

УДК 616.61-036.12-036.8:611.018.74

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-29-34

И. Ю. ПАНИНА¹, А. Ш. РУМЯНЦЕВ^{1, 2}, Л. В. ВАСИНА¹,
Е. Ю. ВАСИНА¹, И. М. ЗУБИНА¹

Нарушения эндотелийзависимой вазодилатации и маркеры оксидативного стресса при хронической болезни почек I стадии

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия
199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9
e-mail: i.u.panina@mail.ru

Статья поступила в редакцию 24.11.19; принята к печати 14.02.20

Резюме

Введение. Ключевым моментом кардиоренальных взаимоотношений является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и формирование дисфункции эндотелия. **Цель** исследования – оценить состояние эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) при I стадии хронической болезни почек (ХБП) в зависимости от величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ). **Материалы и методы.** Было обследовано 40 здоровых лиц (средний возраст – 39,2±2,0 года) и 72 больных с I стадией ХБП (средний возраст – 42,5±11,9 года). СКФ рассчитывали по формуле СКДЕП. Тканевую перфузию исследовали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии. Реактивность сосудов кожи оценивали в функциональных пробах с ионофорезом ацетилхолина. **Результаты.** По сравнению со здоровыми лицами, прирост объемной скорости кровотока на 2-й минуте пробы с ацетилхолином был снижен только при величине СКФ 90–109 мл/мин/1,73 м², при больших значениях СКФ изменений показателя не выявили. Также только у этих пациентов отмечались наиболее значимые нарушения оксидативного статуса в виде повышения концентрации в сыворотке крови диеновых конъюгатов, снижения концентрации токоферола и общих SH групп. **Выводы.** Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации в пробе с ацетилхолином у больных с I стадией ХБП установлено при величине СКФ менее 109 мл/мин/1,73 м². Нарушение показателей оксидативного статуса отмечено при величине СКФ менее 109 мл/мин/1,73 м².

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, оксидативный статус, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Панина И. Ю., Румянцев А. Ш., Васина Л. В., Васина Е. Ю., Зубина И. М. Нарушения эндотелийзависимой вазодилатации и маркеры оксидативного стресса при хронической болезни почек I стадии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(1):29–34. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-29-34.

УДК 616.61-036.12-036.8:611.018.74

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-29-34

I. Yu. PANINA¹, A. Sh. RUMYANTSEV^{1, 2}, E. Yu. VASINA¹,
I. M. ZUBINA¹

Disorders of endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress markers in chronic kidney disease of the stage I

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

6-8 L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, Russia, 197022

² Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

7/9 Universitetskaya embankment, Saint Petersburg, Russia, 199034

e-mail: i.u.panina@mail.ru

Received 24.11.19; accepted 14.02.20

Summary

Introduction. The key point of cardiorenal relationships is the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and the formation of endothelial dysfunction. The *aim* of our study was to assess the state of endothelium-dependent vasodilation (EDVD) in patients with chronic kidney disease (CKD) as a function of the glomerular filtration rate (GFR). **Materials and methods.** It was investigated 40 healthy men (mean age 39.2±2.0 years) and 72 patients with CKD I st. (mean age 42.5±11.9 years). GFR was calculated using the formula CKDEPI. Tissue perfusion was studied by high-frequency ultrasound Doppler. Vascular reactivity of the skin was evaluated in functional tests with ionophoresis of acetylcholine. **Results.** Compared with healthy individuals, the increase in the volumetric blood flow velocity at the 2 minute test with acetylcholine was reduced only at

a GFR value of 90–109 ml/min/1.73 m², with large values of GFR, no indicator changes were detected. Also, only in these patients the most significant violations of oxidative status were noted in the form of an increase in the concentration of diene conjugates in the blood serum, a decrease in the concentration of tocopherol and general SH groups. **Conclusions.** Disturbance of endothelium-dependent vasodilation in the sample with acetylcholine in patients with the first stage of CKD was established with a GFR value of less than 109 ml/min/1.73 m². Disturbance of the indicators of oxidative status was noted with a GFR value of less than 109 ml/min/1.73 m².

Keywords: endothelial dysfunction, oxidative status, chronic kidney disease

For citation: Panina I. Yu., Rumyantsev A. Sh., Vasina E. Yu., Zubina I. M. Disorders of endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress markers in chronic kidney disease of the stage I. Regional hemodynamics and microcirculation. 2020;19(1):29–34. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-29-34.

