

Оригинальные статьи

ПЕТРИЩЕВ Н. Н., АЧКАСОВА В. В.,  
МНУСКИНА М. М., СМИРНОВ А. В.,  
ПАНИНА И. Ю., РУМЯНЦЕВ А. Ш.,  
МЕНШУТИНА М. А.

## Реактивность сосудов микроциркуляторного русла кожи при дистантном холодовом воздействии

### и уровень эндотелина-1 при хронической болезни почек

*Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова*  
*e-mail: i.u.panina@mail.ru*

Реферат

Системная эндотелиальная дисфункция является универсальным патогенетическим звеном атеросклероза и хронической болезни почек. Развитию эндотелиальной дисфункции могут способствовать гемодинамические нарушения, связанные с изменением вегетативной регуляции тонуса артериол. Целью настоящего исследования было изучить особенности рефлекторных вазомоторных реакций сосудов кожи при дистантном воздействии холода у больных ХБП I и II стадии. Были обследованы 34 здоровых лица (средний возраст — 39,0±1,9 года) и 167 больных хронической болезнью почек (средний возраст — 41,6±1,9 года). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD. Всем больным проводили холодовую пробу. У больных ХБП I ст. Qas во время действия холодового стимула снижалась на 35,3 %, у больных II ст. — на 42,3 %, у здоровых — 19,3%. У пациентов с ХБП I и II стадии снижение Qas сохранялось на протяжении трех минут после окончания холодового воздействия, в то время как у здоровых кровотоки в коже восстанавливались сразу после окончания действия холода. Концентрация эндотелина-1 у здоровых лиц составила в плазме крови 0,239±0,055 фмоль/мл, при ХБП I стадии — 0,335±0,068 фмоль/л,  $p < 0,05$ , ХБП II стадии — до 0,424±0,040 фмоль/л,  $p < 0,01$ , различия между группами достоверны,  $p < 0,01$ . Были выявлены взаимосвязи между уровнем эндотелина-1 и скоростью клубочковой фильтрации ( $R_s = 0,249$ ,  $p < 0,05$ ), а также суточной протеинурией ( $R_s = 0,379$ ,  $p < 0,003$ ) и Qas % во время холодовой пробы ( $R_s = -0,391$ ,  $p < 0,003$ ), а также временем восстановления фонового значения Qas ( $R_s = -0,311$ ,  $p < 0,003$ ). Результаты исследования у больных позволяют говорить о дисфункции эндотелия и гиперсимпатикотонии на раннем этапе развития ХБП.

*Ключевые слова:* эндотелиальная дисфункция, холодовая проба, эндотелин-1, гиперсимпатикотония, хроническая болезнь почек.

Petrichshev N. N., Achkasova V. V., Mnuskina M. M.,  
Smirnov A. V., Panina I. Yu., Rummyantsev A. Sh.,  
Menshutina M. A.

## Reactivity of microcirculation skin vessels during the distant cold influence and concentration of endothelin-1 in chronic kidney disease

*Pavlov's State Medical University, Saint-Petersburg*  
*e-mail: i.u.panina@mail.ru*

Abstract

The system endothelial dysfunction is the universal pathogenetic link of atherosclerosis and chronic kidney disease. The hemodynamic disturbances concerned with changed of vegetative regulation the tonus of arterioles may promote the development of endothelial dysfunction at chronic kidney disease (CKD). The aim of our study was to investigate the features of reflective vasomotor reactions of skin vessels during the distant cold influence at patients with CKD I and II studies. It was investigated 34 healthy men (mean age 39,0±1,9 years) and 167 patients with CKD (mean age 41,6±1,9 years). The glomerular filtration rate was calculated at MDRD formula. Cold probe was lead all of the patients. Qas at the time of cold stimulus decreased at 35,3 % at CKD I st., at 42,3 % at CKD II st. and 19,3 % at healthy men. The decreased of Qas at patients with CKD I and II st. remained at 3 minutes after ending the probe, but at healthy men it normalized immediately after the probe. Concentration of endothelin-1 in blood plasma has made 0,239±0,055 fmol/ml, at CKD I stages 0,335±0,068 fmol/l,  $p < 0,05$ , CKD II stages to 0,424±0,040 fmol/l,  $p < 0,01$ , distinctions between groups are authentic,  $p < 0,01$ . Interrelations between level of endothelin-1 and speed of a glomerular filtration rate ( $R_s = 0,249$ ,  $p < 0,05$ ), and also a daily proteinuria ( $R_s = 0,379$ ,  $p < 0,003$ ) and Qas % during time cold probe ( $R_s = -0,391$ ,  $p < 0,003$ ), and also time of restoration of background value Qas ( $R_s = -0,327$ ,  $p < 0,003$ ) have been revealed. Authors consider, that dysfunction of vegetative nervous system at early stage of CKD is realized by synthesis activation endothelin-1 in reply to strengthening of sympathetic influences. Our results testify to hypersympatricotonia at early stage of CKD.

