

## ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ЯК ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗУ У РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

Т.І. Салижин

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗА В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Т.И. Салижин

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS A FACTOR IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC HEART FAILURE OF VARIOUS GENESIS

T.I. Salyzhyn

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

**Резюме. Мета:** вивчення патогенетичної ролі рівня ендотеліну-1 (ЕТ-1), фактору некрозу пухлин-альфа (ФНП- $\alpha$ ) та С-реактивного білка (СРБ) на розвиток ендотеліальної дисфункції (ЕД) у пацієнтів зі збереженою та втраченою функцією нирок.

**Матеріали і методи:** обстежено 86 хворих: I група – 42 хворих на артеріальну гіпертензію із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) ІА ФК ІІ та ІІ група – 44 хворих на термінальну хронічну хворобу нирок (ХХН V ст.) із супутньою ХСН ІА ФК ІІІ, які знаходилися на амбулаторному лікуванні програмним гемодіалізом (ГД).

**Результати.** У хворих ІІ групи рівні ЕТ-1 та запальних маркерів були значно вищими від аналогічних у групах контролю та порівняння ( $p < 0,001$  та  $p < 0,001$ ). У І групі встановлено прямий середньої сили зв'язок між ФНП- $\alpha$  та ЕТ-1 ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ) та між СРБ та ЕТ-1 ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ). У пацієнтів ІІ групи взаємозв'язок між ФНП- $\alpha$  та ЕТ-1 був значно сильніший ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ), між рівнями СРБ та ЕТ-1 – навпаки слабший ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ). Підвищення рівня ЕТ-1, ФНП- $\alpha$  та СРБ впливають на розвиток ЕД в обох досліджуваних групах.

**Висновки:** Встановлено, що рівні СРБ, ФНП- $\alpha$ , ЕТ-1 у хворих, які перебувають на ГД, істотно відрізняються від аналогічних показників у пацієнтів зі збереженою функцією нирок, що, очевидно, пов'язане із більш вираженими ознаками запалення та ЕД у когорті діалізних пацієнтів. Доведено вплив ФНП- $\alpha$  на розвиток ЕД у обох досліджуваних групах. Незважаючи на більш високий рівень СРБ у групі хворих із ХХН V ст., яка корегована ГД із ХСН, даний біомаркер меншою мірою впливає на прогноз розвитку ЕД, ніж у загальній популяції пацієнтів із ХСН.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, ендотеліальна дисфункція, хронічне запалення.

**Резюме. Цель:** изучение патогенетической роли уровня эндотелина-1 (ЭТ-1), фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- $\alpha$ ) и С-реактивного белка (СРБ) на развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) у пациентов с сохраненной и утраченной функцией почек.

**Материалы и методы:** обследовано 86 больных: I группа – 42 больных артериальной гипертензией с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ІА ФК ІІІ и ІІ группа – 44 больных с терминальной хронической болезнью почек (ХБП V ст.) с сопутствующей ХСН ІА ФК ІІІ, которые находились на амбулаторном лечении программным гемодиализом (ГД).

**Результаты.** У больных ІІ группы уровни ЭТ-1 и воспалительных маркеров были значительно выше аналогичных в группах контроля и сравнения ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$ ). В первой группе установлена прямая средней силы связь между ФНО- $\alpha$  и ЭТ-1 ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ) и между СРБ и ЭТ-1 ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ). У пациентов ІІ группы взаимосвязь между ФНО- $\alpha$  и ЭТ-1 была значительно сильнее ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ), между уровнями СРБ и ЭТ-1 напротив – слабее ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,05$ ). Повышение уровня ЭТ-1, ФНО- $\alpha$  и СРБ влияют на развитие ЭД в обеих исследуемых группах.

**Выводы.** Установлено, что уровни СРБ, ФНО- $\alpha$ , ЭТ-1 у больных, находящихся на ГД, существенно отличаются от аналогичных показателей у пациентов с сохраненной функцией почек, что, вероятно, связано с более выраженными признаками воспаления и ЭД в когорте диализных пациентов. Доказано влияние ФНО- $\alpha$  на развитие ЭД в обеих исследуемых группах. Несмотря на более высокий уровень СРБ в группе больных с ХБП V ст., скорректированной ГД с ХСН, данный биомаркер в меньшей степени влияет на прогноз развития ЭД, чем в общей популяции пациентов с ХСН.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, гемодиализ, эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление.

**Abstract. The objective** of the research was to study the pathogenetic role of the levels of endothelin-1 (ET-1), tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and C-reactive protein (CRP) in the development of endothelial dysfunction (ED) in patients with preserved and lost renal function.

