

Взаимосвязь Артериальной Гипертензии И Ангиографических Показателей При Прогрессирующей Стенокардии Напряжения

Шодиев Миршодбек Маруфович

Бухарский государственный медицинский институт, ассистент кафедры Внутренние болезни
в семейной медицине, Бухара, Республика Узбекистан

Аннотация: **Цель:** Изучить состояние коронароангиографии (КАГ) в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии (АГ) при нестабильной прогрессирующей стенокардии напряжения (НПС).

Материалы и методы: Всего обследовано 75 больных ПСХФ, средний возраст которых составил $59,3 \pm 8,6$ лет. Соотношение мужчин и женщин составило 53/22 соответственно. Всем больным выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий. Из всех обследованных больных артериальная гипертензия имела у 90,7% пациентов. Выделены три группы: 1-я группа - 9,3% пациентов без артериальной гипертензии; 2-я группа - 57,3% пациентов с артериальной гипертензией различной степени тяжести и 3-я группа - 33,4% пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета (СД), т.е. 90,7% больных ПСХФ характеризовались наличием артериальной гипертензии различной степени тяжести.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция и коронарный атеросклероз.

Результаты: Средние значения САД и ДАД в 1-й группе составили $115,7 \pm 5,3$ мм рт. ст. и $75,0 \pm 5,1$ мм рт. ст. соответственно; во 2-й группе - САД= $148,6 \pm 12,1$ мм рт. ст. и ДАД= $94,6 \pm 7,6$ мм рт. ст.; в 3-й группе - САД= $145,2 \pm 10,1$ мм рт. ст. и ДАД= $93,0 \pm 8,3$ мм рт. ст. По данным КАГ, у пациентов 1-й группы средние значения сосудистых поражений составили $1,29 \pm 0,49$ ед. на 1 пациента, а среднее количество пораженных сегментов - $1,29 \pm 0,49$ ед. на 1 пациента; во 2-й группе аналогичные данные составили $1,30 \pm 0,64$ ед. и $1,53 \pm 0,91$ ед. соответственно; в 3-й группе - $1,28 \pm 0,46$ ед. и $1,72 \pm 1,17$ ед. на 1 больного соответственно, т.е. у больных с артериальной гипертензией количество пораженных сегментов было в 1,2 раза больше, чем у больных без артериальной гипертензии, а у больных с сочетанием артериальной гипертензии + сахарный диабет количество пораженных сегментов было в 1,4 раза больше, чем у больных 1-й группы, хотя по количеству пораженных артерий группы достоверно не различались. Референтные значения длины пораженных сегментов в среднем составили в 1-й группе $21,7 \pm 6,4$ мм, во 2-й группе $23,9 \pm 8,9$ мм и в 3-й группе $26,5 \pm 7,6$ мм, т.е. у больных с артериальной гипертензией средняя длина атеросклеротических поражений была больше на 2,2 мм, а у больных с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета - на 4,8 мм, чем у больных 1-й группы. Средний процент стеноза в анализируемых группах больных составил: в 1-й группе - $85,4 \pm 7,6\%$; во 2-й группе - $86,2 \pm 11,9\%$ и в 3-й группе - $85,7 \pm 10,4\%$, т.е. данный показатель был больше на 0,8% у больных с артериальной гипертензией, тогда как у больных с сочетанной патологией достоверной разницы в значениях не было. Средний диаметр пораженной артерии в анализируемых группах

пациентов составил: в 1-й группе – $3,32 \pm 0,31$ мм, во 2-й группе – $3,45 \pm 0,44$ мм и в 3-й группе – $3,28 \pm 0,29$ мм.

Заключение: Так, при ПГФ наличие артериальной гипертензии различной степени выраженности отмечено в 90,7% случаев, причем в 1/3 случаев артериальная гипертензия сочеталась с нарушением углеводного обмена, а именно с сахарным диабетом. Наличие артериальной гипертензии характеризовалось относительно сохраненным уровнем диаметра пораженной артерии, но преобладанием количества пораженных сегментов на 1 больного и большей протяженностью атеросклеротического поражения, что подтверждает неблагоприятное влияние артериальной гипертензии на рентгеноморфологическую картину коронарного русла при ПГФ. Сочетание артериальной гипертензии с сахарным диабетом характеризовалось худшими значениями вышеуказанных показателей, по сравнению со 2-й группой, что еще раз подчеркивает необходимость более бережного и внимательного отношения к данной категории больных.

