаються невченими недостатньо.

Мета роботи

Дослідити рівні альдостерону, ангіотензинперетворювального ферменту та активності протеолітичної системи крові у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі хронічної хвороби нирок.

Матеріали і методи дослідження

Групу спостереження склали 106 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу гострого Q-інфаркту міокарда. Кожен обстежений дав письмову згоду на участь у дослідженні з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи здійснення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008) і наказу МОЗ України № 960 від 23.09.2009 р. Діагноз верифікували згідно зі стандартами Європейської асоціації кардіологів. Середній вік хворих – $51,50 \pm 3,94$ року. У всіх діагностували ХХН на тлі хронічного піелонефриту у фазі ремісії.

Хворих поділили на 2 групи залежно від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ): I ($n = 37$) – пацієнти з рівнем ≤ 90 мл/год, II ($n = 69$) – з рівнем > 90 мл/год. Рівень ШКФ визначали за формулою Кокрофта–Гаулта. В

усіх пацієнтів за допомогою імуноферментного методу визначали рівень альдостерону та ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Протеолітичну активність плазми крові визначали, використовуючи колорогенні сполуки: азоальбумін (лізис низькомолекулярних білків), азоказеїн (лізис високомолекулярних білків), азокол (лізис колагену) (Simko Ltd., Львів) [2].

Статистичне опрацювання виконали використовуючи Microsoft® Office Excel з обрахуванням середніх значень, стандартних похибок середнього. Вірогідність різниці кількісних показників визначали за допомогою t-критерію Стьюдента за нормального розподілу масивів і t-критерію Wilcoxon при розподілі, що відрізняється від нормального хоча б в одному з масивів для двох залежних вибірок; аналогічно для двох незалежних вибірок за нормального розподілу масивів – 2-вибірковий t-критерій Student, ненормального розподілу – U-критерій Wilcoxon.

Результати та їх обговорення

Досліджуючи особливості нейрогуморальної регуляції у хворих на ГІМ, виявили: у хворих I групи рівень А був вірогідно вищим, ніж у пацієнтів II групи ($251,54 \pm 9,34$ пмоль/л проти $236,24 \pm 8,83$ пмоль/л; $p < 0,05$). Концентрація АПФ у хворих із ШКФ ≤ 90 мл/год також була вірогідно вищою, ніж у групі порівняння ($72,83 \pm 2,43$ мкмоль/хв/л проти $65,28 \pm 3,81$ мкмоль/хв/л; $p < 0,05$), що може вказувати на пригнічення фільтраційної здатності нирок через виражену вазоконстрикцію судин ниркових клубочків.

Відомо, що ниркова дисфункція [3] супроводжується пошкодженням ендотелію у клубочках і трубчастому інтерстиції, погіршенням функції цих структур, зменшенням ШКФ, що прогресує, збільшенням об'єму позаклітинної рідини, аномальним іонним балансом і гіпоксією тканин, збільшенням ендотеліну-1 та активацією РААС. Збільшення секреції А є відповіддю на активацію РААС, підвищення синтезу АГІІ та калію. Наявний місцевий синтез А в ендотеліальних і гладком'язових клітинах судин, у серцевому м'язі, що впливає на процеси післяінфарктного ремоделювання [4]. Фізіологічні ефекти А залежать від активності мінералокортикоїдних рецепторів (МР), які знаходяться в ниркових каналцях, ендотелії та гладком'язових клітинах судин серця та легень. Альдо-

стерон та активація МР також викликають запалення, фіброз серця, фіброз і реконструкцію кровоносних судин, тубулоінтерстиційний фіброз і пошкодження клубочків у нирках, збільшуючи генерування активних форм кисню нікотинамідом аденіндинуклеотидфосфату оксидази мітохондрій [5].