**Materials and methods.** The study involved 86 patients: Group I included 42 patients with arterial hypertension and chronic heart failure (CHF) ІА FC ІІІ; Group II consisted of 44 patients with terminal chronic kidney disease (stage V CKD) with concomitant CHF ІА FC ІІІ who were on treatment by outpatient program hemodialysis (HD).

**Results.** In patients of Group II the levels of ET-1 and inflammatory markers were significantly higher than those in the comparison and control groups ( $p < 0,001$  and  $p < 0,001$ ). In patients of Group I there was a direct moderate correlation between TNF-alpha and ET-1 ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ) and between CRP and ET-1 ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ). In Group II, the relation between TNF-alpha and ET-1 was significantly stronger ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ); between the levels of CRP and ET-1 it was weaker ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,05$ ). Increased levels of ET-1, TNF- $\alpha$  and CRP affected the development of ED in both groups.

**Conclusions.** It was found that CRP levels of TNF-alpha, ET-1 in patients on HD were significantly different from the same data in patients with preserved renal function, which is clearly associated with more pronounced signs of inflammation and ED in a cohort of dialysis patients. It proved the effect of TNF- $\alpha$  in the development of ED in both groups. Despite the higher level of CRP in patients with stage V CKD being corrected by HD with CHF, this biomarker had less impact on the prognosis of ED than in the general population of patients with CHF.

**Keywords:** chronic heart failure; chronic kidney disease; hemodialysis, endothelial dysfunction; chronic inflammation.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.** За темпами зростання захворюваності хронічна серцева недостатність (ХСН) посідає першу сходинку серед усієї

серцево-судинної патології. У наш час поширеність цього синдрому становить 1-9%, частота ХСН зростає з віком і після 65 років досягає 10-28% [2, 8]. У популяції хворих із

термінальною хронічною хворобою нирок (ХХН), які перебувають на гемодіалізі (ГД), показник поширеності ХСН значно вищий. Так, майже у третини хворих, які перебувають на ГД, діагностовано ХСН [10]. У патогенезі розвитку і прогресування ХСН важливе місце займає ендотелій інтими судин, який виконує бар’єрну, секреторну, гомеостатичну функції та займає важливе місце в процесах запалення і ремоделювання серцево-судинної системи. Ендотеліальні клітини чутливі до різноманітних пошкоджуючих факторів, таких як порушення гомеостазу, підвищена концентрація вільних радикалів, холестерину та медіаторів запалення, під дією яких може розвиватися ендотеліальна дисфункція (ЕД), спричинена дисбалансом між речовинами, які забезпечують судинний тонус та гомеостаз всіх ендотеліальних процесів [4, 5, 13]. За фізіологічних умов секреція вазоконстрикторів (ангіотензину II, ендотеліну-1, вільних радикалів, тромбоксану А2) та вазодилаторів (оксиду азоту, ендотеліального гіперполяризуючого релаксуючого фактора, простагліну I2) збалансована. Проте під дією різноманітних факторів ризику цей баланс порушується із переважанням вазоконстрикторних реакцій, що супроводжується підвищенням судинного тону та місцевим спазмом. Активізація запальних медіаторів С-реактивного білка (СРБ) та фактору некрозу пухлини-альфа (ФНП- $\alpha$ ) тісно пов’язані з оксидантним стресом та ЕД. На думку багатьох дослідників, тривала дія пошкоджуючих факторів призводить до поступового виснаження та спотворення компенсаторних механізмів вазодилатації. Так, у відповідь на звичайний стимул ендотелій запускає механізми вазоконстрикції та проліферації [1, 4, 5, 13]. Серед ендотеліальних вазоконстрикторних речовин увагу різних вчених привертає ендотелін-1 (ЕТ-1) [1, 3, 6, 7, 11]. Основними властивостями ЕТ-1 є його здатність впливати не тільки на тонус судин, зумовлюючи стійку вазоконстрикцію, а й на скоротливу функцію міокарда, величину переднавантаження і післянавантаження, агрегацію тромбоцитів та стимулювати розвиток гіпертрофії міокарда. ЕД є характерною ознакою, яка супроводжує ХСН. У багатьох дослідженнях встановлено, що підвищення рівня СРБ та ФНП- $\alpha$  у сироватці крові є незалежним предиктором прогресування ХСН [1, 13, 14]. Проте вплив даних запальних медіаторів на вираженість ЕД та розвиток ХСН у хворих, які потребують замісної терапії, маловивчений.