С тех пор как Вирхов определил атеросклероз как «деформирующий эндартериит» и отметил наличие тяжелого воспаления, критическая функция воспаления при атеросклерозе давно понята. С тех пор большое количество исследований показало, что развитие атеросклероза нельзя объяснить только накоплением холестерина в кровеносных сосудах. Соответственно, иммунологическая активность вызывает, ухудшает и ускоряет сосудистые заболевания, делая атеросклероз гибридным метаболическим и системным хроническим воспалительным состоянием. Этот адаптивный ответ включает сложную сеть цитокиновой сигнализации между макрофагами, лимфоцитами и эндотелиальными клетками.

Исследователи пытались определить, как воспалительные биомаркеры связаны с атеросклерозом, в той степени, в которой они могут быть обнаружены в кровотоке. Наиболее часто оцениваемым, вероятно, является высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP), острофазовый реагирующий белок, который вырабатывается в печени после того, как макрофаги и Т-клетки секретируют интерлейкин (IL)-6. Концентрации CRP связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями независимо от уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-с). Для управления дислипидемией и стратификации сердечно-сосудистого (СС) риска многочисленные клинические руководства включают 3 hs-CRP и другие воспалительные маркеры.

Тем не менее, все еще существует мало терапевтических подходов, которые могут успешно снизить риск неблагоприятных событий, сосредоточившись на определенных воспалительных путях, хотя большое количество исследований пытались показать связь между воспалением и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Возможность неоднородности распределения и значимость различных воспалительных медиаторов способствуют трудностям в успешном снижении риска, связанного с активацией воспалительных путей при сердечно-сосудистых заболеваниях. В этой связи может быть более поучительным подойти к предмету с системной точки зрения, одновременно оценивая пул ассоциированных воспалительных биомаркеров. Чтобы решить эту проблему, мы стремились выяснить, присутствуют ли паттерны распределения воспалительных биомаркеров у лиц, проходящих коронарографию, и связаны ли они с риском будущих серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE; нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и сердечно-сосудистая смертность), используя данные из образцов, полученных в исследовании Архива крови, взятой через катетер при сердечно-сосудистых заболеваниях (CASABLANCA). Кроме того, независимо от уровня холестерина и других традиционных факторов риска, мы хотим изучить взаимосвязь между каждым воспалительным биомаркером и MACE.

Методы

Совет по надзору за учреждениями Mass General/Brigham одобрил все протоколы исследования. Работа финансировалась без использования внебольничных фондов. Участники исследования и дизайн исследования CASABLANCA уже был объяснен

(идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT00842868). Вкратце, Массачусетская больница общего профиля в Бостоне, штат Массачусетс, проспективно включила 1251 пациента, которые прошли периферическую и/или коронарную ангиографию с вмешательством или без него в период с 2008 по 2011 год. Острые коронарные синдромы, сердечная недостаточность, аномальные результаты стресс-тестов, стабильный дискомфорт в груди, хромота и регулярное предоперационное обследование были среди острых и неострых показаний, по которым пациентов направляли на ангиографию. После исключения лиц, у которых была только периферическая ангиография ($n = 153$), и тех, у кого отсутствовали значения уровня биомаркеров ($n = 8$), была получена окончательная выборка участников исследования ($n = 1090$). Последующее наблюдение Был проведен обзор медицинских карт с момента регистрации до завершения последующего наблюдения. Максимальный период последующего наблюдения составил восемь лет, медиана — 3,67 года. Для определения клинических конечных точек были проведены обзор медицинских карт и телефонное последующее наблюдение с пациентами и/или лечащими врачами. Жизненный статус проверялся с использованием индекса смертности социального обеспечения и/или сообщений о смерти. Каждая клиническая конечная точка определялась группой исследователей; конечные точки CASABLANCA уже были подробно определены. Мы оценили корреляции между воспалением и временем до возникновения MACE (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) специально для этого анализа. Тестирование на биомаркеры Перед ангиографической операцией использовался центрально расположенный сосудистый катетер для забора 15 миллилитров крови. Сыворотку и плазму разделяли на льду, кровь центрифугировали в течение 15 минут, а затем замораживали при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ до измерения биомаркера. Образцы исследования, которые были получены из исходного забора крови, были исследованы после начального цикла замораживания-оттаивания. В этом исследовании мы оценили миелопероксидазу (MPO; Siemens, Newark, DE) и высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP; Siemens, Newark, DE). Кроме того, количества воспалительных маркеров, указанных в Дополнительной таблице 1, измеряли с помощью технологической платформы Luminex xMAP (Luminex Corporation, Austin, Texas). Придавая каждому специфическому для белка анализу отличительную флуоресцентную сигнатуру на основе микросфер, метод Luminex использует мультиплексные анализы на основе микросфер в одном реакционном сосуде. Тест-специфические антитела обнаружения и меченая стрептавидином флуоресцентная молекула «репортера» добавляются после того, как тест-специфические антитела захвата ковалентно конъюгируются с каждым отдельным набором микросфер и связываются с интересующим белком; связанное количество произведенной флуоресценции пропорционально уровню белка. Из каждого отдельного набора, были исследованы миниатюры из 100 отдельных микросфер. Анализ статистики Для оценки кластеров концентраций воспалительных биомаркеров среди участников исследования использовалась кластеризация методом К-средних в неконтролируемом машинном обучении. Идеальное количество кластеров было выбрано с использованием метода локтевой кривой (дополнительный рисунок 1). Для непрерывных и категориальных переменных базовые характеристики участников исследования сравнивались между кластерами с использованием критерия хи-квадрат и дисперсионного анализа соответственно. В целом отсутствовало 3,3% данных. Для подстановки данных мы использовали пакет R's Multivariate Imputation via Chained Equations (MICE). Мы рассмотрели связь между каждым воспалительным кластером и MACE с помощью регрессии пропорциональных рисков Кокса. Возраст, пол, гипертония, диабет, хроническое заболевание почек, история ишемической болезни сердца, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, острый коронарный синдром и использование статинов учитывались в многомерных моделях. Выбор переменных основывался на их важности в более ранних подисследованиях CASABLANCA. Остаточный тест Шенфельда использовался для оценки предположения о пропорциональном риске в модели Кокса, и все предположения о пропорциональности были признаны подходящими. Наконец, мы использовали регрессию Кокса с наименьшим абсолютным штрафом оператора

