

УДК 616.36-002-031.63-036.12-018.74

## ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ТА СТУПЕНЯ ВИРАЗНОСТІ ЗМІШАНОЇ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЇ

Ю.Ю. Рябоконт.

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

У дослідженні показано, що біохімічні та ультразвукові ознаки ендотеліальної дисфункції з'являються у хворих на хронічний гепатит С за умови наявності змішаної кріоглобулінемії. Прогресування змішаної кріоглобулінемії поєднується з розвитком і посилюванням як дисфункції ендотелію, так і зі зниженням вмісту в сироватці крові L-аргініну. Інформативним у прогнозуванні ризику появи клінічних ознак геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на хронічний гепатит С є визначення кількісного вмісту ендотеліну-1 в сироватці крові.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, змішана кріоглобулінемія, ендотеліальна дисфункція.

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ И СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ СМЕШАННОЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ

Ю.Ю.Рябоконт

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

В исследовании показано, что биохимические и ультразвуковые признаки эндотелиальной дисфункции появляются у больных хроническим гепатитом С при условии наличия смешанной кріоглобулинемии. Прогрессирование смешанной кріоглобулинемии сочетается с развитием и усугублением как дисфункции эндотелия, так и со снижением содержания в сыворотке крови L-аргинина. Информативным в прогнозировании риска появления клинических признаков геморагического кріоглобулинемического васкулита у больных хроническим гепатитом С является определение количественного содержания эндотелина-1 в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, смешанная кріоглобулинемия, эндотелиальная дисфункция.

## FUNCTIONAL CONDITION OF THE ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DEPENDING ON PRESENCE AND SEVERITY OF MIXED CRYOGLOBULINEMIA

Y.Y. Riabokon

Zaporizhzhya state medical university, Zaporizhzhya, Ukraine

It has been shown in the research that biochemical and ultrasound signs of endothelial dysfunction appear in patients with chronic hepatitis C in presence of mixed cryoglobulinemia. Progressing of mixed cryoglobulinemia is combined with the development and intensification of epithelial dysfunction and decrease in L-arginine content of blood serum. Determination of quantitative amount of endothelin-1 in blood serum is informative in prognosis of risk for appearance of clinical signs of hemorrhagic cryoglobulinemic vasculitis in patients with chronic hepatitis C.

**Key words:** chronic hepatitis C, mixed cryoglobulinemia, endothelial dysfunction.

**Вступ.** Хронічному гепатиту С (ХГС) належить особлива роль в розвитку позапечінкових проявів, частота яких складає від 40 до 74 % [1]. Роль HCV як провідного етіологічного чинника в розвитку HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії підтверджено високою частотою HCV-інфекції серед хворих на есенціальну змішану кріоглобулінемію (від 63 до 93 %), виявленням антигенів вірусу й HCV-RNA в кріопрециптатах, а також виявленням антигенів HCV та HCV-RNA в уражених васкулітом органах [2, 3]. Дані сучасної літератури свідчать, що не існує органа або системи, які б не були залучені в патологічний процес при HCV-асоційованій змішаній кріоглобулінемії [4].

Ендотелій розглядають як потужний автокринний, паракринний та ендокринний орган, дисфункція якого є обов'язковим компонентом патогенезу практично будь-якого серцево-судин-

ного, хронічного запального або аутоімунного захворювання [5]. Ендотелій виконує вазорегулюючу функцію, синтезуючи вазодилататори, зокрема NO, та вазоконстриктори, зокрема ендотелін-1, взаємовідносини між якими регулюють самі ендотеліальні клітини на рівні автокринної регуляції [6]. Ендотелій залежна вазодилатація визначається станом м'язової тканини оболонки судин та їх інервації, а також ступенем еластичності судинної стінки [7].

При ХГС у формуванні ендотеліальної дисфункції певну роль відіграє розвиток HCV-асоційованого кріоглобулінемічного васкуліту – запального ураження дрібних судин, що пов'язане з відкладанням в їх стінці імунних депозитів, основою яких є кріоглобуліни. Поряд з цим, доведена можливість низького рівня реплікації HCV в деяких тканинах нелімфоїдного походження, у тому числі в ендотелії судин [8, 9].

Значна роль дисфункції ендотелію в розвитку різних патологічних станів, наявність лише поодиноких наукових досліджень щодо ролі ендотелію при хронічних гепатитах [10, 11], нез'ясованість клініко-патогенетичної ролі порушень функції ендотелію в розвитку системних проявів ХГС обумовили напрямок нашого дослідження.

