

Исследование функции эндотелия у больных с подагрой в сочетании с метаболическим синдромом

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург
e-mail: abdullatef@hotmail.com

Реферат

Целью исследования явилось изучение эндотелиальной функции сосудистой стенки и толщины комплекса интима-медиа у больных подагрой в сочетании с метаболическим синдромом, в зависимости от выраженности гиперурикемии. Обследованы 45 пациентов. Установлена достоверно большая степень эндотелиальной дисфункции и толщина комплекса интима-медиа у больных подагрой, ассоциированной с метаболическим синдромом, в сравнении с больными без гиперурикемии. Выявлена прямая корреляционная связь между концентрацией мочевой кислоты и содержанием циркулирующих эндотелиальных клеток в сыворотке крови больных подагрой с метаболическим синдромом. Обнаружено снижение эндотелийзависимой и эндотелий независимой вазодилатации плечевой артерии у больных подагрой в сочетании с метаболическим синдромом в сравнении со здоровыми и больными с метаболическим синдромом без нарушения пуринового обмена. Ожирение и/или артериальная гипертензия усугубляли нарушения функционального состояния эндотелия. Таким образом, сочетание подагры и метаболического синдрома сопровождалось увеличением содержания циркулирующих эндотелиальных клеток, снижением эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации, увеличением толщины комплекса интима-медиа, нарастающими параллельно с выраженностью гиперурикемии.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, гиперурикемия, метаболический синдром, подагра, толщина комплекса интима-медиа, циркулирующие эндотелиальные клетки, эндотелийзависимая вазодилатация, эндотелийнезависимая вазодилатация.

Al-Nuwairah A. A., Tyrenko V. V.,
Kachnov V. A., Koltsov A. V.

Endothelial function in patients with gout and metabolic syndrome

Militray Medical Academy after S. M. Kirov, Saint-Petersburg
e-mail: abdullatef@hotmail.com

Abstract

The aim of our research was to study function of endothelium and measurement of the intima-media complex thickness carotids in patients with gout associated with metabolic syndrome depending on hyperuricemia expression. The study involved 45 patients. It has been determined, that patients with gout associated with metabolic syndrome had significantly higher level of endothelial dysfunction and intima-media complex thickness than patients without hyperuricemia. Uric acid concentration correlated with circulating desquamated endothelial cells in serum of gout patients with metabolic syndrome. Endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation brachial artery in gout patients with metabolic syndrome was decreased in comparison with control and patients with metabolic syndrome without purine metabolism disturbance. Presence of obesity and/or hypertension increased disturbances of endothelium functional state. Thus, a combination of gout and metabolic syndrome was accompanied by increase in the content of circulating endothelial cells and decrease of endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation, increase of the intima-media complex thickness progressing with increase of hyperuricemia.

Keywords: endothelial dysfunction, hyperuricemia, metabolic syndrome, gout, intima-media complex thickness, circulating desquamated endothelial cells, endothelium-dependent vasodilatation, endothelium-independent vasodilatation.

Введение

Подagra — системное тофусное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в местах отложения кристаллов моноурата натрия у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами.

Подagra является одним из немногих заболеваний, имеющих столь долгую историю изучения. Еще в V в. до н. э. сложилось представление о предрасположенности к подagre — учение о «подагрическом диатезе», и впервые эта патология была описана у тирана Сиракуз [3]. Яркое художественное описание подагрического артрита коленного сустава можно встретить на фресках Рафаэля, где изображен Микеланджело [21]. Т. Sidenham, сам страдавший этим недугом, в 1683 г. отмечал, что внутренние органы при подagre повреждаются в большей степени от застоя болезнетворного вещества в них, при этом секретирующие органы недолго выполняют свои функции. «Болезнетворное вещество», описанное Sidenham, не было идентифицировано как мочевая кислота (МК). Описание Sidenham представляет собой одно из самых ранних сообщений о том, что мы сейчас называем, в частности, подагрической или хронической, уратной нефропатией. В 1848 г. Sir Alfred Garrod простой «пробой с ниткой» установил, что в основе развития подagры лежит повышенное содержание мочевой кислоты — нитка, опущенная в сыворотку крови больного подagрой, через 1-2 суток покрывалась кристаллами МК [11]. А. Garrod первым отметил белые полосы в веществе почечных пирамид и идентифицировал их как ураты натрия. А. Gutman характеризовал заболевание как врожденное нарушение метаболизма пуринов, выявленное наличием эссенциальной ГУ. В 1961 г. McCarty D. и Hoolland J. установили роль кристаллов натриевой соли мочевой кислоты в развитии острого приступа подagры.