**Мета дослідження:** встановити патогенетичну роль ЕТ-1, ФНП- $\alpha$  та СРБ у хворих на ХХН V ст. із ХСН, які погребують ГД, і у пацієнтів на есенціальну артеріальну гіпертензію (АГ) із ХСН та оцінити вплив термінальної ниркової недостатності на показники ендотеліальної дисфункції.

### Матеріал і методи

У дослідженні взяло участь 86 пацієнтів, серед яких 42 хворих (I група) на АГ із ХСН ІІА ФК ІІІ (NYHA), які перебували на стаціонарному лікуванні у терапевтичному відділенні Університетської клініки ІФНМУ, а також 44 хворих (II група) на ХХН V ст. із супутньою ХСН ІІА ФК ІІІ (NYHA), які знаходилися на амбулаторному лікуванні програмним ГД у відділенні екстракорпоральних методів детоксикації та хроніодіалізу на базі Івано-Франківської ОКЛ і Центрі нефрології та діалізу на базі Калуської ЦРЛ. Середній вік обстежених – 50,8 $\pm$ 5,85 роки, медіана тривалості лікування ГД – (3,58 $\pm$ 1,32) років. Серед обстежених було 49 (57%) чоловіків та 37 (43%) жінок. Контрольну групу складало 20 практично здорових людей.

ГД хворим виконувався за стандартною програмою (3 рази на тиждень по 4-5 годин) на апаратах Innova фірми «Gambro» (Швеція) із використанням напівсинтетичних діалізаторів і бікарбонатного буфера. Забезпечена доза діалізу (коефіцієнт  $\text{eKt/V}$ ) складала не менше 1,3.

Із дослідження виключені хворі з вираженими порушен-

нями серцевого ритму, некомпенсованим цукровим діабетом, пацієнти, які знаходяться на амбулаторному ГД не більше одного року, показник  $\text{eKt/V}$  нижче 1,3, гемоглобін до 90 г/л.

Всім хворим, окрім загально-клінічних і біохімічних аналізів крові, визначали добові коливання артеріального тиску (АТ) за допомогою добового моніторингу АТ. Для уточнення функціонального класу ХСН (за критеріями NYHA) оцінювали клінічний стан хворого за сумою балів шкали оцінки клінічного стану – ШОКС (Ю.В. Марєєв, 2000) та проводили тест із 6-хвилинною ходою. Рівень СРБ визначали за допомогою набору реагентів напівкількісним методом латекс-аглоїнації «СРБ-латекс-тест» (ТОВ НВЛ «Гранум», Україна), ФНП- $\alpha$  визначали на імуноферментному аналізаторі PR2100 (Sanofi diagnostics Pasteur, France) із використанням наборів «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Російська Федерація). Для вивчення показників ендотеліальної дисфункції нами визначався рівень ЕТ-1 у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу з використанням наборів «Biomedica» (Австрія) на аналізаторі Stat-Fax 303+. Всі хворі, які брали участь в дослідженні, підписували інформовану згоду.

Статистична обробка даних здійснена за допомогою програми «Statistica 8.0 for Windows» із урахуванням перевірки на нормальний розподіл із використанням критерію Колмогорова-Смірнова. За умови нормального розподілу оцінювали середні значення показників (M) та середньої похибки середньої арифметичної (m) та середнє квадратичне відхилення (SD). Для порівняння середніх величин у двох незалежних вибірках використовували t-критерій Стьюдента. За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознак використовували медіану та інтерквартильний розмах (25% та 75%), для порівняльного аналізу застосовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Кореляційний зв’язок досліджували за методом Пірсона (при нормальному розподілі) та за Спірменом (у разі відсутності нормального розподілу). Різницю вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Аналізуючи показники клінічних і лабораторних характеристик (табл. 1), з’ясовано, що ознаки анемії були виявлені в обох досліджуваних групах, проте у групі діалітичних хворих вони були більш виражені. Так, у I групі хворих показники гемоглобіну і кількості еритроцитів у крові були нижчими від норми в 1,13 та 1,21 рази відповідно. В II групі відхилення досліджуваних показники були меншими від норми в 1,32 та 1,37 ( $p < 0,05$ ) рази.

Привертає увагу достовірне зниження рівня альбуміну в двох досліджуваних групах. Показники азотного обміну у I групі хворих були в межах норми, тоді як у групі діалітичних хворих відзначалось значне підвищення цих даних навіть після сеансу адекватного ГД ( $p < 0,001$ ).