**Мета дослідження.** Дослідити функціональний стан ендотелію у хворих на хронічний гепатит С залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії та визначити найбільш інформативні параметри для прогнозування ризику розвитку геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту.

**Матеріали та методи.** У дослідження було включено 214 хворих на ХГС. Чоловіків було 123, жінок – 91. Вік хворих становив від 19 до 60 років. Всі пацієнти залучені в дослідження за випадковою ознакою та за інформованою згодою.

Для діагностики змішаної кріоглобулінемії спектрофотометричним методом визначали вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові. Використовували методику, принцип якої полягає у вирахуванні різниці оптичної щільності розчину сироватки крові у буфері (рН=8,6) при 4°С та 37°С [12]. Залежно від наявності клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії були сформовані групи хворих на ХГС: I група – 51 хворий на ХГС, які не мали клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії; II група – 67 хворих на ХГС із наявніс-

тю лише біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії за відсутності її клінічних проявів; III група – 68 пацієнтів з наявністю біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії та окремих клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому (виражена загальна слабкість, артралгії); IV група – 28 пацієнтів із наявністю біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії та клінічної маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту.

Визначення вмісту в сироватці крові ендотеліну-1 (DRG, USA) проведено методом імуноферментного аналізу з використанням ELISA-наборів для кількісного виміру відповідно до методики, запропонованої виробником. Спектрофотометричним методом визначали вміст у сироватці крові нітритів, що є стабільними метаболітами оксиду азоту [13]. Хроматографічним методом визначали вміст L-аргініну у сироватці крові [14]. Всі спеціальні лабораторні дослідження проведені в Центральній науково-дослідній лабораторії ЗДМУ (завідувач – проф. Абрамов А.В., свідоцтво про атестацію № 039/14 від 25.06.2014 р.).

Для оцінки ендотеліальної функції проводили визначення ендотеліальної залежної вазодилатації плечової артерії інструментальним методом – УЗД плечової артерії з використанням ехолокації високої роздільної здатності правої плечової артерії, що з високим ступенем вірогідності відображає стан вазорегулюючої функції судинного ендотелію [15, 16]. УЗД плечової артерії проводилося натщесерце за допомогою лінійного датчика з часто-

тою 12 Мгц на апараті “MyLab50 CV” (Італія). Ендотелійзалежну вазодилатацию розраховували як відношення змін діаметра на тлі реактивної гіперемії до діаметра артерії в стані спокою, виражаючи у відсотках. Згідно загальноприйнятих стандартів, нормальна реакція плечової артерії відповідає збільшенню діаметра більше ніж на 10 %. (УЗД плечової артерії проведено в Університетській клініці ЗДМУ доцентом кафедри сімейної медицини Колесником М.Ю.).

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали в програмі «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc., № AXXR712D833214FAN5). Результати досліджень представлені у вигляді Me ( $Q_{25} - Q_{75}$ ), де Me – медіана,  $Q_{25}$  – нижній квантиль,  $Q_{75}$  – верхній квантиль. При порівнянні кількісних ознак у незалежних вибірках застосовували критерій Манна-Уїтні; для

оцінки ступеня зв'язку між ознаками – метод рангової кореляції Спірмена; для оцінки прогностичної значимості окремих параметрів застосовували аналіз Каплана-Майєра.

### Результати та їх обговорення

Аналіз результатів дослідження ультразвукових ознак ендотелійзалежної дисфункції, а саме реактивної гіперемії плечової артерії, у хворих на ХГС з огляду на наявність та різний ступінь виразності змішаної кріоглобулінемії показав, що у пацієнтів I групи, які не мали клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії, діаметр плечової артерії після тимчасової оклюзії збільшувався більш ніж на 10 %, що свідчило про відсутність ультразвукових ознак дисфункції ендотелію. Проте, за умов появи клініко-біохімічних ознак НСV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії, зафіксовано зменшення реактивної гіперемії плечової артерії, при цьому цей по-

Таблиця 1.