Введение

Ключевым моментом кардиоренальных взаимоотношений является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и формирование дисфункции эндотелия (ДЭ) [1]. Оба процесса тесно взаимосвязаны и определяют развитие дезадаптивного ремоделирования миокарда и сосудов, с одной стороны, и дисфункции почек – с другой [2]. Потеря контроля над продукцией эндотелиоцитами биологически активных веществ характеризуется преобладанием вазоконстрикторных, тромбогенных и ангиогенных влияний [3]. Подобные изменения провоцируют сначала активацию апоптоза и десквамацию эндотелиоцитов, а затем формирование морфологических изменений в стенке сосудов среднего и малого калибра.

При снижении выделительной функции почек ДЭ усугубляется, что способствует интенсификации процессов атерогенеза [4–5]. Результаты последних метаанализов свидетельствуют о том, что критическая величина скорости клубочковой фильтрации (СКФ), при ко-

торой уровень кардиоваскулярной и общей смертности возрастает в несколько раз, составляет 75–60 мл/мин [6–8]. Несомненно, что этому способствуют также протеинурия и артериальная гипертензия [9–11].

В наших предыдущих исследованиях [12–15] было показано, что ДЭ возникает уже на ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП). Вместе с тем неясно, может ли меняться функция эндотелия при нормальной величине СКФ при первой стадии ХБП.

Цель исследования – провести исследование эндотелийзависимой вазодилатации в пробе с ацетилюхином при I стадии ХБП в зависимости от величины скорости клубочковой фильтрации и показателей оксидативного статуса.

Материалы и методы исследования

Обследовали 72 больных с ХБП I ст. Причиной ХБП послужил мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит вне фазы обострения, подтвержденный морфологически. Среди обследуемых было

Таблица 1

Группы, их характеристика и некоторые биохимические показатели (M±σ)

Table 1

Groups, their characteristics and some biochemical parameters (M±σ)

Показатель	1-я группа (N=22)	2-я группа (N=18)	3-я группа (N=32)	P
Пол, м/ж	13/9	10/8	10/22	Н. д.
Возраст, лет	41,7±11,4	45,0±12,1	39,9±11,9	Н. д.
ИМТ, кг/м ²	25,6±7,5	26,1±5,3	25,4±5,0	Н. д.
Диурез, л/сут.	1,8±0,6	1,7±0,5	1,7±0,5	Н. д.
Протеинурия, г/сут.	1,5±1,3	1,2±1,1	1,7±1,5	Н. д.
Альбумин, г/л	37,1±5,6	37,6±11,1	37,8±8,2	Н. д.
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±1,5	5,4±1,3	5,2±1,2	Н. д.
Креатинин, мкмоль/л	90,8±16,3	80,2±14,2	72,3±12,8	¹ / ₂ =0,036; ¹ / ₃ =0,0001; ² / ₃ =0,049
Мочевина, ммоль/л	7,1±4,4	5,8±2,3	5,0±1,7	¹ / ₃ =0,027
Натрий, ммоль/л	141,2±3,2	141,0±3,0	142,2±1,8	Н. д.
Калий, ммоль/л	4,6±0,4	4,5±0,5	4,4±0,4	Н. д.
Кальций, ммоль/л	2,3±0,1	2,2±0,1	2,3±0,1	Н. д.
Фосфор, ммоль/л	1,0±0,2	1,1±0,2	1,1±0,2	Н. д.
Хлор, ммоль/л	105,8±3,2	105,0±4,4	106,3±2,7	Н. д.
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	95,4±3,5	105,1±2,8	117,0±8,3	¹ / ₂ =0,0001; ¹ / ₃ =0,0001; ² / ₃ =0,0001

33 (45,9 %) мужчины и 39 (54,2 %) женщин. Все обследуемые получали терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. На момент начала исследования целевое артериальное давление (АД) не было достигнуто у 14 мужчин и 11 женщин.

Дизайн исследования: одномоментное (поперечное). Критерии включения: возраст от 20 до 60 лет, морфологически подтвержденный мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит. Критерии исключения: сахарный диабет, плохо контролируемая артериальная гипертензия, клинические проявления ишемической болезни сердца, нефротический синдром, госпитализация в течение последних 3 месяцев.

Проведено традиционное клинко-лабораторное обследование. Определяли также параметры стандартной липидограммы и оксидативного стресса. СКФ рассчитывали по формуле CKDEPI [16].