Для встановлення функції ендотелію судин ми вивчали рівень ЕТ-1, підвищена концентрація якого, на думку багатьох вчених, асоціюється з ЕД [7, 11]. Усім пацієнтам I та II групи ми провели визначення рівня в плазмі крові СРБ та ФНП- $\alpha$  (табл. 2). З отриманих результатів випливає, що у хворих II групи рівні ЕТ-1 та запальних маркерів були значно вищими від аналогічних у групах контролю та порівняння ( $p < 0,001$  та  $p < 0,001$ ). На нашу думку, підвищення даних маркерів у пацієнтів, які перебувають на ГД, спричинене хронічним запаленням та урмічною інтоксикацією.

Наочно різниця між досліджуваними показниками представлена у вигляді коробкових графіків (рис. 1-3). Підвищення запальних медіаторів та вазоконстрикторного ендотеліального фактору у хворих обох груп може свідчити про вагому участь даних біологічних речовин у розвитку та прогресуванні ХСН [4,5,13].

Таблиця 1. Клінічні та лабораторні характеристики хворих

Показники	Контроль n=20	I група (АГ із ХСН) n=42	II група (ХХН V ст, на ГД із ХСН) n=44
Стать (Ч/Ж)	11/9	23/19	26/18
Вік, років	37,8±4,37	54,6±5,47	49,1±6,12
Тривалість АГ, років	-	7,8±2,42	6,7±0,87
Лікування ГД, років	-	-	3,58±1,32
Гемоглобін, г/л	127,3±5,13	112,4±4,16*	96,4±3,07***^^
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	4,68±0,34	3,89±0,09	3,41±0,64*
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	5,1±0,47	7,2±0,13	7,6±0,15
ШОЕ, мм/год	6,88±2,13	7,23±1,43	14,4±1,25***^^
Загальний білок, г/л	73,1±3,84	63,3±3,56*	58,4±2,47**
Альбуміни, г/л	52,2±3,21	44,2±1,57*	39,3±1,65**
Загальний холестерин, ммоль/л	4,17±1,11	5,7±0,97	6,3±1,12
Сечовина, ммоль/л	6,3±0,19	7,1±0,24*	14,3±1,15***^^
Сечовина після діалізу	-	-	7,8±0,23*
Креатинін, мкмоль/л	74,8±3,53	103,1±5,3	792,2±40,4***^^
Креатинін після діалізу	-	-	178,2±8,41***^^
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,7±1,19	28,7±1,14***	27,1±1,07**
САТ, мм.рт.ст.	124,2±4,68	154,3±7,41*	151,3±6,33*
ДАТ, мм.рт.ст.	81,4±2,52	98,2±4,79*	96,4±5,13*

Примітка: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001; ^ - порівнянні з контрольною групою. ^ - p<0,05; ^^ - p<0,01; ^^ - p<0,001; у порівнянні між I і II групами

Із літератури відомо про взаємозв'язок рівня ЕТ-1 із функціональним класом ХСН [3, 9]. Однак, як впливає з нашого дослідження, при однаковому функціональному класі ХСН у хворих обох досліджуваних груп, даний маркер був значно вищий у пацієнтів, які перебувають на ГД, що очевидно пов'язане з більш вираженою ЕД у цій когорті досліджуваних.

У дослідженнях останніх років встановлено залежність між рівнем ФНП-α та стадією ХСН, та, зазвичай, в такі дослідження не включають хворих, які потребують замісної терапії [4]. Проте, аналізуючи отримані дані в нашому

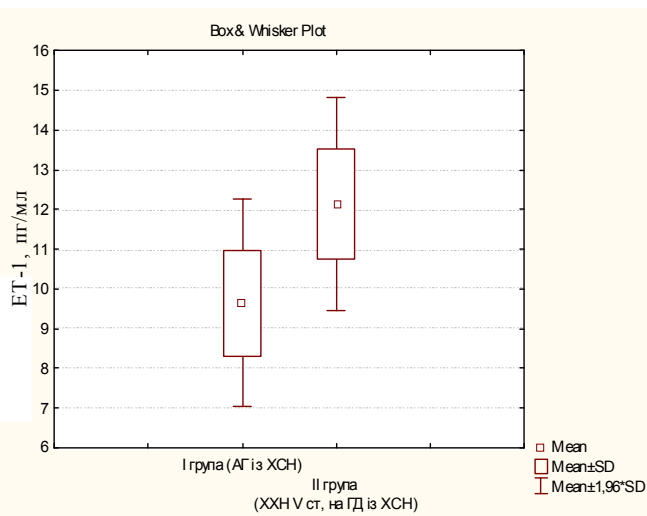


Рис. 1. Коробкові графіки рівню ЕТ-1 у досліджуваних групах пацієнтів із ХСН

Таблиця 2. Рівень СРБ, ЕТ-1, ФНП-α у сироватці крові у групі контролю та порівняння