У нашому дослідженні у I групі хворих спостерігали збільшення протеолітичної активності сироватки крові за азоальбуміном $0,179 \pm 0,003$ Е440/мл/год проти $0,176 \pm 0,003$ Е440/мл/год ($p > 0,05$), азоказеїном $0,180 \pm 0,001$ Е440/мл/год проти $0,175 \pm 0,002$ Е440/мл/год ($p < 0,05$), азоколагеном $0,011 \pm 0,001$ Е440/мл/год проти $0,009 \pm 0,001$ Е440/мл/год ($p > 0,05$). Вірогідні відмінності виявили тільки щодо азоказеїну ($p < 0,05$). Оскільки до складу середньомолекулярних пептидів входять біологічно активні речовини, які беруть участь у регуляції судинного тону та функції нирок, отримані результати можуть показувати порушення гуморальних механізмів регуляції ШКФ у пацієнтів I групи. Виявили вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок рівня А з активністю протеолізу за азоколагеном ($r = -0,36$; $p < 0,01$), підтверджений відомостями фахової літератури [6], що показують кореляційний зв'язок рівня А з масою міокарда лівого шлуночка та фіброзом міокарда.

Альдостерон призводить до активізації фіброзу через кілька механізмів: індукції запалення та фібриноідного некрозу дрібних артерій, артеріол через вплив на МР, які знаходяться в цитозолі судинних фіброblastів, і стимуляції апоптозу кардіоміоцитів [6]. Дослідження на мишах, в яких МР був вилучений із певних типів клітин, свідчать про ключову роль макрофагів у запаленні та фіброзі [5]. Утворення фіброзу в міокарді залежить від балансу між профібротичними (TGF- β , галектин-3) та антифібротичними (BNP, ANP) факторами [7]. Кисневе голодування, травматичний вплив призводять до стимуляції проліферативних процесів, особливо мезенхімальних елементів (фіброцитів, ендотелію капілярів, адвентиційних клітин). Розрізняють 2 категорії тканинного фіброзу: фіброз запалення (репаративний фіброз) і реактивний фіброз. Останній може розвиватися у відповідь на гормональні зміни та тиск або перевантаження об'єму [7]. Інші дослідники [8] виділяють 4 типи серцевого фіброзу: реактивний інтерстиціальний фіброз, фіброз заміни, інфільтративний інтерстиціальний та ендоміокардіальний фіброз.

Обговорення потребує патогенетично зумовлена класифікація фіброзу в міокарді, яку пропонуємо:

1. Фіброз заміни:

– локальний (з аневризмою лівого шлуночка або без аневризми лівого шлуночка);

– дифузний (зі збереженням фракції викиду лівого шлуночка понад 40 % або зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка менше ніж 40 %).

2. Інтерстиціальний фіброз.

3. Ендоміокардіальний фіброз.

Прижиттєва біопсія міокарда з визначенням вмісту колагену в ньому є золотим стандартом у діагностиці міокардіального фіброзу. Відомі плазмові фактори обміну колагену: маркери синтезу колагену (карбокситермінальний пропептид проколагену I типу), карбокситермінальний пропептид проколагену III типу); маркери деградації колагену (карбокситермінальний телопептид

колагену I типу); маркери пригнічення деградації колагену (тканинний інгібітор матричної металопротеїнази 1 типу); маркери активності фіброblastів (трансформуючий фактор росту v1) [1,9]. Отримали деклараційний патент України на спосіб прогнозування перебігу інфаркту міокарда за колагенолітичною активністю з визначенням у хворого рівня колагенуутворення за показником лізису за азоколагеном [10], що дає можливість прогнозувати утворення аневризми лівого шлуночка.

Отже, підвищення рівня А та АПФ у хворих на інфаркт міокарда на тлі ниркової дисфункції та порушення процесів колагенуутворення можуть призводити до виникнення гострих кардіоваскулярних подій і прогресування серцевої недостатності.

Висновки

1. У хворих на гострий інфаркт міокарда при II стадії хронічної хвороби нирок виявили вірогідне підвищення рівня А та АПФ, що може призводити до прогресування серцевої недостатності.