Тканевую перфузию исследовали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии (прибор «Минимакс-Допплер-К», датчик с частотой излучения 25 МГц, лоцирующий ткани на глубину 5 мм). Реактивность сосудов кожи оценивали в функциональных пробах с ионофорезом ацетилхолина (Ах) – ЭЗВД [13]. Нормальной фоновой скоростью объемного кровотока в сосудах кожи считали $0,00126 \pm 0,00001$ мл/с. Максимальный прирост скорости объемного кровотока в сосудах кожи у здоровых лиц в пробе с Ах отмечался на 2-й минуте и составлял $148,3 \pm 0,8$ % [17, 18].

Статистический анализ полученных данных проводили с применением общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень достоверности нулевой ста-

тистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05. Использовали стандартный пакет программ прикладного статистического анализа («Statistica for Windows v. 6.0»).

Результаты исследования и их обсуждение

Больных с I стадией ХБП, характеризующейся нормальными значениями СКФ, разделили на три группы в зависимости от величины СКФ: 1-я группа 22 пациента с СКФ 90–99 мл/1,73 м²; 2-я группа 18 пациентов с СКФ 100–109 мл/1,73 м²; 3-я группа 32 пациента с СКФ 110–120 мл/1,73 м².

В табл. 1 приведены основные показатели гомеостаза у больных с ХБП I ст.

Среди обследуемых женщины преобладали только в группе с СКФ >110 мл/мин/1,73 м², что было учтено при дальнейшем статистическом анализе данных. Большинство пациентов были младше 50 лет. Средняя величина ИМТ соответствовала небольшой избыточной массе тела. Суточная протеинурия не превышала 2 г, что ассоциировалось с нормальным уровнем альбумина сыворотки крови. По уровню мочевины, электролитов и общего холестерина сыворотки крови значимых различий между группами не было. Вместе с тем отмечались значимые различия между группами по концентрации креатинина сыворотки крови (для 1-й группы – $90,8 \pm 16,3$ мкмоль/л; для 2-й группы – $80,2 \pm 14,2$ мкмоль/л; для 3-й группы – $72,3 \pm 12,8$ мкмоль/л) и расчетной величине СКФ (для 1-й группы – $95,4 \pm 3,5$ мл/мин/1,73 м²; для 2-й группы – $105,1 \pm 2,8$ мл/мин/1,73 м²; для 3-й группы – $117,0 \pm 8,3$ мл/мин/1,73 м²).

Таблица 2

Результаты пробы с ацетилхолином (эндотелийзависимая вазодилатация) в зависимости от величины СКФ (M±σ)

Table 2

Acetylcholine test results (endothelium-dependent vasodilation) depending on the value of GFR (M±σ)

Показатель	1-я группа (N=22)	2-я группа (N=18)	3-я группа (N=32)	Здоровые (N=40)	P
Фоновая ОСК, мл/с	$0,0013 \pm 0,0001$	$0,0013 \pm 0,0002$	$0,0013 \pm 0,0002$	$0,0012 \pm 0,0003$	НД
Прирост ОСК, 1-я минута, %	111 ± 17	124 ± 20	139 ± 25	148 ± 19	$1/2=0,035$; $1/3=0,0002$; $1/4=0,0001$; $2/3=0,034$; $2/4=0,0001$
Прирост ОСК, 2-я минута, %	123 ± 17	140 ± 33	142 ± 37	150 ± 19	$1/2=0,042$; $1/3=0,029$; $1/4=0,0001$
Прирост ОСК, 3-я минута, %	127 ± 12	132 ± 13	134 ± 19	133 ± 14	НД
Прирост ОСК, 4-я минута, %	115 ± 20	131 ± 29	132 ± 23	125 ± 12	$1/2=0,046$; $1/3=0,007$; $1/4=0,016$
Прирост ОСК, 5-я минута, %	111 ± 15	123 ± 29	$116,0 \pm 28,4$	118 ± 12	НД
Прирост ОСК, 6-я минута, %	105 ± 12	107 ± 14	104 ± 10	100 ± 11	НД
Прирост ОСК, 7-я минута, %	100 ± 11	$100,3 \pm 5,8$	$100,6 \pm 5,1$	99 ± 11	$1/2=0,766$; $1/3=0,504$; $2/3=0,337$

Примечание: ОСК – объемная скорость кровотока.