*Keywords:* endothelial dysfunction, endothelin-1, cold probe, hypersympatricotonia, chronic kidney disease.

**Введение**

Не вызывает сомнения, что системная эндотелиальная дисфункция является универсальным патогенетическим звеном многих заболеваний, в том числе атеросклероза и хронической болезни почек [2, 8, 22]. Дисфункция эндотелия проявляется неадекватным и неконтролируемым образованием в эндотелиальных клетках биологически активных веществ и характеризуется дисбалансом между продукцией вазодилаторов и вазоконстрикторов, тромбогенных и атромбогенных факторов, ангиогенных факторов и их ингибиторов [3].

Способствовать формированию эндотелиальной дисфункции могут гемодинамические причины (пристеночное напряжение сдвига, трансмуральное давление, напряжение и изгибы в связи с пульсацией), возрастные изменения, свободнорадикальное повреждение, дислипотеидемия, гиперцитокинемия, гипергомоцистеинемия, экзогенные и эндогенные интоксикации.

Дисфункция эндотелия может привести к структурным повреждениям: ускорению апоптоза, некрозу, десквамации эндотелиоцитов, однако функциональные изменения эндотелия, как правило, предшествуют морфологическим изменениям в сосудистой стенке. Вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции чаще проявляется изменениями вазодилаторных реакций [2].

Хорошо известно, что у больных на терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) имеется вегетативная дисфункция, а именно, дисбаланс между активностью симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Этот дисбаланс является фактором, способствующим поражению сердечно-сосудистой системы при ХБП, и вносит вклад в повышение уровня смертности от кардиоваскулярной патологии у данной категории больных [18, 24, 26].

При ХБП выявляется симпатическая гиперактивность, влияющая напрямую либо опосредованно через активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на прогрессирование ХБП [5]. В исследованиях на экспериментальных животных с терминальной почечной недостаточностью выявлено повышение уровня катехоламинов, являющихся маркером высокой симпатической активности [8]. Позднее было установлено, что и у больных с терминальной стадией ХБП также были выявлены признаки симпатикотонии [12, 20].

**Цель исследования**

Изучить особенности рефлекторных вазомоторных реакций сосудов кожи при дистантном воздействии холода и их взаимосвязи с уровнем эндотелина-1, а также СКФ и протеинурией у пациентов ХБП I и II стадии.

**Материал и методы исследования**

Для решения поставленных задач были обследованы 34 практически здоровых человека (средний возраст — 39,0±1,9 года, 16 мужчин и 18 женщин) и 167 пациентов хронической болезнью почек (средний

возраст — 41,6±1,9 года, 69 мужчин и 98 женщин), находившихся на стационарном лечении в клинике пропедевтики внутренних болезней. У всех пациентов проведено традиционное клиничко-лабораторное обследование. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD. Пациенты были разделены на две группы в соответствии со значением скорости клубочковой фильтрации (СКФ): I ст. ХБП — СКФ > 90 мл/мин, II ст. ХБП — СКФ от 60 до 90 мл/мин. У пациентов ХБП I ст. СКФ составляла 116,3±3,5 мл/мин, у пациентов ХБП II ст. — 71,4±1,3 мл/мин, p<0,05.

В группе с ХБП I ст. было 49 пациентов с хроническим гломерулонефритом, 5 — аутосомно-доминантным поликистозом почек, 24 — хроническим пиелонефритом. В группе со II ст. ХБП было 57 пациентов с хроническим гломерулонефритом, 5 с аутосомно-доминантным поликистозом почек, 27 с хроническим пиелонефритом. Общая продолжительность заболевания у пациентов ХБП I ст. составила 4,7±0,7 года, у пациентов ХБП II ст. — 6,8±0,7 года, p>0,1. Все больные получали следующую терапию: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) — фозиноприл или лизиноприл от 20 до 40 мг/сутки; блокаторы ангиотензиновых рецепторов первого типа (AT1-рецепторов) — лозартан от 50 до 100 мг/сутки.