Однако в настоящее время отмечается трансформация представлений о подagre как о заболевании, обязательным признаком которого являются только типичные поражения суставов [8, 16]. Такое определение значительно сужает спектр клинических проявлений, возникающих в результате повреждающего действия гиперурикемии.

Подagрой страдает не менее 0,1 % населения. В Великобритании ежегодная заболеваемость подagрой составляет от 11,9 до 18 случаев на 10 тыс. населения [2].

К середине XX в. было установлено, что 66 % больных подagрой погибают вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом [4].

В настоящее время считается общепризнанным, что наиболее ранние признаки атеросклероза, предшествующие структурным изменениям сосудов, ассоциируются с дисфункцией эндотелия. Одним из способов оценки функционального состояния эндотелия является измерение эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии (ЭЗВД ПА) при восстановлении кровотока в артерии после ее крат-

ковременного пережатия [18]. В многочисленных работах было показано наличие взаимосвязи между изменениями эндотелиальной функции плечевой артерии и атеросклерозом коронарных артерий [29].

С середины 80-х гг. XX в. для оценки начальных проявлений атеросклеротического поражения сосудов используется определение соотношения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий с помощью ультразвукового метода. Состояние стенки каротид репрезентирует не только местные изменения, но также служит маркером распространенности атеросклероза и тесно ассоциируется с риском развития инсульта [26, 30].

В работе К. А. Matthews et al. было показано, что у пациентов с ТИМ более 0,77 мм выявляется хотя бы одна атеросклеротическая бляшка [31]. В свою очередь, наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях служит предиктором инфаркта миокарда [32].

Не вызывает сомнения, что сочетание метаболического синдрома (МС) и подagры представляет собой важную медико-социальную проблему, поскольку в результате тесной патогенетической связи и взаимного отягощения ухудшают качество жизни больных, несут угрозу преждевременной инвалидизации и смерти пациентов от многочисленных осложнений. По данным экспериментальных исследований, одним из важнейших путей реализации патогенетической связи подagры и МС является эндотелиальная дисфункция [7]. Если доказательства ведущей роли дисфункции эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время весьма обоснованы, то влияние ГУ на функциональное состояние эндотелия практически не изучено.

Эндотелий служит одновременно мишенью и медиатором сердечно-сосудистых болезней, изменения его функции наблюдаются уже на ранних стадиях заболевания. Следует отметить, что только контроль клинических проявлений заболевания без коррекции дисфункции эндотелия не может считаться успешно решенной клинической задачей, поскольку, согласно современным концепциям, и эта коррекция ЭД при атеросклерозе должна быть рутинной и обязательной частью терапевтических и профилактических программ, а также критерием оценки их эффективности. Поэтому изучение нарушений функционирования эндотелия у больных подagрой в сочетании с МС позволит уточнить механизмы развития сердечно-сосудистых патологий у больных подagрой.

Цель работы

Изучение взаимосвязи между степенью гиперурикемии и функциональным состоянием эндотелия сосудистой стенки.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 45 мужчин с первичной подagрой в сочетании с МС в возрасте от 42 до 67 лет (средний возраст — 53,4±7,5 года), которые были разделены на 3 группы в соответствии с уров-

Таблица 1

Показатель		Больные с МС без ГУ (n=20)	Группа больных подагрой, ассоциированной с МС		
			больные с ГУ < 500 мкмоль/л (n=15)	больные с ГУ=500-600 мкмоль/л (n=18)	больные с ГУ> 600 мкмоль/л (n=12)
Возраст, лет		53,3±7,5	52,8±6,9	53,3±7,3	54,1±7,5
ИМТ, кг/м ²		32,1±3,4	31,9±3,2	32,8 ±3,3	33,5±3,7
Артериальная гипертензия	сист.	135±26,5	138±13,4	140±11,3	140±21,6
	диаст.	86±13,4	91±17,9	93±14,3	96±9,8
Тофусы		—	2 (13,3 %)	6 (33,3 %)	12 (100 %)
Нефролитиаз		—	3 (20 %)	16 (88,9 %)	12 (100 %)
ОХС, ммоль/л		6,31±0,06	6,15±0,03	6,51±0,05	6,4±0,05
Глюкоза натощак, ммоль/л		6,13±0,02	6,11±0,03	6,15±0,04	6,19±0,03