Таблица 3

Показатели оксидативного статуса в зависимости от величины СКФ ($M \pm \sigma$)

Table 3

Indicators of oxidative status depending on the value of GFR ($M \pm \sigma$)

Показатель	1-я группа (N=22)	2-я группа (N=18)	3-я группа (N=32)	Здоровые (N=40)	P
Диеновые конъюгаты, дельтаЕ/мл	2,99±1,84	1,92±1,31	1,20±0,49	1,91±0,07	$1/2=0,045$; $1/3=0,0001$; $1/4=0,0004$
Шиффовы основания, у. е./мл	11,15±9,17	10,98±7,44	6,92±5,22	16,57±1,56	$1/4=0,0001$; $2/4=0,0001$; $3/4=0,0001$; $1/3=0,035$; $2/3=0,028$
Токоферол, мкмоль/мл	0,229±0,050	0,247±0,057	0,257±0,037	0,259±0,008	$1/4=0,0001$
Общие SH-группы, мкмоль/мл	0,589±0,119	0,616±0,096	0,627±0,123	0,742±0,023	$1/4=0,0001$; $2/4=0,0001$; $3/4=0,0001$

В табл. 2 приведены результаты пробы с Ах.

Фоновая объемная скорость кровотока у больных не отличалась от таковой у здоровых лиц. На 1-й минуте прирост объемной скорости кровотока был снижен только у пациентов с СКФ менее 110 мл/мин/1,73 м². Максимальный прирост объемной скорости кровотока, как и у здоровых, у больных отмечался на 2-й минуте исследования только при СКФ более 100 мл/мин/1,73 м². В дальнейшем во всех трех группах отмечалось постепенное снижение прироста объемной скорости кровотока с возвращением к исходным показателям на 7-й минуте исследования.

В табл. 3 приведены показатели оксидативного статуса пациентов в зависимости от величины СКФ.

Следует отметить, что концентрация общих SH-групп была снижена по сравнению с таковой у здоровых лиц во всех трех группах. Вместе с тем обращали на себя внимание нарушения оксидативного статуса только у пациентов с СКФ менее 100 мл/мин/1,73 м²: увеличение уровня диеновых конъюгатов до 2,99±1,84 дельтаЕ/мл и снижение концентрации токоферола до 0,229±0,050 мкмоль/мл.

Нарушение функционального состояния эндотелия может быть обусловлено различными патологическими стимулами. Однако воздействие любого фактора (или их комбинации), в конечном счете, ведет к повреждению клеточной мембраны и ускорению апоптоза эндотелиоцитов. Чаще всего нарушение функции эндотелия при хронической болезни почек связывают с воздействием артериальной гипертензии, дислипидемии, провоспалительных цитокинов. У наших пациентов с I стадией ХБП величина артериального давления не превышала нормальных значений, и не наблюдалось нарушений липидного обмена. Признаков активности течения основного заболевания почек – мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита – не выявлено.

Известно, что эндотелийзависимая вазодилатация определяется, главным образом, оксидом азота (NO), эндотелиальным гиперполяризующим фактором

и простациклином (PGI₂). Другие вазодилататоры, вырабатываемые эндотелием, в норме оказывают меньшее влияние на тонус сосудов [20, 25].

Недавно было показано [19], что блокада эндотелиального гиперполяризующего фактора не оказывает влияния на прирост объемной скорости кровотока в течение первых 3 мин при проведении пробы с Ах, в то время как блокада оксида азота – напротив, вызывала нарушение реакции сосудов на ацетилхолин в первые минуты. В нашем исследовании у больных при величине СКФ 90–109 мл/мин/1,73 м² отмечался недостаточный прирост объемной скорости кровотока в течение первых 2 мин. Эти данные позволяют предположить нарушение продукции или биодоступности оксида азота у пациентов с I стадией хронической болезни почек с уровнем СКФ 90–109 мл/мин/1,73 м².

Известно, что конкурентным ингибитором индуцибельной эндотелиальной NO-синтазы является асимметричный диметиларгинин. В ряде исследований было показано увеличение концентрации асимметричного диметиларгинина при хроническом гломерулонефрите с протеинурией менее 3 г/сут. и нормальными значениями СКФ [20–21]. Кроме того, биодоступность оксида азота значительно снижается при увеличении образования активных форм кислорода [19]. Мы выявили у обследуемых пациентов с СКФ менее 110 мл/мин/1,73 м² увеличение концентрации вторичных продуктов ПОЛ и снижение концентрации факторов антиоксидантной защиты. В связи с этим, можно предположить, что нарушение вазодилаторного ответа в пробе с Ах может быть объясняться нарушением продукции оксида азота, ассоциированным с активацией оксидативного стресса.