сжатия и выбора (LASSO), который может помочь в снижении размерности модели, для оценки наиболее значимого воспалительного биомаркера, связанного с MACE. Десятикратный перекрестно проверенный график ошибок модели LASSO был создан для расчета штрафного фактора (лямбда). Выбрав самую экономную и регуляризованную модель в пределах 1 стандартной ошибки от минимума, идеальная лямбда был найден. Каждое сообщенное значение P было двусторонним. Значения P менее 0,05 считались статистически значимыми. Для всех статистических анализов использовался R 3.6.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Результаты

Исходные характеристики участников исследования и концентрации биомаркеров приведены в Таблице I. После кластеризации были обнаружены четыре модели воспалительных биомаркеров; распределение воспалительных биомаркеров среди этих четырех кластеров показано на Дополнительном рисунке 2. Мы обнаружили, что уровни рецептора IL-1a, IL-6, рецептора IL-6, IL-8, IL-12, IL18, фибриногена, MIP, MCP и MCSF-1 значительно увеличивались постепенно от кластера 1 к кластеру 4. Исходные характеристики участников исследования по кластерам подробно описаны в Таблице I. Кластер 4, который также имел тенденцию к самым высоким концентрациям воспалительных маркеров, высокочувствительного сердечного тропонина и NT-proBNP, был группой с самой высокой распространенностью гипертонии, сахарного диабета, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, хронической болезни почек, мерцательной аритмии и предшествующей реваскуляризации. Кластер 4 также имел наибольшую распространенность острых коронарных синдромов, таких как нестабильная стенокардия или острый инфаркт миокарда; тем не менее, ангиографические данные не различались между кластерами (таблица II). 263 события MACE, 171 событие ИМ, 124 случая смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и 166 случаев смерти от всех причин были определены в течение медианного периода наблюдения 3,67 года. Корреляция между кластерами и худшими клиническими исходами показана на рисунке 1. Используя кластер 1 в качестве референса, пациенты в кластерах 2 (HR 1,55, 95% ДИ 1,01-2,37), 3 (HR 1,89, 95% ДИ 1,25-2,85) и 4 (HR 3,00, 95% ДИ 1,95-4,42) имели более высокий риск MACE в многофакторной модели. Примечательно, что кластеры 2 и 3 имели HR (95% ДИ) смертности от ССЗ 3,05 (1,47–6,33) и 2,52 (1,21–5,22), тогда как кластер 4 имел HR 5,12 (2,52–10,44). Кластер 4 показал примерно в два раза более высокий причинно-независимый риск смерти, с аналогичными различиями, наблюдаемыми в смертности от всех причин. Время до возникновения MACE для каждого кластера показано на рисунке 2.