нем мочевой кислоты в крови: 15 чел. (33,3 %) с ГУ низкой степени выраженности (до 500 мкмоль/л), 18 чел. (40 %) — с умеренной ГУ (500–600 мкмоль/л), 12 чел. (26,7 %) — с высокой ГУ (более 600 мкмоль/л). Длительность подагры на время обследования составила в среднем 7,3±4,7 года (от 1,5 до 18 лет). Диагноз подагры удовлетворял классификационным критериям S. Wallace et al. (1972). У 17 (37,7 %) больных имелся хронический подагрический артрит, у 28 (62,2 %) отмечалось приступообразное течение подагры. Исследование пациентов проводилось в межприступный период заболевания, после купирования воспалительных изменений в суставах. Клиническая характеристика обследованных пациентов приведена в табл. 1.

Состояние эндотелия оценивали по содержанию в сыворотке крови циркулирующих десквамированных эндотелиальных клеток (ЦЭК). Степень дисфункции эндотелия исследовали методами эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД). Начальные морфологические изменения сосудистой стенки оценивали с помощью измерения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ).

Группу сравнения составили 20 больных с МС. Диагноз удовлетворял рабочим критериям МС (Adult Treatment Panel III, 2001 г.).

Группа контроля была представлена 15 здоровыми добровольцами (мужчины в возрасте 19–20 лет).

В исследование были включены лица, не имеющие клинических проявлений атеросклероза.

Критериями исключения являлись наличие инфаркта миокарда или стенокардии в анамнезе, нарушения сердечного ритма и проводимости или наличие указаний на них в анамнезе, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, воспалительные процессы любой локализации, сердечная недостаточность.

Для оценки функции эндотелия определяли количество ЦЭК по методу T. Hladovec (1978) [28].

Измеряли ТКИМ общих сонных артерий с помощью аппарата (*General Electric Vivid E*, США), ЭЗВД и ЭНЗВД оценивали по изменению диаметра плечевой артерии (ПА) в пробе с реактивной гиперемией (методика D. S. Celermajer, 1992, модифицированная О. В. Ивановой с соавт., 1998) [1, 19].

Ожирение определялось при значениях индекса массы тела (ИМТ) 30 кг/м² и более, ИМТ в пределах 25–29,9 кг/м² расценивался как избыточная масса тела.

Уровень мочевой кислоты определяли уриказным методом. Другие лабораторные и инструментальные исследования проводились по общепринятым методикам.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы Microsoft Excel и Statistic6,0 for Windows XP с использованием корреляционного анализа, t-критерия Стьюдента, критерия Ньюмена–Кейлса. За уровень значимости различия принимали $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение.

Результаты исследования

В ходе исследования установлено достоверное увеличение десквамированных эндотелиоцитов, нарастающее параллельно с выраженностью ГУ. При сочетании подагры и МС во всех изучаемых группах содержание ЦЭК достоверно превышало показатели контроля (2,7±0,6 клеток (кл.)/100 мкл) и группы сравнения (5,8±0,5 кл./100 мкл). У больных подагрой и МС с уровнем мочевой кислоты более 600 мкмоль/л количество ЦЭК (12,8±0,2 кл./100 мкл, $p < 0,01$) не только превосходило аналогичные показатели контроля и группы сравнения в 4,7 раза и 2,2 раза соответственно, но и превышало данные величины у больных подагрой и МС на фоне низкой и умеренной ГУ (рис. 1).