Параметри	Контроль n=20	I група (АГ із ХСН) n=42	II група (ХХН V ст, на ГД із ХСН) n=46
ФНП-α, пг/мл	23,6±3,62	63,2±12,29***	103,5±25,61***^^
ЕТ-1, пг/мл	5,3±0,32	9,7±1,37**	12,01±1,36***^^
СРБ, мг/л	6 [0;6]	9,0 [3,0;24]**	24,0 [12;24]***^^

Примітка: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001; у порівнянні з контрольною групою. ^ - p<0,05; ^^ - p<0,01; ^^ - p<0,001; у порівнянні між I і II групами

дослідженні у пацієнтів, які перебувають на ГД, рівні даних маркерів запалення значно вищі, ніж у хворих зі збереженою функцією нирок, незважаючи на однаковий функціональний клас ХСН (рис. 2).

Високий рівень СРБ у групі діалітичних хворих може бути спровокованим хронічним запаленням, яке є невід'ємною ознакою при термінальній уремії [1].

Проаналізувавши кореляційну матрицю, було встановлено прямиї середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем ФНП-α та СРБ у обох досліджуваних групах, але у групі діалітичних хворих цей зв'язок був значно сильнішим (r=0,52; p<0,05 та r=0,65; p<0,05 відповідно) (рис. 4 та рис. 5). Отримані результати узгоджуються із даними літератури про взаємозв'язок даних маркерів запалення [12, 14].

Загальновідомо, що підвищення СРБ та ФНП-α є незалежним предиктором серцево-судинних ускладнень [4]. Для вивчення значення цих показників у розвитку ЕД було проведено кореляційний аналіз між даними маркерами та рівнем ЕТ-1 (рис. 6 – рис. 9).

У I групі встановлено прямиї середньої сили зв'язок між ФНП-α та ЕТ-1 (рис. 8) (r=0,48; p<0,05) та між СРБ та ЕТ-1 (рис. 6) (r=0,56; p<0,05). У пацієнтів II групи взаємозв'язок між ФНП-α та ЕТ-1 (рис. 9) був значно сильніший (r=0,58; p<0,05), між рівнями СРБ та ЕТ-1 (рис. 7) – навпаки слабший (r=0,37; p<0,05).

Знайдений взаємозв'язок між рівнем ФНП-α та ЕТ-1 в обох досліджуваних групах вказує на те, що одночасне підвищення даних маркерів є значним предиктором розвитку ЕД та серцево-судинних ускладнень у хворих на ХСН не залежно від функції нирок. Оскільки ЕТ-1 спричиняє ендотеліальну вазоконстрикцію, звуження судин провокує синтез ФНП-α, який опосередковано через СРБ впливає на підвищення рівня ЕТ-1. Таким чином, формується «хибне коло» патогенетичних перетворень, які призводять до