2. Збільшення протеолітичної активності сироватки крові за рівнем лізису азоказеїну, вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок рівня альдостерону з активністю протеолізу за азоколагеном ($r = -0,36$; $p < 0,01$) вказують на можливий несприятливий перебіг інфаркту міокарда в пацієнтів із нирковою дисфункцією.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є вивчення рівнів альдостерону, ангіотензинперетворювального ферменту та активності протеолітичної системи крові у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі хронічної хвороби нирок при використанні антагоністів альдостерону.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Ташук В. К., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Полянська О. С., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Гулага О. І., асистент каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Ташук В. К., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Полянская О. С., д-р мед. наук, профессор каф. внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Гулага О. И., ассистент каф. внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about authors:

Tashchuk V. K., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine,

Higher Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.
 Polianska O. S., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Higher Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.
 Gulaga O. I., MD, Assistant of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Higher Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

Надійшла до редакції / Received: 14.12.2017
 Після доопрацювання / Revised: 18.12.2017
 Прийнято до друку / Accepted: 22.12.2017

Список літератури

- [1] Differential Proteomics Identifies Reticulocalbin-3 as a Novel Negative Mediator of Collagen Production in Human Cardiac Fibroblasts / E. Martinez-Martinez, J. Ibarrola, A. Fernandez-Celis, et al. // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – №1. – P. 121–192.
- [2] Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень Центральної науково-дослідної лабораторії / В.С. Магальяс, А.О. Міхеев, Ю.Є. Роговий та ін. – Чернівці : БДМА, 2001. – 42 с.
- [3] Endothelial factors in the pathogenesis and treatment of chronic kidney disease Part I: General mechanisms: a joint consensus statement from the European Society of Hypertension Working Group on Endothelin and Endothelial Factors and The Japanese Society of Hypertension / G.P. Rossi, T.M. Seccia, M. Barton, et al. // *J. Hypertens.* – 2018. – Vol. 36(3). – P. 451–461.
- [4] Collecting Duct Nitric Oxide Synthase Activation Maintains Sodium Homeostasis During High Sodium Intake Through Suppression of Aldosterone and Renal Angiotensin II Pathways / K.A. Hyndman, E.V. Mironova, J.F. Giani, et al. // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6(10). – pii: e006896.
- [5] Brown N.J. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis / N.J. Brown // *Nat Rev Nephrol.* – 2013. – №8. – P. 459–469.
- [6] MiR-34c-5p and CaMKII are involved in aldosterone-induced fibrosis in kidney collecting duct cells / E.J. Park, H.J. Jung, H.J. Choi, et al. // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2018. – Vol. 314(3). – F329–F342.
- [7] Aldosterone mediates cardiac fibrosis in the setting of hypertension patients / F. Azibani, L. Fazal, C. Chatziantoniou, et al. // *Curr. Hypertens Rep.* – 2013. – Vol. 15. – №4. – P. 395–400.
- [8] Tian J. Myocardial fibrosis in congenital and pediatric heart disease / J. Tian, X. An, L. Niu // *Exp. Ther. Med.* – 2017. – Vol. 13. – №5. – P. 1660–1664.
- [9] Aldosterone antagonist therapy and its relationship with inflammation, fibrosis, thrombosis, mineral-bone disorder and cardiovascular complications in peritoneal dialysis (PD) patients / R. Donderski, P. Strycki, B. Sulikowska, et al. // *Int. Urol. Nephrol.* – 2017. – Vol. 49(10). – P. 1867–1873.
- [10] Патент 63277 Україна МПК А61В 5/00. Спосіб прогнозування перебігу інфаркту міокарда за показником колагенолітичної активності / О.І. Гулага, В.К. Ташчук, О.С. Полянська; заявн. і патентовласн. БДМУ. №u201100853, заявл. 26.01.2011; опубл. 10.10.2011 // *Бюлетень.* – №19.
- Through Suppression of Aldosterone and Renal Angiotensin II Pathways. *J Am Heart Assoc.* 6(10), pii: e006896. doi: 10.1161/JAHA.117.006896.
- [5] Brown, N. J. (2013). Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol.*, 9(8), 459–69. doi: 10.1038/nrneph.2013.110.
- [6] Park, E. J., Jung, H. J., Choi, H. J., Cho, J. I., Park, H. J., & Kwon, T. H. (2018). MiR-34c-5p and CaMKII are involved in aldosterone-induced fibrosis in kidney collecting duct cells. *Am J Physiol Renal Physiol.*, 314(3), F329–F342. doi: 10.1152/ajprenal.00358.2017.
- [7] Azibani, F., Fazal, L., Chatziantoniou, C., Samuel, J., & Delcayre, C. (2013). Aldosterone mediates cardiac fibrosis in the setting of hypertension patients. *Curr Hypertens Rep*, 15(4), 395–400. doi: 10.1007/s11906-013-0354-3.
- [8] Tian, J., An, X., & Niu, L. (2017). Myocardial fibrosis in congenital and pediatric heart disease. *Exp. Ther. Med.*, 13(5), 1660–1664. doi: 10.3892/etm.2017.4224.
- [9] Donderski, R., Strozecski, P., Sulikowska, B., Grajewska, M., Miskowicz, I., Stefacska, et al. (2017) Aldosterone antagonist therapy and its relationship with inflammation, fibrosis, thrombosis, mineral-bone disorder and cardiovascular complications in peritoneal dialysis (PD) patients. *Int. Urol. Nephrol.*, 49(10), 1867–1873. doi: 10.1007/s11255-017-1655-2.
- [10] Hulaha, O. I., Tashchuk, V. K., Polianska, O. S., (patentee) (2011). Patent №63277 Україна МПК А61В 5/00. Sposib prognozuvannya perebihu infarktu miokarda za pokaznykom kolagenolitychnoi aktyvnosti [Patent №63277 Ukraine МПК А61В 5/00. Method of forecasting the course of myocardial infarction on the indicator of collagenolytic activity]. *Biuletен*, 19. [in Ukrainian].