У всех пациентов отмечалась протеинурия. У пациентов ХБП I ст. суточная потеря белка составляла 1,63±0,55 г, у пациентов II ст. — 2,37±0,36 г, p<0,05. Концентрация креатинина в сыворотке крови у всех пациентов не превышала нормальных значений: у больных ХБП I ст. — 0,081±0,001 ммоль/л, у больных ХБП II ст. — 0,101±0,003 ммоль/л, p<0,05. Содержание альбумина в сыворотке крови у пациентов с ХБП I ст. составляло 35,2±1,3 г/л, у пациентов с ХБП II ст. — 35,1±0,9 г/л, p>0,1. Значения офисного артериального давления были близкими к целевым: систолическое АД равнялось 134,3±2,3 мм рт. ст., диастолическое АД — 78,9 мм рт. ст., пульсовое АД — 53,9 мм рт. ст. Во время проведения исследования у пациентов отсутствовали признаки нефротического синдрома.

Нами использована методика постоянно волновой доплерографии («Минимакс Допплер-К», СПб, Россия). Тканевую перфузию исследовали датчиком с частотой излучения 25 МГц и глубиной локализации тканей до 4 мм. Определяли объемную скорость тканевого кровотока — Qas (мл/с/см<sup>3</sup>).

Холодовую пробу проводили с полным погружением кисти на одну минуту в холодную воду с температурой 2–40 °С (плавающий лед) и регистрацией изменений кровотока в контрлатеральной верхней конечности. Qas измеряли в одной и той же точке кожи тыла кисти исходно, во время погружения контрлатеральной кисти и поминутно после окончания холодного воздействия.

Процент редуции кожного кровотока (Q %) выражали как Q %сниж = Qисх – Qmin/Qисх×100, где Qисх — исходный кровоток в коже; Qmin — минимальный кровоток в коже.

Модифицированный вариант холодовой пробы проводили следующим образом: перед началом холодового воздействия в кожу тыла кисти, контрлатеральной погружаемой, методом ионофореза вводили 10 %-й раствор NG-монометил-L-аргинина, являющегося блокатором NO-синтазы [1].

Ионофорез с 1 мл 10 %-й раствора NG-монометил-L-аргинина проводили в области тыльной поверхности кисти в течение 1 минуты. Для приготовления раствора использовали деионизированную дистиллированную воду с целью исключения электрофоретического влияния примесей других ионов. Анод располагали на тыльной поверхности кисти, катод — на ладонной. Сила тока колебалась в пределах 0,5–0,8 мА. Qas измеряли в одной и той же точке кожи тыла кисти исходно, во время погружения контрлатеральной кисти и поминутно после окончания холодового воздействия.

Эндотелин-1 определяли в плазме крови методом иммуноферментного анализа с использованием стандартного набора реактивов фирмы *BIOMEDICA* (Austria), на автоматическом ридере *ELISA 800* фирмы *Bio-Tek Instruments* (USA).

Математический анализ полученных данных проводили с применением общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (*Statistica for Windows v. 6.0*).

### Результаты исследования и их обсуждение

Проба с дистантным действием холода (погружением одной кисти в холодную воду и регистрацией кровотока в коже контрлатеральной кисти) проведена 34 практически здоровым лицам (16 мужчинам и 18 женщинам) в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст —  $29,5 \pm 2,1$  года).

Исходно Qas в коже тыла левой кисти составляла  $0,91 \pm 0,03$  мкл/с/см<sup>2</sup>. Эту фоновую величину принимали за 100 %. При погружении правой кисти в холодную воду зарегистрировано снижение Qas в коже тыла левой кисти до  $81,7 \pm 5,2$  % ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем), что в абсолютных величинах составляло  $0,70 \pm 0,04$  мкл/с/см<sup>2</sup>.