При оценке вазорегулирующей функции эндотелия в пробе с реактивной гиперемией обнаружено

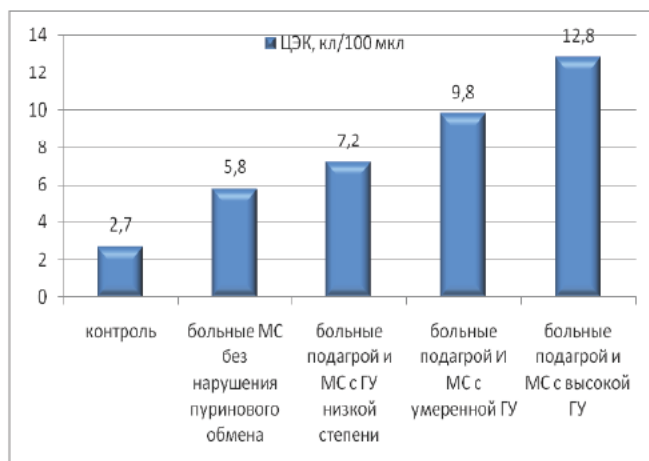


Рис. 1. Содержание ЦЭК в сыворотке крови больных подагрой и МС в зависимости от выраженности гиперурикемии

статистически значимое снижение относительной дилатации плечевой артерии у больных подагрой в сочетании с МС в сравнении с контрольной группой ($10,3 \pm 2,5$ %) и больными МС без нарушений пуринового обмена ($7,9 \pm 2,2$ %). В группе больных подагрой и МС с низкой степенью ГУ относительная вазодилатация была максимальной ($6,3 \pm 1,2$ %), а при сочетании подагры и МС с высокой ГУ — минимальной ($3,7 \pm 2,1$ %). У 19,3 % больных подагрой, сочетавшейся с МС, в ходе исследования ЭЗВД наблюдалась вазоконстрикторная реакция (в группе сравнения парадоксальная вазоконстрикция отмечена в 6,7 % случаев). Выявлена достоверная обратная корреляционная зависимость между количеством ЦЭК и величиной ЭЗВД ($r = -0,67$, $p < 0,05$), содержанием мочевой кислоты и ЭЗВД ($r = -0,79$, $p < 0,01$).

Показатели ЭЗВД при проведении пробы с нитроглицерином были максимальными у больных подагрой с низкой степенью ГУ ($15,9 \pm 3,4$ %) а при сочетании подагры и МС с высокой выраженностью, минимальной ($12,8 \pm 0,2$ %). Таким образом, в исследуемых группах больных подагрой с МС и высокой выраженностью ГУ были выявлены значимые нарушения эндотелиальной функции, характеризовавшиеся снижением как ЭЗВД, так и ЭНЗВД.

Определение показателей функционального состояния эндотелия в группе больных подагрой с

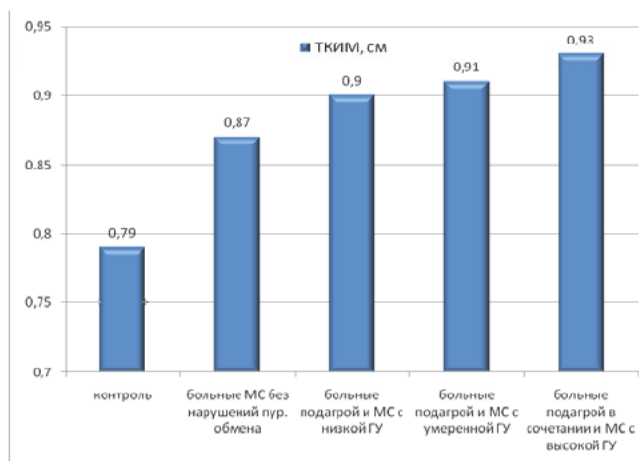


Рис. 2. Толщина комплекса интима-медиа у больных подагрой с МС

МС выявило достоверно меньшую величину ЭЗВД и ЭНЗВД и более высокие уровни ЦЭК в сыворотке крови. Так, сыровоточное содержание ЦЭК было в 2,2 раза выше, чем аналогичные показатели больных с МС без нарушения пуринового обмена.