Инциденты инфаркта миокарда 1-го типа (HR 3,01, 95% ДИ 1,10–8,23) и инфаркта миокарда 2-го типа (HR 3,84, 95% ДИ 1,98–7,42) были связаны с кластером 4.

Наконец, скорректированная корреляция каждого воспалительного биомаркера с MACE была оценена и показана в Дополнительной таблице 3. Даже после контроля невоспалительных переменных риска ряд воспалительных показателей, таких как холестерин липопротеинов низкой и высокой плотности (LDL-C и HDL-C), по-прежнему были связаны с MACE. Наиболее значимые клинические и воспалительные маркеры, связанные с MACE на основе регрессии LASSO, показаны на рисунке 3. Факторами, наиболее сильно связанными с отрицательными результатами, были возраст, MCSF-1, IL-8, IL-1a и распространенность сахарного диабета.

Обсуждение

Биомаркеры, мы обнаружили четыре тенденции в концентрациях биомаркеров (Графическая аннотация). Мы смогли продемонстрировать, что некоторые из этих кластеров воспалительных биомаркеров имели более высокий шанс MACE, с соответствующим более высоким риском смертности, особенно у тех, у кого были самые высокие степени воспаления, независимо от липидного профиля, традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и имеющегося синдрома.

Более высокие уровни MCSF-1, IL-8 и IL-1 α были наиболее тесно связаны с плохим прогнозом среди 24 оцениваемых воспалительных биомаркеров. Ишемическая болезнь сердца очень распространена и часто вызывает заболеваемость. Для снижения высокого риска, связанного с диагнозом, были разработаны многочисленные вторичные профилактические стратегии. Хотя частота неблагоприятных исходов после диагностики коронарного атеросклероза снизилась благодаря агрессивному снижению ЛПНП-Х, использованию новых лекарств от диабета, которые уменьшают атеротромботические осложнения⁷, использованию более интенсивной антитромботической терапии с использованием сильных антиагрегантных или низкодозовых прямых пероральных антикоагулянтов⁸ и достижениям в методах реваскуляризации, все еще существует значительный остаточный риск даже после учета этих традиционных факторов риска. Высокий воспалительный статус, наблюдаемый у пациентов с атеросклерозом даже после получения ими наилучшей медицинской помощи, может быть частично ответственным за остаточный риск.⁹ Хотя широко признано, что воспаление играет роль в возникновении, прогрессировании и осложнениях коронарного атеросклероза, попытки улучшить прогноз для пациентов с ишемической болезнью сердца путем сосредоточения внимания на потенциальных воспалительных процессах дали противоречивые результаты. Тем не менее, в настоящее время проводится ряд рандомизированных клинических испытаний для изучения эффективности противовоспалительных препаратов у пациентов с атеросклерозом.¹⁰ Экспрессируемые лейкоцитами цитокины, называемые интерлейкинами, которые облегчают межклеточную коммуникацию, являются основными кандидатами для контроля воспаления. Канакинумаб, моноклональное антитело к интерлейкину-1 β , снизил частоту рецидивирующих сердечно-сосудистых событий у пациентов с историей инфаркта миокарда и hs-CRP > 2 мг/дл, согласно исследованию Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study (CANTOS)¹¹.

Чуть дальше, Зилтивекимаб, новый ингибитор лиганда ИЛ-6, значительно снизил несколько биомаркеров системного воспаления и тромбоза, которые поддерживают атеротромботический процесс в клиническом исследовании II фазы у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Эти биомаркеры включали hs-CRP, фибриноген, сывороточный амилоидный белок А, секреторную фосфолипазу А2 и липопротеин (а). Наконец, два недавних рандомизированных клинических исследования показали, что колхицин значительно снижает сердечно-сосудистые события у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца¹³; данные показывают, что лечение колхицином снизило концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-18 у пациентов с ОКС. Это говорит о том, что колхицин может быть полезным вариантом лечения сердечно-сосудистых заболеваний.¹⁴ Не все противовоспалительные исследования дали обнадеживающие результаты, несмотря на обнадеживающие выводы о контроле воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях. Например, в исследовании Cardiovascular Inflammation Reduction Trial¹⁵ метотрексат в низких дозах был связан со снижением количества лейкоцитов, повреждением печени и более высокой частотой небазальноклеточного рака кожи в течение 2,3-летнего периода наблюдения, чем группа плацебо, но он не снизил сердечно-сосудистые события у пациентов со стабильным атеросклерозом. Несоответствие между этими результатами предполагает, что необходимо более глубокое понимание сложных сигнальных сетей цитокинов и хемокинов, участвующих в атеросклерозе. Выявление и лечение тех, кто с наибольшей вероятностью отреагирует благоприятно, может быть более прибыльной стратегией, чем неизбирательное таргетирование. Как показал канакинумаб в CANTOS, где наилучшие результаты были получены у тех, у кого наблюдалось изменение инфламмосомы после лечения¹⁶, адаптация использования противовоспалительных препаратов может быть еще более успешной. Для того чтобы ответить на этот вопрос наилучшим образом, требуется более глубокое понимание общего распределения воспалительных путей и их соответствующей клинической значимости. Мы стремились найти закономерности отличительных биомаркерных сигнатур среди участников исследования, прошедших коронарографию в исследовании CASABLANCA, чтобы более тщательно изучить этот