Величина редукции кровотока (Q %сниж) составила 19,3 %. К исходным значениям Qas вернулась на первой минуте после окончания действия холода (Qas  $96,6 \pm 4,8$  %,  $p > 0,05$  по сравнению с исходным уровнем), но затем возросла на 11,5 % на второй минуте и на 12,7 % на четвертой минуте и вновь нормализовалась на шестой минуте.

Максимальный прирост кровотока (Q %увел) был равен 12,6 %, и эта величина достоверно отличалась от исходного уровня ( $p < 0,05$ ). Вазоконстрикция в коже тыла кисти, контрлатеральной охлаждаемой, имеет, вероятно, рефлекторную природу, опосредуемую  $\alpha_2$ -адренорецепторами и рецепторами NPY1.

Холодовое воздействие на правую кисть, погружаемую в воду с температурой плавающего льда

на 1 минуту, приводило к более выраженному констрикторному эффекту в сосудах контрлатеральной действующей холода кисти, чем у здоровых.

У больных ХБП I ст. Qas во время действия холодового стимула снижалась до  $64,5 \pm 3,3$  % (Q %сниж 35,3 % от исходного уровня,  $p < 0,05$ ), у больных II ст. — до  $57,5 \pm 3,5$  % (Q %сниж 42,3 % от исходного уровня,  $p < 0,05$ ). Q %сниж у больных ХБП обеих стадий достоверно отличался от Q %сниж здоровых лиц, составляющий  $19,3 \pm 5,2$  % ( $p < 0,05$ ). У пациентов с ХБП I и II ст. снижение Qas сохранялось на протяжении трех минут после окончания холодового воздействия, в то время как у здоровых кровотоков в коже восстанавливался сразу после окончания действия холода. У больных ХБП I и II ст. Qas, нормализовавшись на четвертой минуте, в дальнейшем достоверно не возрастал, что свидетельствовало об отсутствии вазодилаторной фазы реакции, выявленной у здоровых и обусловленной, по нашему мнению, выделением гуморальных вазодилаторов эндотелиального происхождения. Отсутствие следящей за вазоконстрикцией вазодилаторной фазы у больных ХБП может быть свидетельством наличия вазомоторной формы эндотелиальной дисфункции.

По всем точкам регистрации Qas во время дистантного холодового теста достоверных различий между I и II ст. ХБП выявлено не было ( $p < 0,05$ ).

Поскольку вазоконстрикция в конечности, контрлатеральной охлаждаемой, имеет рефлекторную природу, связанную с адренергической стимуляцией, результаты этого исследования у больных ХБП позволяют говорить о повышении у них активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Отсутствие отличий вазоконстрикторного ответа микрососудов кожи у больных I и II ст. заболевания на дистантное холодовое воздействие дают основание говорить о наличии симпатической гиперактивности в самом раннем периоде развития ХБП.

У здоровых лиц содержание эндотелина-1 в плазме крови составило  $0,239 \pm 0,065$  фмоль/мл. Следует отметить, что концентрация эндотелина-1 была повышена по сравнению с нормой у пациентов обеих групп, соответственно при ХБП I стадии до  $0,335 \pm 0,068$  фмоль/л,  $p < 0,05$ , и при ХБП II стадии — до  $0,424 \pm 0,040$  фмоль/л,  $p < 0,01$ , различия между группами достоверны,  $p < 0,01$ .

При проведении непараметрического корреляционного анализа по Спирмену были выявлены взаимосвязи между уровнем эндотелина-1 и скоростью клубочковой фильтрации ( $R_s = -0,249$ ,  $p < 0,05$ ), а также суточной протеинурией ( $R_s = 0,379$ ,  $p < 0,003$ ) и Qas % во время холодовой пробы ( $R_s = -0,391$ ,  $p < 0,003$ ), а также временем восстановления фонового значения Qas ( $R_s = -0,327$ ,  $p < 0,003$ ).

В нормальном состоянии совместное функционирование ВНС и эндотелия направлено на обеспечение тонуса сосудистой стенки: высвобождение эндотелием вазорелаксирующих биологически активных веществ и симпатическими нервными окончаниями вазоконстрикторов. Именно равновесие между этими противодействующими силами обуславливает поддержание необходимого сосудистого тонуса [10].