Выраженность атеросклеротического процесса оценивалась по величине ТКИМ. Если ТКИМ составляла более 0,9–0,95 см, диагностировали атеросклероз. Таким образом, атеросклероз установлен у 55 % пациентов с МС, и в среднем ТКИМ составляла $0,87 \pm 0,31$ см и у 73 % у пациентов с МС+ГУ низкой степени со средней величиной ТКИМ $0,90 \pm 0,23$ см и у 78 % пациентов подагрой с МС+ГУ средней степени и у 83 % пациентов подагрой с МС+ГУ высокой степени.

Сочетание маркеров сердечно-сосудистого риска (ТКИМ) у больных подагрой, ассоциированной с МС, сопровождалось достоверно наиболее тяжелыми нарушениями эндотелиальной функции, характеризующимися минимальным значением ЭЗВД, ЭНЗВД и максимальным содержанием ЦЭК. Установлено наличие отрицательной корреляционной взаимосвязи между ЭЗВД и степенью ТКИМ ($r = -0,67$, $p < 0,01$), а также ЭЗВД и СРБ.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что сочетание подагры и МС сопровождается более высоким содержанием ЦЭК, снижением

Маркеры функционального состояния эндотелия сосудистой стенки у больных подагрой, ассоциированной с МС

Таблица 2			
Группа больных	ЭЗВД, %	ЭНЗВД, %	ЦЭК, кл./100 мкл
Контроль	$10,3 \pm 2,5$	$20,3 \pm 2,5$	$2,7 \pm 0,6$
МС без нарушений пуринового обмена	$7,9 \pm 2,2$	$17,4 \pm 3,7$	$5,8 \pm 0,5$
Подагра в сочетании с МС и низкой степенью ГУ	$6,3 \pm 1,2$	$15,9 \pm 3,4$	$7,8 \pm 1,9$
Подагра и МС с умеренно выраженной ГУ	$5,8 \pm 2,6$	$15,3 \pm 0,6$	$9,7 \pm 3,1$
Подагра в сочетании с МС и высокой выраженностью ГУ	$3,7 \pm 2,1$	$14,9 \pm 2,7$	$12,8 \pm 0,2$

ЭЗВД, ЭНЗВД и увеличением ТКМ в сравнении с больными, имеющими МС. Данные изменения нарастают параллельно увеличению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, что свидетельствует о патогенетической роли ГУ в прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных подагрой, ассоциированной с МС.

Обсуждение результатов

Согласно данным ряда экспериментальных исследований, имеется определенная общность механизмов возникновения и развития подагры и атеросклероза, поскольку ключевую роль в формировании этих процессов играет нарушение функции эндотелиальных клеток, которое, наряду со структурными и функциональными изменениями, характеризуется неадекватным (увеличенным или сниженным) образованием в эндотелии различных биологически активных веществ [7]. Сочетание подагры и МС представляет собой яркий пример конкордантного эффекта микрокристаллического воспаления и выраженных метаболических нарушений, обуславливающих прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений. Возможно, воздействие на уровне эндотелия станет новой парадигмой лечения таких больных.

При исследовании содержания ЦЭК у больных подагрой с МС установлено нарастание эндотелиоцитомии сосудов параллельно с увеличением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови обследованных больных. Этот факт свидетельствует о нарушении функционирования эндотелия при подагре, сочетающейся с МС, поскольку известно, что особенностью эндотелиальных клеток является способность расти только в монослое. Как только эндотелиоциты повреждаются, контакт между ними нарушается и клетки стремятся восстановить свое микроокружение путем миграции в свободное пространство или репликации [15]. Эндотелиоциты однотипно реагируют на большинство раздражителей: усиливаются их полиморфизм, проницаемость пласта, нарастают апоптоз и гибель, поэтому количество ЦЭК отражает повреждение эндотелия, являясь информативным показателем эндотелиальной дисфункции [12, 14].

В проведенном исследовании у всех больных подагрой, ассоциированной с МС, имело место снижение ЭЗВД и ЭНЗВД. Наиболее выраженные изменения сосудистого тонуса были выявлены при значениях ГУ выше 600 мкмоль/л. Согласно литературным данным, увеличение сывороточной концентрации мочевой кислоты даже в пределах нормальных значений у здоровых лиц четко взаимосвязано с признаками субклинического атеросклероза, включая снижение ЭЗВД и повышение жесткости артериальной стенки [20]. Нарушение местной вазорегулирующей функции эндотелия является одним из проявлений его повреждения [10]. Снижение вазодилаторного

ответа ниже 10 % в пробе с реактивной гиперемией свидетельствует о нарушении сосудодвигательной функции эндотелия и рассматривается как независимый предиктор риска развития сердечно-сосудистых осложнений [6].