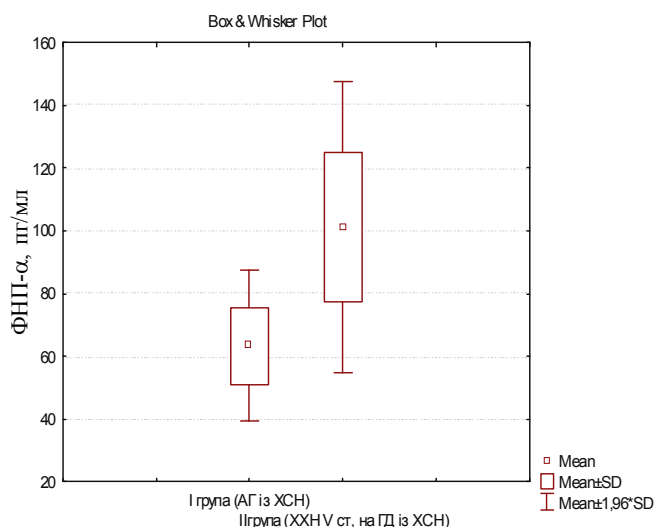


Рис. 2. Коробкові графіки рівню ФНП-α у досліджуваних групах пацієнтів із ХСН

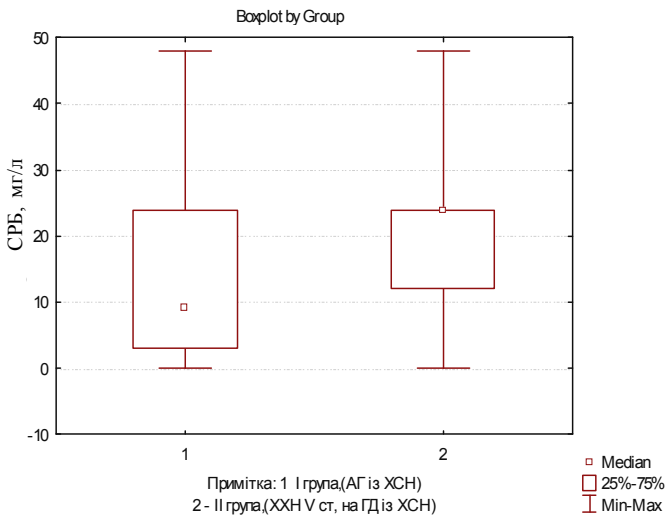


Рис. 3. Коробкові графіки рівню СРБ у досліджуваних групах пацієнтів із ХСН

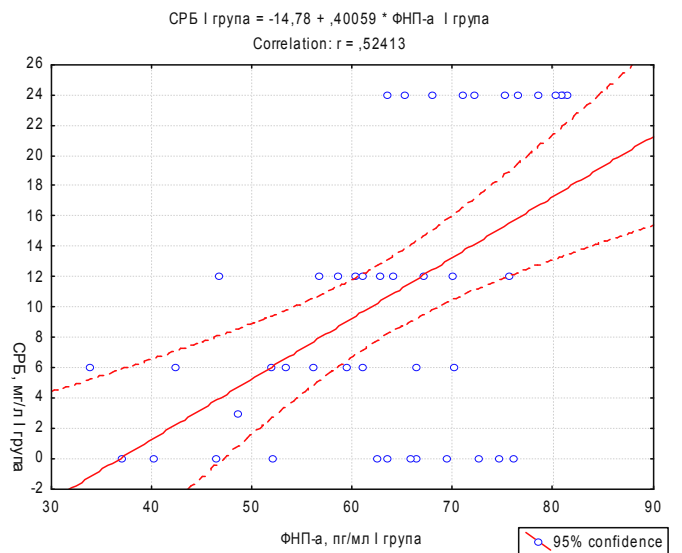


Рис. 4. Кореляція між рівнем СРБ та ФНП-а у хворих I групи

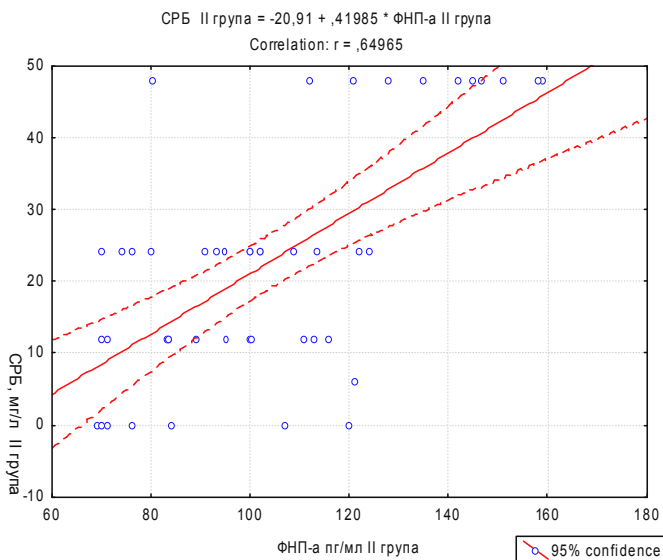


Рис. 5. Кореляція між рівнем СРБ та ФНП-а у хворих II групи

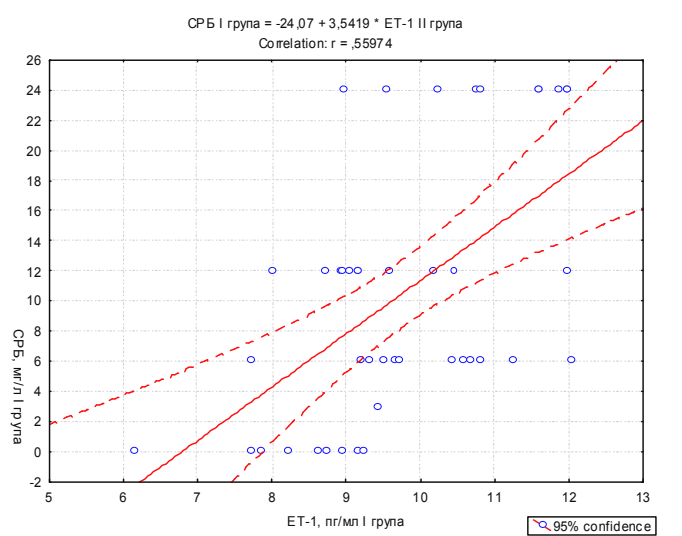


Рис. 6. Кореляція між рівнем СРБ та ET-1 у хворих I групи