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Вегетативная нервная система может оказывать непосредственное влияние на эндотелий, поскольку на эндотелиальных клетках имеются  $\alpha_2$ - и  $\beta$ -адренорецепторы [13, 17]. В коронарных и больших магистральных артериях активация  $\alpha_2$ -адренорецепторов опосредует высвобождение оксида азота (NO), приводя к вазодилатации [17, 25, 30]. Этот эндотелийзависимый вазодилаторный эффект активации  $\alpha_2$ -адренорецепторов противодействует вазоконстрикторному эффекту стимуляции  $\alpha_1$ -адренорецепторов на гладкомышечных клетках сосудистой стенки [13, 14]. Какую функцию выполняют  $\beta$ -адренорецепторы на эндотелии, до сих пор остается невыясненным, однако можно предполагать их участие в эндотелийзависимой NO-опосредованной вазорелаксации [17]. Симпатический отдел ВНС может стимулировать высвобождение сокращающих факторов из эндотелия, таких как эндотелин-1 [6, 11]. На эндотелиальных клетках также представлены рецепторы для основного нейротрансмиттера парасимпатического отдела ВНС ацетилхолина. Активация этих рецепторов вызывает эндотелийзависимое расширение коронарных артерий человека [32].

В то время как эндотелиальные клетки микроциркуляторного русла могут получать сигналы через вегетативные нервы, эндотелиальные клетки, выстилающие крупные магистральные сосуды, не получают прямой автономной иннервации [4, 11]. Вследствие этого действие нейротрансмиттеров на эндотелиальные клетки может быть вызвано циркулирующими фракциями или их диффузией через слой гладкомышечных клеток. Получены свидетельства того, что нейротрансмиттеры ВНС способны диффундировать через гладкомышечные клетки сосудистой стенки с последующим воздействием на эндотелий [27]. В эксперименте показано, что после денервации сосудов нарушается функциональная активность эндотелия [11]. В изолированных мезентериальных сосудах крысы вазомоторные ответы на электростимуляцию периваскулярных нервов подобны реакциям при перфузии по сосуду норадреналина. Этот факт позволяет предполагать, что эфферентные вегетативные нервы могут оказывать прямое влияние на эндотелиальные клетки [9].

Хотя существует и противоположное мнение: эндотелиальные клетки отвечают на изменения тонуса гладкомышечных клеток сосудов после получения ими симпатических стимулов и не существует прямой нейтральной стимуляции эндотелиоцитов. При блокаде вазоконстрикции после симпатической стимуляции из эндотелия не выделяются релаксирующие факторы, несмотря на присутствие симпатических трансмисмиттеров, что подтверждает факт непрямого влияния симпатических нервов на повышение высвобождения эндотелием вазодилаторов. Действительно, вазоконстрикция, являющаяся следствием высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, может стимулировать выработку NO эндотелием [31].

Эндотелий может противодействовать симпатическим влияниям, повышающим сосудистый тонус. Базальное высвобождение NO ослабляет

симпатическую вазоконстрикцию [33]. При развитии напряжения сдвига в сонных артериях кролика продемонстрирована способность эндотелия уменьшать выраженность вазоконстрикторных ответов на норадреналин из симпатических нервных окончаний за счет высвобождения NO [29]. Эндотелий также может ингибировать активность симпатической нервной системы, внося вклад в метаболическое разрушение норадреналина и создавая физический барьер, препятствующий диффузии нейротрансмиттеров в кровоток [15, 31]. Оксид азота, высвобождающийся из эндотелиальных клеток, снижает чувствительность гладкомышечных клеток сосудов к вазоконстрикторным эффектам симпатической нервной системы и ингибирует центральную и периферическую симпатическую активность [17, 27].

Другие биологически активные вещества эндотелиального происхождения также оказывают влияние на функционирование ВНС. В эксперименте показано, что при низких уровнях эндотелина-1 имеет место ингибирование высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний. При высоких уровнях эндотелина-1 повышается чувствительность гладкомышечных клеток сосудов к норадреналину, что приводит к повышению артериального давления [23, 28].

Нормальные уровни эндотелина-1 подавляют индуцированную симпатической нервной системой вазоконстрикцию, тогда как избыточное высвобождение эндотелина-1 может усиливать вазоконстрикторные ответы на симпатическую стимуляцию, что подтверждают результаты эксперимента. Показано, что увеличение концентрации эндотелин-1 в крови сопровождается норадреналининдуцированным сужением изолированных артерий молочной железы человека [27].