Полученные данные свидетельствуют о значимой роли ГУ в развитии и прогрессировании эндотелиальной дисфункции сосудистого русла. Предполагают существование нескольких потенциальных механизмов, благодаря которым мочевая кислота может играть патогенетическую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний или, наоборот, воздействовать на клинические проявления у пациентов с установленным атеросклерозом, но ни один из них пока не подтвержден [5, 22, 24, 27, 30]. Очевидно, что повышение концентрации мочевой кислоты ассоциируется с окислительным стрессом, эндотелиальной дисфункцией, воспалением, субклиническим атеросклерозом и повышенным риском сердечно-сосудистых событий. Повышение уровня мочевой кислоты является независимым маркером риска сердечно-сосудистых заболеваний. А снижение его уровня поможет в профилактике сердечно-сосудистых событий [23].

Таким образом, гиперурикемия связана с пагубными последствиями для эндотелиальной дисфункции, окислительного метаболизма, адгезии тромбоцитов, реологии крови и агрегации [17], и, следовательно, повышенный уровень МК в крови может рассматриваться в качестве маркера и раннего показателя атерогенных нарушений [9], однако роль ГУ в формировании функциональной неполноценности эндотелия и кардиоваскулярной патологии не до конца ясна и требует дальнейшего изучения.

Изменение функции эндотелиоцитов с их последующей выраженной десквамацией и нарушение сосудистого тонуса, прогрессирующие параллельно с увеличением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови больных подагрой, сочетающиеся с МС, свидетельствуют о значимой роли ГУ в развитии эндотелиальной дисфункции у данной категории пациентов.

Выводы

1. Сочетание подагры и метаболического синдрома сопровождается эндотелиальной дисфункцией, которая коррелирует с содержанием циркулирующих эндотелиальных клеток, снижением эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации.
2. Изменение эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации плечевой артерии и толщины комплекса интима-медиа сонных артерий коррелирует с уровнем циркулирующих эндотелиальных клеток и степенью гиперурикемии.
3. Установлена прямая корреляционная связь между степенью эндотелиальной дисфункции, повышенным уровнем мочевой кислоты и толщиной комплекса интима-медиа.