### Показники функції ендотелію у хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії, Me ( $Q_{25} - Q_{75}$ )

Показник	Здорові люди (n=30)	Хворі на ХГС (n=214)			
		I група (n=51)	II група (n=67)	III група (n=68)	IV група (n=28)
Реактивна гіперемія, %	> 10	15,4 (10,8 – 22,3)	9,4 (4,4 – 12,9)*	5,7 (0 – 10,9)*	2,4 (0 – 4,9)*
Ендотелій-1, ng/ml	0,81 (0,17 – 0,95)	0,83 (0,42 – 0,96)	0,95 (0,78 – 1,13)*..	0,98 (0,69 – 1,15)*..	1,13 (0,92 – 1,33)*..##
Нітрити, мкмоль/л	9,51 (8,34 – 13,12)	9,32 (8,29 – 12,46)	9,29 (6,97 – 11,27)	7,63 (5,63 – 11,28)*..	7,61 (5,64 – 8,29)*..#

**Примітки:**

\* – різниця вірогідна порівняно зі здоровими людьми ( $p=0,001-0,03$ );

\*\* – порівняно з хворими на ХГС I групи ( $p=0,001-0,03$ );

# – порівняно з хворими на ХГС II групи ( $p=0,003$ );

## – порівняно з хворими на ХГС III групи ( $p=0,02$ ).

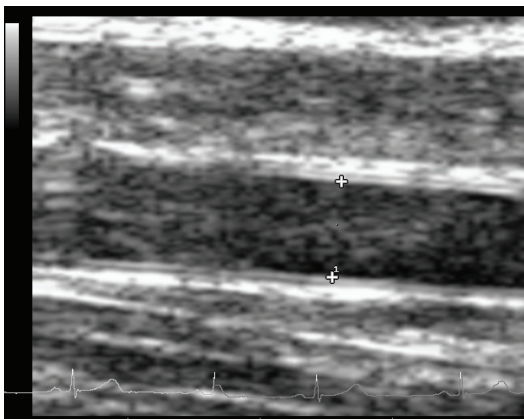
казник у хворих II-IV груп виявився, вірогідно нижчим, порівняно з хворими I групи (табл. 1).

На рисунках 1-3 продемонстровано різні реакції плечової артерії при проведенні проби з реактивною гіперемією. Так, у хворої К., 1959 р.н. при відсутності клініко-біохімічних ознак HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії відзначено збільшення діаметра плечової артерії після тимчасової оклюзії на 27,7 %, що свідчило про відсутність ендотеліальної дисфункції (рис. 1).

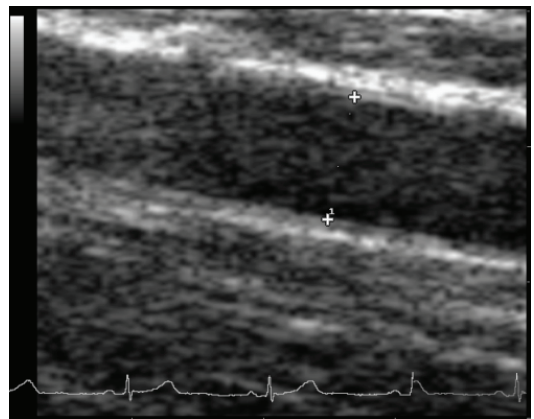
На відміну від зазначеного випадку, у хворого Д., 1971 р. н. з наявністю ознак змішаної кріоглобулінемії, а саме тріади Мельтцера, HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту та хронічного гломерулонефриту, реактивної гіперемії плечової артерії не було. Тобто діаметр плечової артерії після тимчасової оклюзії не змінився, що свідчило про наявність ендотеліальної дисфункції (рис. 2).

У пацієнтки Ч., 1981 р. н., з хронічною HCV-інфекцією з наявністю біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії, окремих клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому, В-клітинної НХЛ відзначено патологічну вазоконстрикцію плечової артерії, а саме – зменшення її діаметра після тимчасової оклюзії на 2,5 %, що свідчило про наявність вираженої дисфункції ендотелію (рис. 3).