Отсутствие возрастания Qas у больных ХБП после ее восстановления свидетельствует об отсутствии вазодилаторной фазы реакции, выявляемой у здоровых и обусловленной, по нашему мнению, действием гуморальных вазодилаторов эндотелиального происхождения. Это подтверждается в нашем исследовании повышением уровня эндотелина-1 в сыворотке крови как при I, так и при II ст. ХБП.

Отсутствие следующей за вазоконстрикцией вазодилаторной фазы при ХБП свидетельствует о недостаточной выработке NO клетками эндотелия. Повышение уровня эндотелина-1 в сыворотке крови на ранних стадиях ХБП свидетельствует о дисфункции эндотелия, что согласуется с литературными данными [16]. Вероятно, это ассоциировано с нарушением неэксcretорных функций почки уже на ранних стадиях ХБП, о чем говорит установленная взаимосвязь уровня эндотелина-1 со скоростью клубочковой фильтрации и протеинурией.

## Выводы

1. У больных хронической болезнью почек I и II ст. усилен рефлекторный вазоконстрикторный ответ в коже при дистантном холодом воздействии, что, вероятно, связано с повышением тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы.

2. Отсутствие второй дилататорной фазы сосудистой реакции в дистантном холодном тесте у больных хронической болезнью почек I и II ст. подтверждает наличие вазомоторной формы дисфункции эндотелия.

3. Уровень эндотелина-1 в сыворотке крови повышен на ранних стадиях ХБП, что отражает развитие эндотелиальной дисфункции системного характера.