1. Бахтияров, Р. З. Современные методы исследования функции эндотелия / Р. З. Бахтияров // Рос. кардиол. журн. — 2004. — № 2. — С. 76–79.
2. Базоркина, Д. И. Распространенность ревматических болезней в популяции / Д. И. Базоркина, Ш. Ф. Эрдеc // Научн.-практ. ревматол. — 2005. — № 6. — С. 79–83.
3. Бородулин, В. И. Сиденгам и развитие клинической медицины / В. И. Бородулин // Терапевт. архив. — 1984. — Т. 56. — № 1. — С. 135–138.
4. Елисеев, М. С. Клиническое значение метаболического синдрома при подагре / М. С. Елисеев, В. Г. Барскова // Клин. геронтол. — 2006. — № 2. — С. 29–33.
5. Кобалава, Ж. Д. Мочевая кислота — маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений? / Ж. Д. Кобалава, В. В. Толкачева, Ю. Л. Караулова // Русский мед. журн. — 2002. — № 10. — С. 431–436.
6. Кочкина, М. С. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение / М. С. Кочкина, Д. А. Затейщиков, Б. А. Сидоренко // Кардиология. — 2005. — № 1. — С. 63–71.
7. Лапкина, Н. А. Маркеры активации эндотелия сосудов при подагре / Н. А. Лапкина [и др.] // Терапевт. арх. — 2005. — Т. 77. — № 5. — С. 62–65.
8. Логинова, Т. К. Порочный круг — гиперурикемия, подагра и сердечно-сосудистые заболевания / Т. К. Логинова, Н. А. Шостак, А. С. Поскребышева // Врач. — 2004. — № 4. — С. 10–11.
9. Маляевская, С. И. Значение хронической бессимптомной гиперурикемии как маркера атерогенного риска у детей / С. И. Маляевская [и др.] // Кардиология. — 2007. — Т. 47. — № 3. — С. 62–66.
10. Марцинкевич, Г. И. Сопоставление результатов функциональных проб, использующихся в неинвазивной оценке функции эндотелия / Г. И. Марцинкевич [и др.] // Терапевт. арх. — 2002. — № 4. — С. 16–18.
11. Мухин, Н. Л. Подагра — только ли болезнь суставов? / Н. А. Мухин // Клин. фармакол. — 1994. — Т. 3. — № 1. — С. 31–33.
12. Петрищев, Н. Н. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н. Н. Петрищев [и др.] // Клин. лабораторная диагностика. — 2001. — № 1. — С. 50–52.
13. Сумароков, А. Б. С-реактивный белок и сердечно-сосудистая патология / А. Б. Сумароков [и др.]. — Тверь, 2006. — 144 с.
14. Ситникова, М. Эндотелиальная протекция у больных с хронической сердечной недостаточностью / М. Ситникова // Врач. — 2004, 2, 39–41.
15. Стойка, Р. С. Цитокины и клетки-мишени в регуляторной системе атерогенеза / Р. С. Стойка, А. А. Фильченков, В. Н. Залесский // Успехи современной биол. — 2003. — Т. 123. — № 1. — С. 89–97.
16. Шостак, Н. А. Подагра и метаболический синдром / Н. А. Шостак [и др.] // Лечебное дело. — 2005. — № 4. — С. 3–7.
17. Alderman, M. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan / M. Alderman, K. J. Aiyer // Curr. Med. Res. Opin. — 2004. — № 20 (3). — P. 369–379.
18. Celermajer, D. S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer [et al] // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111–1115.
19. Celermajer, D. S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer [et al] // Lancet. — 1992. — № 340. — P. 1111–1115.
20. Erdogan, D. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults / D. Erdogan [et al] // Int. J. Clin. Practic. — 2005. — № 59. — P. 1276–1282.
21. Espinel, C. H. Michelangelo's gout in fresco by Raphael / C. H. Espinel // Lancet. — 1999. — Vol. 354. — № 9196. — P. 2149–2151.
22. Fang, J. Serum uric acid and cardiovascular mortality / J. Fang, M. Alderman // The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992 // JAMA. — 2000. — № 283. — P. 2404–2410.
23. Gagliardi, A. C. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk / Gagliardi A. C. Gagliardi [et al] // Atherosclerosis. — 2009. № 202 (1). — P. 11–17.
24. Goya, W. S. Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease / W. S. Goya. Curr. Hypertens. Rep. — 2001. — № 3. — P. 190–196.
25. Grosset, D. G. Doppler emboli signals vary according to stroke subtype / D. G. Grosset [et al] // Stroke. — 1994. — Vol. 25. — P. 382–384.
26. Hank Juo, S. Genetic and Environmental Contributions to Carotid Intima-Media thickness and obesity phenotypes in the Northern Manhattan Family Study / S. Hank Juo [et al] // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 2243–2247.
27. Hink, H. U. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity / H. U. Hink [et al] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2002. — № 22. — P. 1402–1408.
28. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions / J. Hladovec // Physiol. Biochem. — 1978. — Vol. 27. — № 2. — P. 140–144.
29. Jambrik, Z. Peripheral vascular endothelial function testing for the diagnosis of coronary artery disease / Z. Jambrik [et al] // Am. Heart J. — 2004. — Vol. 148. — P. 684–689.
30. Mazzali, M. Hyperuricemia induces a primary arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism / M. Mazzali // Am. J. Physiol. Renal Physiol. — 2002. — № 6. — P. 991–997.
31. Matthews, K. A. Stress-Induced pulse pressure change predicts women's carotid atherosclerosis / K. A. Matthews [et al] // Stroke. — 1998. — Vol. 29. — P. 1525–1530.
32. Spence, D. J. Technology Insight: ultrasound measurement of carotid plaque-patient management, genetic research, and therapy evaluation / D. J. Spence // Nature Clinical Practice Neurology. — 2006. — Vol. 2. — P. 611–619.