Надо отметить, что нарушения антиоксидантной защиты в виде снижения концентрации общих SH-групп были выявлены у всех пациентов. Однако вазомоторная дисфункция эндотелия установлена при величине СКФ менее 110 мл/мин/1,73 м², и у этой группы больных признаки снижения антиоксидантной

защиты сочетались с увеличением концентрации диеновых конъюгатов.

Постепенное снижение СКФ (даже в пределах нормальных значений) при I стадии ХБП может быть обусловлено влиянием как гемодинамических, так и метаболических сдвигов. Наиболее вероятным стимулом можно считать протеинурию, способствующую потере SH-групп с мочой и развитию начальной дисфункции клубочкового и канальцевого аппарата нефрона с умеренным снижением величины СКФ. В дальнейшем это приводит к истощению механизмов антиоксидантной защиты и постепенному повышению концентрации первичных и вторичных продуктов ПОЛ, т. е. активации оксидативного стресса, что, вероятно, приводит к нарушению функционального состояния эндотелия. При отсутствии таких традиционных для поражения сердечно-сосудистой системы факторов риска, как возраст старше 60 лет, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемии, вазомоторные нарушения при I стадии ХБП, определяют необходимость превентивной кардиопротекции и позволяют рассматривать показатели оксидативного стресса в качестве ранних биохимических маркеров сосудистых нарушений у больных с уровнем СКФ менее 110 мл/мин/1,73 м². С целью совершенствования профилактики сердечно-сосудистых осложнений при ХБП в комплекс обследования целесообразно включение инструментального обследования ультразвуковой доплерографии с функциональной пробой с ацетилхолином в сочетании с определением биохимических показателей оксидативного стресса.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. *Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology*. *Cardiol Clin*. 2019;37(3):251–265. Doi: 10.1016/j.ccl.2019.04.001.
2. Rangaswami J, Soman S, McCullough PA. *Key updates in Cardio-Nephrology from 2018: springboard to a bright future*. *Rev Cardiovasc Med*. 2018;19(4):113–116. Doi: 10.31083/j.rcm.2018.04.896.
3. Власов Т. Д., Нестерович И. И., Шиманьски Д. А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 19–27. [Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA. Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the «Old Paradigm»? *Regional blood circulation and microcirculation*. 2019;18(2):19–27. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.
4. Смирнов А. В., Петрищев Н. Н., Мнускина М. М. и др. Дисфункция эндотелия и апоптоз на ранних стадиях хронической болезни почек // *Терапевт. архив*. – 2012. – Т. 84, № 6. – С. 9–15. [Smirnov AV, Petrishchev NN, Mnuskina MM et al. Endothelial dysfunction and apoptosis in the early stages of chronic kidney disease. *Therapeutic Archive*. 2012;84(6):9–15. (In Russ.)].
5. Goligorsky MS. *Pathogenesis of endothelial cell dysfunction in chronic kidney disease: a retrospective and what the future may hold*. *Kidney Res Clin Pract*. 2015;34(2):76–82. Doi: 10.1016/j.krcp.2015.05.003.