References

- [1] Martinez-Martinez, N. E., Ibarrola, J., Fernandez-Celis, A., Santamaria, E., Fernandez-Irigoyen, J., Rossignol, P., et al. // (2017). Differential Proteomics Identifies Reticulocalbin-3 as a Novel Negative Mediator of Collagen Production in Human Cardiac Fibroblasts. *Sci. Rep.*, 7(1), 121–192. doi: 10.1038/s41598-017-12305-7.
- [2] Mahalias, V. M., Mixiev, A. O., Rohovyi, Yu. Ye., Shcherbinina, A. V., Turchynets, T. N., & Chipko, T. M. (2001). *Suchasni metodyky eksperymentalnykh ta klinichnykh doslidzhen Centralnoi naukovo-doslidnoi laboratorii [Modern methods of experimental and clinical research of the Central Research Laboratory]*. Chernivtsi: BDMA. [in Ukrainian].
- [3] Rossi, G. P., Seccia, T. M., Barton, M., Danser, A. H., de Leeuw, P. W., Dhaun, N., et al. (2018). Endothelial factors in the pathogenesis and treatment of chronic kidney disease Part I: General mechanisms: a joint consensus statement from the European Society of Hypertension Working Group on Endothelin and Endothelial Factors and The Japanese Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 36(3), 451–461. doi: 10.1097/HJH.0000000000001599.
- [4] Hyndman, K. A., Mironova, E. V., Giani, J. F., Dugas, C., Collins, J., McDonough, A. A., et al. (2017). Collecting Duct Nitric Oxide Synthase Activation Maintains Sodium Homeostasis During High Sodium Intake