Результати дослідження біохімічних ознак ендотелійзалежної дисфункції показали, що у хворих на ХГС без клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії (I група) вміст ендотеліну-1 у сироватці крові статистично не відрізнявся від аналогічного показника здорових людей. При появі ознак змішаної кріоглобулінемії (II-IV групи) вміст ендотеліну-1 виявився вищим, порівняно як зі здоровими людьми контрольної групи, так і з пацієнтами I групи. Найвищий вміст ендотеліну-1 зафіксовано у

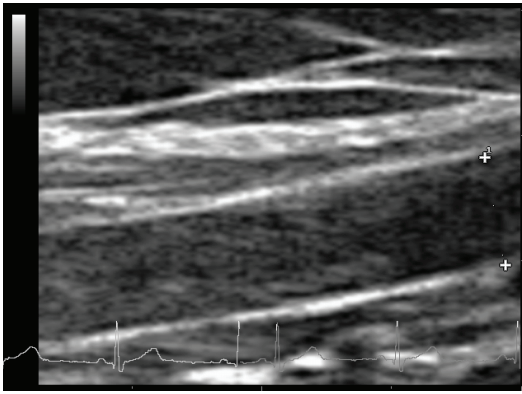


А

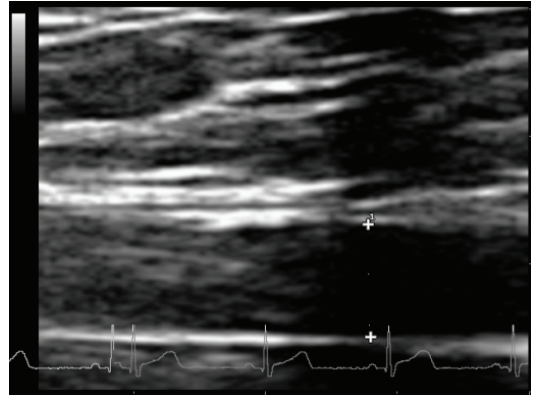


В

Рисунок 1. Діаметр плечової артерії в стані спокою (А) та на тлі реактивної гіперемії (В) хворої К., 1959 р. н., з ХГС без клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії.

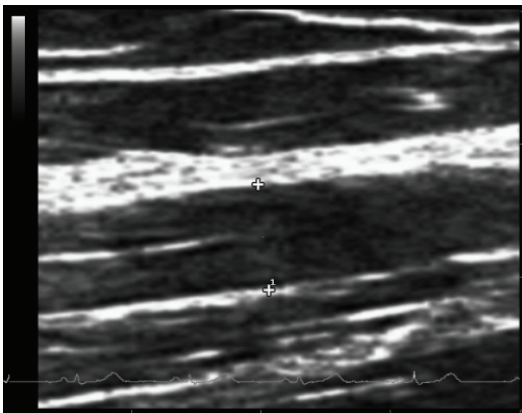


A

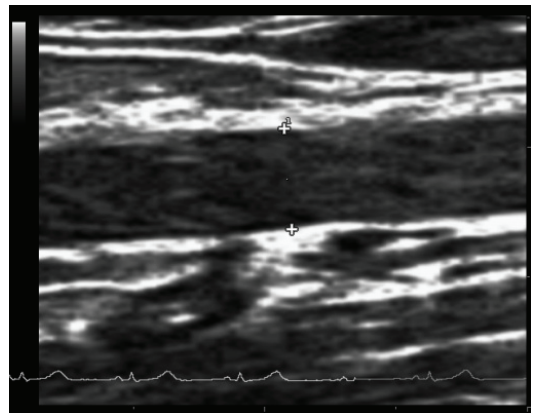


B

Рисунок 2. Діаметр плечової артерії в стані спокою (А) та на тлі реактивної гіперемії (В) у хворого Д., 1971 р. н. Діагноз: ХГС із наявністю біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії, клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому (тріада Мельцера, HCV-асоційований геморагічний кріоглобулінемічний васкуліт, гломерулонефрит).



A



B

Рисунок 3. Діаметр плечової артерії в стані спокою (А) та на тлі реактивної гіперемії (В) у хворої Ч., 1981 р. н. Діагноз: ХГС із наявністю клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому (виражена слабкість, артралгія), В-клітинної неходжкінської лімфоми.

хворих з клінічними проявами HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту. У пацієнтів IV групи цей показник перевищував аналогічний у пацієнтів II групи ( $p=0,003$ ), які мали лише біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії, так

й у хворих III групи ( $p=0,02$ ), які мали окремі клінічні прояви кріоглобулінемічного синдрому (виражена загальна слабкість, артралгія) – табл. 1.

Роль ендотеліальної дисфункції в прогресуванні змішаної кріоглобулінемії підтверджують також резуль-

тати корелятивного аналізу, які дозволили продемонструвати наявність прямої кореляції між вмістом ендотеліну-1 та змішаних кріоглобулінів у сироватці крові ( $r=+0,39$ ,  $p<0,05$ ).