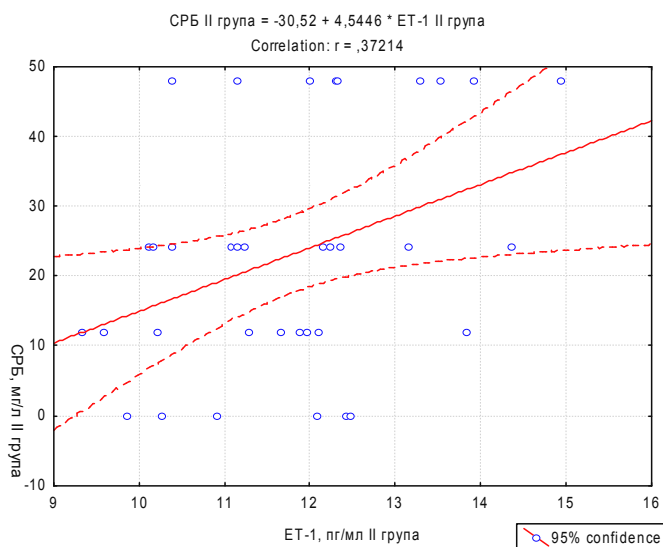


Рис. 7. Кореляція між рівнем СРБ та ET-1 у хворих II групи

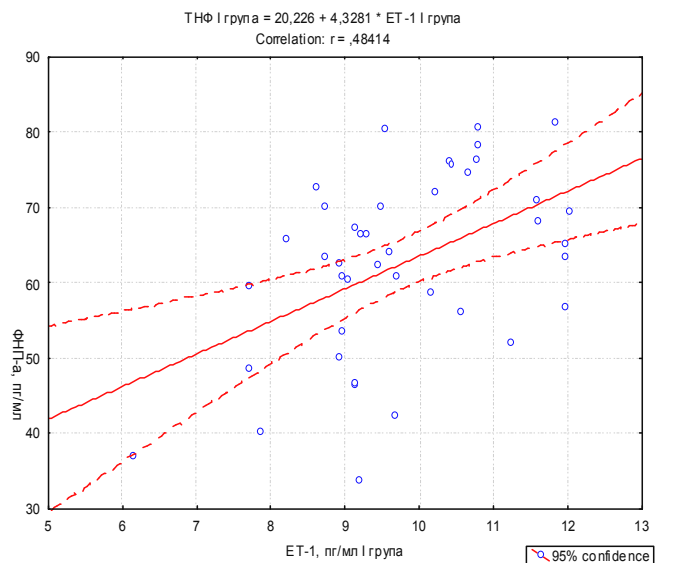


Рис. 8. Кореляція між рівнем ФНП-а та ET-1 у хворих I групи

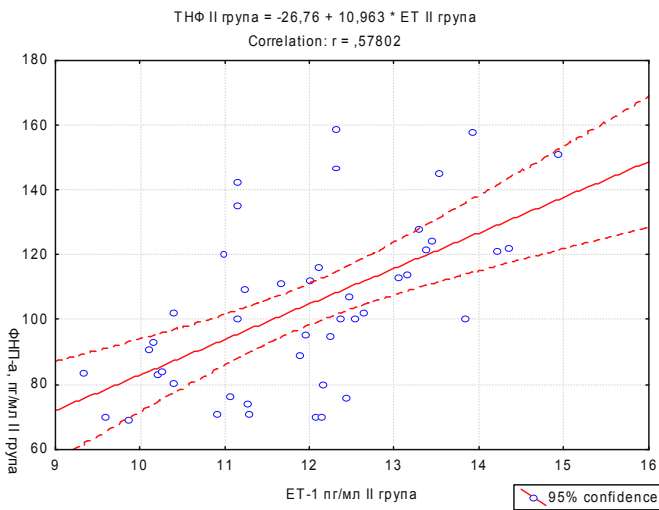


Рис. 9. Кореляція між рівнем ФНП- $\alpha$  та ET-1 у хворих II групи

прогресування хвороби. У той же час підвищення рівня СРБ у крові хворих, які перебувають на ГД, хоч і є беззапечним фактором прогресування ХСН, у меншій мірі може прогнозувати розвиток ЕД у даній популяції.