вопрос. Мы обнаружили четыре кластера среди пациентов, прошедших коронарографию с использованием 24 воспалительных биомаркеров. Мы обнаружили, что уровни воспалительных биомаркеров постепенно увеличивались от кластера 1 к кластеру 4. В результате эти кластеры отражают разные уровни воспаления. Хотя степень ишемической болезни сердца была одинаковой в большинстве кластеров, мы обнаружили, что кластер 4 чаще встречался у пациентов, у которых был по крайней мере 70% или более коронарного стеноза в трех или более артериях и у которых был острый коронарный синдром. Это открытие подтверждает идею о том, что воспаление играет роль в остром инфаркте миокарда, и предполагает, что системное воспаление активировалось во время распространенного инфаркта миокарда. Более того, даже после контроля концентрации ЛПНП-с, предъявления диагноза и традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний воспалительные кластеры классифицировали будущий риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших коронарную ангиографию. Таким образом, этот метод кластеризации машинного обучения может использоваться врачами для оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов, перенесших коронарную ангиографию. Даже в полностью скорректированных моделях мы наблюдали ряд биомаркеров, связанных с МАСЕ на индивидуальной основе, включая MCSF-1, IL-8 и IL-1 α . Из всех воспалительных показателей MCSF-1, возможно, был наиболее тесно связан с вероятностью негативных последствий. Развитие атеросклероза зависит от пролиферации макрофагов в атеросклеротических бляшках, и лабораторные исследования пролили свет на функцию MCSF-1 в росте бляшек.¹⁷ Более того, клинические исследования показали, что MCSF-1 является предиктором повышенного сердечно-сосудистого риска у лиц с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией, возможно, в результате нестабильности бляшек.^{18,19} IL-8 привлекает и активирует нейтрофилы и моноциты, среди прочих биологических действий.²⁰ IL-8 был единственным воспалительным биомаркером, связанным с сердечно-сосудистыми событиями сам по себе в исследовании, в котором рассматривались десять из них.²¹ IL-1 α принадлежит к суперсемейству интерлейкина-1, которое контролирует и запускает воспалительные реакции при стерильном воспалении.²² Все большее количество лабораторных исследований предполагает, что IL-1 α играет роль в формировании атеросклеротической бляшки.²³ В частности, были созданы терапевтические препараты на основе моноклональных антител для воздействия на MCSF-124, IL-825 и IL-1 α 26; однако потенциал этих методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний еще в значительной степени изучен. У нашего исследования есть много ограничений. Во-первых, у нас не было последующих измерений воспалительных биомаркеров. Мы не смогли дифференцировать транзиторное и постоянное воспаление в нашем исследовании, несмотря на предыдущие данные, демонстрирующие, что у людей с постоянным воспалением был более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний. Во-вторых, в нашей исследуемой популяции преобладали мужчины и европеоиды, составлявшие 93% от общего числа. Невозможно оценить, как пол и этническая принадлежность влияют на воспалительный профиль в этом исследовании. В-третьих, хотя жесткие методы кластеризации, такие как k-средние, предлагают практический способ группировать людей и обеспечивать конвергенцию, они могут быть не такими надежными, как мягкие методы кластеризации, которые позволяют людям принадлежать ко многим группам. В-четвертых, относительно использования противовоспалительных препаратов и сопутствующих воспалительных заболеваний у нас не было информации. Осложняя риск МАСЕ, эти состояния могут влиять на уровни воспалительных биомаркеров. В-пятых, МАСЕ (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) были нашим основным событием. Несколько несердечно-сосудистых смертельных случаев, которые могли быть конкурирующими событиями против МАСЕ, произошли во время наблюдения. Отсутствие каких-либо конкурирующих событий может быть принято в качестве причины наших результатов. Наконец, несмотря на статистическую силу нашей работы, необходимы исследования долгосрочных эффектов воспалительных фенотипов и внешняя валидация. Подводя итог, мы смогли различить различные распределения воспалительных биомаркеров среди участников исследования, прошедших коронарографию; эти воспалительные