6. Rodin R, Chan CT. *Determinants and Prevention of Coronary Disease in Patients With Chronic Kidney Disease*. *Can J Cardiol*. 2019;35(9):1181–1187. Doi: 10.1016/j.cjca.2019.05.025.
7. Ballew SH, Matsushita K. *Cardiovascular Risk Prediction in CKD*. *Semin Nephrol*. 2018;38(3):208–216. Doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.02.002.
8. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J et al. *Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts*. *Kidney Int*. 2011;79(12):1341–1352.
9. Kovesdy CP, Bleyer AJ, Molnar MZ et al. *Blood pressure and mortality in U.S. veterans with chronic kidney disease: a cohort study*. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):233–242 Doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00004.
10. Afsar B, Turkmen K, Covic A, Kanbay M. *An update on coronary artery disease and chronic kidney disease*. *Int J Nephrol*. 2014;2014:767424. Doi: 10.1155/2014/767424.
11. Oh SW, Kim S, Na KY et al. *Glomerular filtration rate and proteinuria: association with mortality and renal progression in a prospective cohort of a community-based elderly population*. *PLoS One*. 2014;9(4):e94120. Doi: 10.1371/journal.pone.0094120.
12. Смирнов А. В., Петрищев Н. Н., Панина И. Ю. и др. Значение аннексина А5 в оценке тяжести эндотелиальной дисфункции на доклинической стадии атеросклероза у больных хронической болезнью почек // *Нефрология*. – 2005. – Т. 9, № 4. – С. 41–46. [Smirnov AV, Petrishchev NN, Panina IYu et al. The importance of annexin A5 in assessing the severity of endothelial dysfunction in the preclinical stage of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Nephrology*. 2005;9(4):41–46. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1561-6274-2005-9-4-41-45.
13. Петрищев Н. Н., Смирнов А. В., Панина И. Ю. и др. Артериальная гипертензия и эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек // *Артер. гипертензия*. – 2006. – Т. 12, № 4. – С. 352–357. [Petrishchev NN, Smirnov AV, Panina IYu et al. Arterial hypertension and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Arterial hypertension*. 2006;12(4):352–357. (In Russ.)].
14. Панина И. Ю., Румянцев А. Ш., Менишутина М. А. и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные // *Нефрология*. – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 28–46. [Panina IYu, Rumyantsev ASH, Menshutina MA et al. Features of endothelial function in chronic kidney disease. Literature review and own data. *Nephrology*. 2007;11(4):28–46. (In Russ.)]. Doi: 10.18705/1607-419X-2006-12-4-352-357.
15. Эммануэль В. Л., Мнускина М. М., Смирнов А. В. и др. Аннексин-5 – биохимический маркер ранних сосудистых нарушений при хронической болезни почек // *Клин. лабораторная диагностика*. – 2013. – № 4. – С. 9–10. [Emmanuel VL, Mnuskina MM, Smirnov AV et al. Annexin-5 is a biochemical marker of early vascular disorders in chronic kidney disease. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2013;(4):9–10. (In Russ.)].
16. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–612.
17. Петрищев Н. Н., Смирнов А. В., Панина И. Ю. и др. Неинвазивные методы оценки вазомоторной формы дисфункции эндотелия у больных хронической болезнью почек // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция*. – 2005. – Т. 15, № 3. – С. 62–66. [Petrishchev NN, Smirnov AV, Panina IYu et al. Non-invasive methods for assessing the vasomotor form of endothelial dysfunction in patients with

chronic kidney disease. Regional blood circulation and micro-circulation. 2005;15(3):62–66. (In Russ.)].

18. Смирнов А. В., Петрищев Н. Н., Панина И. Ю. и др. Скорость клубочковой фильтрации – показатель функционального состояния эндотелия на ранних стадиях развития хронической болезни почек // *Терапевт. арх.* – 2007. – Т. 79, № 6. – С. 25–30. [Smirnov AV, Petrishchev NN, Panina IYu et al. Glomerular filtration rate – an indicator of the functional state of the endothelium in the early stages of the development of chronic kidney disease. *Therapeutic Archive.* 2007;79(6):25–30. (In Russ.)].

19. Caglar K, Yilmaz MI, Sonmez A et al. ADMA, proteinuria, and insulin resistance in non-diabetic stage I chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006;70(4):781–787.

20. Schwedhelm E, Böger RH. The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(5):275–285. Doi: 10.1038/nrneph.2011.31.

21. Raptis V, Kapoulas S, Grekas D. Role of asymmetrical dimethylarginine in the progression of renal disease. *Nephrology (Carlton).* 2013;18(1):11–21. Doi: 10.1111/j.1440-1797.2012.01659.x.

Сведения об авторах

Панина Ираида Юрьевна – д-р мед наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, e-mail: i.u.panina@mail.ru.

Румянцев Александр Шаликович – д-р мед. наук, профессор, кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, e-mail: rash.56@mail.ru.

Васина Любовь Васильевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, e-mail: lubov.vasina@gmail.com.

Васина Елена Юрьевна – канд. мед наук, доцент, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, e-mail: elenavasina17@gmail.com.

Зубина Ирина Михайловна – канд. биол. наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории биохимического гомеостаза научно-исследовательского института нефрологии научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, e-mail: zubina@list.ru.

Authors information

Panina Iraida Yu. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases Pavlov University (Russia), e-mail: i.u.panina@mail.ru.

Rumyantsev Alexandr Sh. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Faculty Therapy Saint-Petersburg State University; Department of Propaedeutics of Internal Diseases Pavlov University (Russia), e-mail: rash.56@mail.ru.

Vasina Lyubov V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the department of Biological Chemistry, Pavlov University (Russia), e-mail: lubov.vasina@gmail.com.

Vasina Elena Yu. – PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology with a Course in Clinical Pathophysiology Pavlov University (Russia), e-mail: elenavasina17@gmail.com.

Zubina Irina M. – PhD, senior researcher of the laboratory of biochemical homeostasis of the research Institute of Nephrology of the research clinical center Pavlov University (Russia), e-mail: zubina@list.ru.