#### Висновки

1. Встановлено, що рівні СРБ, ФНП- $\alpha$ , ET-1 у хворих, які перебувають на ГД, істотно відрізняються від аналогічних показників у пацієнтів зі збереженою функцією нирок, що, очевидно, пов'язане із більш вираженими ознаками запалення та ЕД у когорті діалітичних пацієнтів.

2. Доведено вплив ФНП- $\alpha$  на розвиток ЕД у обох досліджуваних групах.

3. Відзначено, що незважаючи на більш високий рівень СРБ у групі хворих із ХХН V ст., яка корегована ГД із ХСН, даний біомаркер меншою мірою впливає на прогноз розвитку ЕД, ніж у загальній популяції пацієнтів із ХСН.

#### Література

1. Белоглазов В.А. Антиендотоксिनный иммунитет и уровень С-реактивного белка у больных хронической болезнью почек, находящихся на диализе / В.А. Белоглазов, А.В. Климчук // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – №4. – С. 25-28.

2. Воронков Л.Г. «Шлях» пацієнта з хронічною серцевою недостатністю: якомога довший, якомога комфортніший / Воронков Л.Г. // Серцева недостатність. – 2014. – №1. – С.7-10.

3. Заремба С.Х. Визначення рівня ендотеліну-1 для оцінки корекції ендотеліальної дисфункції у хворих хронічною серцевою недостатністю / С.Х. Заремба, А.С. Беседина, О.В. Заремба-Федчишин // Медична і клінічна хімія. – 2011. – Том 13, № 4. – С. 73-74.

4. Заремба С.Х. Маркери запалення та функції ендотелію у хворих на ішемічну хворобу серця (огляд літератури) / С.Х. Заремба, О.В. Смалюх // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – Р. 192-195.

5. Золотарьова Н.А. Ендотеліальна дисфункція: діагностична значущість, методи визначення / Н.А. Золотарьова, М.І. Романченко // Одеський медичний журнал. – 2013. – № 2. – С.77-84.

6. Курапова М.В. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической болезнью почек / М.В. Курапова, А.Р. Низямова, Е.П. Ромашева, И.Л. Давыдкин // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2013. – № 3. – С. 1823-1826.

7. Курилів Г.М. Вираженість ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічну серцеву недостатність. / Г.М. Курилів // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – 2013. – Том 13, випуск 3. – С.168-172.

8. Рябенко Д.В. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности в XIX века: / Д.В. Рябенко // Серцева недостатність. – 2014. – №2. – С.24-33.

9. Шейко С.О. Порухення едотеліальної функції у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю та проявами анемічного синдрому в залежності від стадії ХСН та фракції викиду лівого шлуночка / С.О. Шейко // Медичні перспективи. – 2010. – Том XV. – № 1. – С. 41-47.

10. Allon M. Evidence-Based Cardiology in Hemodialysis Patients / M. Allon // Journal of the American Society of Nephrology. – 2013. – Vol. 24. – P.1934-1943.

11. Endothelial Dysfunction Is Associated With Major Adverse Cardiovascular Events in Peritoneal Dialysis Patients / M.J. Lee, S.H. Han, J.E. Lee et al. // Medicine. – 2014. – V.93. – P.73-82.

12. Inflammation, Endothelial Dysfunction and Increased Left Ventricular Mass in Chronic Kidney Disease (CKD) Patients: A Longitudinal Study / K. Ioannou, V.S. Stel, E. Dounousi et al. // PLoS one. – 2015. – Vol. 10. – P. 1-9.

13. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk / B.C. Teixeira, A.L. Lopes, R.C. Oliveira Macedo et al. // Jornal Vascular Brasileiro. – 2014. – Vol.13. – P. 108-115.

14. Serum biomarkers and clinical outcomes in heart failure patients treated de novo with carvedilol / J. Nessler, B. Nessler, R. Golebiowska-Wiatrak et al. // Cardiology Journal. – 2013. – Vol. 20. – P. 144-151.

Одержано 04.04.2016 року.