«фенотипы» несут в себе особые сердечно-сосудистые риски. Более высокий риск МАСЕ, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин был связан с увеличением IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, hs-CRP, ферритина, МРО, МIP1 α , МIP 3 и MCSF1, независимо от измерений липидов и других традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. MCSF-1, IL-8 и IL-1 α продемонстрировали существенную прогностическую значимость в очень экономной модели.

Список Литературы

1. Эндрюс Н.П., Прасад А., Куйюми А.А. 2001. N-ацетилцистеин улучшает функцию коронарных и периферических сосудов. *J Am Coll Cardiol*, 37: 117–23.
2. Аннук М., Линд Л., Линде Т. и др. 2001. Нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации при почечной недостаточности у людей. *Нефрол Диал Трансплантация*, 16:302–6.
3. Арбогаст Б.В., Ли Г.М., Рэймонд Т.Л. 1982. Повреждение свиней *in vitro* аортальные эндотелиальные клетки липопротеинами очень низкой плотности от диабетиков крысиная сыворотка. *Диабет*, 31:593–9.
4. Аркаро Г., Кретти А., Бальзано А. и др. 2002. Инсулин вызывает эндотелиальную дисфункцию у человека: места и механизмы. *Циркуляция*, 105: 576–82.
5. Авогаро А., Кало Л., Пиарулли Ф. и др. 1999. Влияние острого кетоза на эндотелиальную функцию у больных сахарным диабетом 1 типа: роль оксида азота. *Диабет*, 48:391–7.
6. Баккер С.Дж., Айзерман Р.Г., Тирлинк Т. и др. 2000. Цитозольные триглицериды и окислительный стресс при центральном ожирении: недостающее звено между чрезмерным атеросклерозом, эндотелиальной дисфункцией и бета-клеточной неудачей? *Атеросклероз*, 148:17–21.
7. Барнс П.Дж., Карин М. 1997. Ядерный фактор- κ B: ключевой фактор транскрипции при хронических воспалительных заболеваниях. *N Engl J Med*, 336:1066–71.
8. Беллами М.Ф., Макдауэлл IFW, Рэмси М.В. и др. 1998. Гипергомоцистеинемия после пероральной нагрузки метионином остро ухудшает эндотелиальную функцию у здоровых взрослых. *Циркуляция*, 98:1848–52.
9. Бергер Р., Станек Б., Хульсманн М. и др. 2001. Эффекты эндотелина А Блокада рецептора А на эндотелиальную функцию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Циркуляция*, 103:981–6.
10. Бергхольм Р., Тийккайнен М., Вехкаваара С. и др. 2003. Снижение ЛПНП, холестерина, а не умеренная потеря веса улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию у женщин с ожирением и предшествующими гестационными диабетом. *Лечение диабета*, 26:1667–72.
11. Bijlstra PJ, Smits P, Lutterman JA, et al. 1995. Влияние долгосрочного ингибирования ангиотензинпревращающего фермента на эндотелиальную функцию у пациентов с синдромом инсулинорезистентности. *J Cardiovasc Фармакол*, 25:658–64.
12. Блэквелл КА, Соренсон ДЖП, Ричардсон ДМ и др. 2004. Механизмы возрастное нарушение эндотелийзависимых релаксаций – роль тетрагидробиптерина. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 287: H2448–53.
13. Блумгарден З.Т. 1998. Эндотелиальная дисфункция, нейропатия и диабетическая стопа, диабетическая мастопатия и эректильная дисфункция. *Диабет Забота*, 21:183–9.
14. Блюм А., Симсоло К. 2004. Антифосфолипидный синдром и эндотелиальные функции. *Isr Med Assoc J*, 6:556–8.

15. Boers GH, Smals AG, Trijbels FJ и др. 1985. Гетерозиготность по гомоцистинурия при преждевременной периферической и церебральной окклюзионной артериальной болезни. N Engl J Med, 313:709–15.