## Литература

1. Васина, Е. Ю. Состояние периферического кровотока и его взаимосвязь с нейро-вегетативным статусом у больных с патологией сосудов различной этиологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. Ю. Васина. — СПб., 2006. — 19 с.
2. Петрищев, Н. Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Дисфункция эндотелия: причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н. Н. Петрищевой. — СПб.: СПбГМУ, 2003. — С. 4–38.
3. Петрищев, Н. Н. Методы оценки функционального состояния эндотелия / Н. Н. Петрищев [и др.] // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: Труды III-й междунар. науч.-практ. конф. — Витебск: ВГМУ, 2004. — С. 219–224.
4. Поленов, С. А. Вазомоторные эффекты нейропептидов / С. А. Поленов, Д. П. Дворецкий, Г. В. Чернявская // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 1995. — Т. 81. — № 6. — С. 29–47.
5. Amann, K. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotaly nephrectomized rats / K. Amann [et al] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2000. — Vol. 11. — P. 1469–1478.
6. Bacic, F. Secretion of immunoreactive endothelin-1 by capillary and microvascular endothelium of human brain / F. Bacic [et al] // Neurochem. Res. — 1992. — Vol. 17. — P. 699–702.
7. Benchetrit, S. Early endothelial dysfunction following renal mass reduction in rats / S. Benchetrit [et al] // Eur. J. Clin. Invest. — 2003. — Vol. 33. — № 1. — P. 26–31.
8. Bigazzi, R. Altered norepinephrine turnover in the brain of rats with chronic renal failure / R. Bigazzi, E. Kogosov, V. M. Campese // J. Am. Soc. Nephrol. — 1994. — Vol. 4. — P. 1901–1907.
9. Boric, M. P. Rise in endothelium-derived NO after stimulation of rat perivascular sympathetic mesenteric nerves / M. P. Boric [et al] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 1999. — Vol. 277. — P. H1027–H1035.
10. Burnstock, G. Determinants of signal transmission in healthy and diseased autonomic neuromuscular junctions / G. Burnstock // Diabet. Med. — 1993. — Vol. 10. — P. 64–69.
11. Burnstock, G. Local mechanisms of blood flow control by perivascular nerves and endothelium / G. Burnstock // J. Hypertens. — 1990. — Vol. 8, suppl. — P. S95–S106.
12. Cerasola, G. Sympathetic activity and blood pressure pattern in autosomal dominant polycystic kidney disease hypertensives / G. Cerasola [et al] // Am. J. Nephrol. — 1998. — Vol. 18. — P. 391–398.
13. Cocks, T. M. Endothelium-dependent relaxation of coronary arteries by noradrenaline and serotonin / T. M. Cocks, J. A. Angus // Nature. — 1983. — Vol. 305. — P. 627–630.
14. Cohen, R. A. Endothelium inhibits norepinephrine release from adrenergic nerves of rabbit carotid artery / R. A. Cohen, R. M. Weisbrod // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 1988. — Vol. 254. — P. H871–878.
15. Cohen, R. A. Influence of the endothelium on tone and the response of isolated pig coronary artery to norepinephrine / R. A. Cohen [et al] // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1988. — Vol. 244. — P. 550–555.
16. Dhaun, N. Endothelin antagonism in patients with nondiabetic chronic kidney disease / N. Dhaun, J. Goddard, D. J. Webb // Contrib Nephrol. — 2011. — Vol. 172. — P. 243–254.
17. Guimaraes, S. Vascular adrenoceptors: an update / S. Guimaraes, D. Moura // Pharmacol. Rev. — 2001. — Vol. 53. — P. 319–356.
18. Hathaway, D. K. Autonomic dysregulation in patients awaiting kidney transplantation / D. K. Hathaway [et al] // Am. J. Kidney Dis. — 1998. — Vol. 32. — P. 221–229.
19. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // Am. J. Kidney Dis. — 2002. — № 39 (2 suppl. 1). — P. S1–S266.
20. Ligtenberg, G. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure / G. Ligtenberg [et al] // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 1321–1328.
21. Luscher, T. F. Interaction between endothelin-1 and endothelium-derived relaxing factor in human arteries and veins / T. F. Luscher [et al] // Circ. Res. — 1990. — Vol. 66. — P. 1088–1094.
22. Martinet, W. Reactive oxygen species induce RNA damage in human atherosclerosis / W. Martinet [et al] // Eur. J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 34. — № 5. — P. 323–329.
23. Nakamaru, M. Actions of endothelin on adrenergic neuroeffector junction / M. Nakamaru [et al] // J. Hypertens. — 1989. — Vol. 7, suppl. — P. S132–S133.
24. Oberhauser, V. Acetylcholine release in human heart atrium: influence of muscarinic autoreceptors, diabetes, and age / V. Oberhauser [et al] // Circulation. — 2001. — Vol. 103. — P. 1638–1643.
25. Richard, V. Different activation of L-arginine pathway by bradykinin, serotonin, and clonidine in coronary arteries / V. Richard [et al] // Am. J. Physiol. — 1990. — Vol. 259. — P. H1433–H1439.
26. Rump, L. C. Sympathetic overactivity in renal disease: a window to understand progression and cardiovascular complications of uraemia? / L. S. Rump [et al] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2000. — Vol. 11. — P. 1735–1738.
27. Shepherd, J. T. Interactions of neurotransmitters and endothelial cells in determining vascular tone / J. T. Shepherd // Adv. Exp. Med. Biol. — 1995. — Vol. 381. — P. 1–13.
28. Tabuchi, Y. Effects of endothelin on neuroeffector junction in mesenteric arteries of hypertensive rats / Y. Tabuchi, M. Nakamaru, H. Rakugi // Hypertension. — 1990. — Vol. 15. — P. 739–743.
29. Tesfamariam, B. Inhibition of adrenergic vasoconstriction by endothelial cell shear stress / B. Tesfamariam, R. A. Cohen // Circ. Res. — 1988. — Vol. 63.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

— P. 720–725.

30. Tesfamariam, B. Cyclic GMP modulators on vascular adrenergic neurotransmission / B. Tesfamariam, R. M. Weisbrod, R. A. Cohen // *J. Vasc. Res.* — 1992. — Vol. 29. — P. 396–404.

31. Tesfamariam, B. Endothelium inhibits responses of rabbit carotid artery to adrenergic nerve stimulation / B. Tesfamariam, R. M. Weisbrod, R. A. Cohen // *Am. J. Physiol.*

*Heart Circ. Physiol.* — 1987. — Vol. 253. — P. H792–H798.

32. van Zwieten, P. A. The parasympathetic system and its muscarinic receptors in hypertensive disease / P. A. van Zwieten [et al] // *J. Hypertens.* — 1995. — Vol. 13. — P. 1079–1090.

33. Vanhoutte, P. M. Alpha 2-adrenoceptors and endothelium-derived relaxing factor / P. M. Vanhoutte, V. M. Miller // *Am. J. Med.* — 1989. — Vol. 87. — P. 1–5.