Поступове підвищення вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові хворих на ХГС при появі та прогресуванні біохімічних й клінічних ознак змішаної кріоглобулінемії поєднувалося зі зниженням вмісту в сироватці крові стабільних метаболітів NO у хворих із наявністю клінічних проявів HCV-асоційованого кріоглобулінемічного синдрому. Вміст нітритів у пацієнтів III та IV груп виявився вірогідно нижчим, порівняно як зі здоровими людьми, так й із хворими I групи, які не мали клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії. Найнижчим виявився вміст нітритів у сироватці крові пацієнтів із клінічними ознаками HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту, який був нижчим відповідного показника хворих II групи, що мали лише біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії за відсутності її клінічних проявів (табл. 1).

Розвиток і поглиблення ендотеліальної дисфункції у хворих на ХГС при появі та прогресуванні ознак змішаної кріоглобулінемії поєднувалися зі зниженням вмісту в сироватці крові основного субстрату для синтезу NO, а саме L-аргініну. Аналіз вмісту L-аргініну в сироватці крові хворих на ХГС показав вірогідне зниження його рівня, порівняно зі здоровими людьми, у пацієнтів із наявністю ознак змішаної кріоглобулінемії (хворі II-IV груп). Крім того, у хворих із наявністю клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому (III та IV групи) вміст L-аргініну в сироватці крові виявився нижчим аналогічного у хворих I групи, які не мали клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії. Слід зазначити, що у хворих на ХГС за відсутності клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії (I група) вміст L-аргініну в сироватці крові статистично не відрізнявся від показника здорових осіб (табл. 2).

Кореляція між вмістом змішаних кріоглобулінів у сироватці крові та показниками функції ендотелію, а саме реактивною гіперемією пле-

Таблиця 2.

**Вміст L-аргініну в сироватці крові хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії, Me (Q<sub>25</sub> - Q<sub>75</sub>)**

Показник	Здорові люди (n=30)	Хворі на ХГС (n=214)			
		I група (n=51)	II група (n=67)	III група (n=68)	IV група (n=28)
L-аргінін, мкмоль/л	255,1 (156,6 - 303,0)	208,5 (138,6 - 281,9)	133,3 (116,2 - 217,2)*	131,3 (90,9 - 191,9)**	132,3 (92,7 - 151,5)**

Примітки:

\* - різниця вірогідна порівняно зі здоровими людьми ( $p=0,001-0,004$ );

\*\* - порівняно з хворими на ХГС I групи ( $p=0,01-0,03$ ).

чової артерії ( $r=-0,52$ ,  $p<0,01$ ), вмістом ендотеліну-1 ( $r=+0,39$ ,  $p<0,05$ ) й нітритів ( $r=-0,38$ ,  $p<0,05$ ) підтверджує роль ендотеліальної дисфункції в розвитку та прогресуванні ознак НСВ-індукованої змішаної кріоглобулінемії. Наявність зворотної кореляції між вмістом у сироватці крові змішаних кріоглобулінів і L-аргініну ( $r=-0,44$ ,  $p<0,01$ ) підтверджує роль дефіциту субстрату для синтезу NO в розвитку ендотеліальної дисфункції та прогресуванні змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС.

Для оцінки прогностичної значущості окремих параметрів функції ендотелію у ризику маніфестації клінічних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту було застосовано статистичний аналіз Каплана-Майєра. Для здійснення цього аналізу проводилось динамічне спостереження за 57 хворими на ХГС. Строк спостереження коливався від 3 до 75 тижнів, у середньому склав 31,4 тижні.

Статистично вірогідними виявилися результати щодо оцінки прогностичної значущості результатів дослідження вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові хворих на ХГС ( $\text{long-rank} = 0,007$ ) у термінах появи клінічних проявів НСВ-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту. Розподіл пацієнтів у групі з підвищеним вмістом ендотеліну-1 у сироватці крові виявився таким: 24 (64,9%) – нецензурані та 13 (35,1 %) – цензурані, а розподіл у групі пацієнтів із нормальним вмістом ендотеліну-1 у сироватці крові

був представлений так: нецензурані – 5 (25,0 %) та 15 (75,0 %) – цензурані. Тобто, у хворих на ХГС за умов наявності ендотеліальної дисфункції, що підтверджена підвищеним вмістом ендотеліну-1 у сироватці крові, розвиток клінічних ознак геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту збільшувався на 39,9 % (рис. 4).

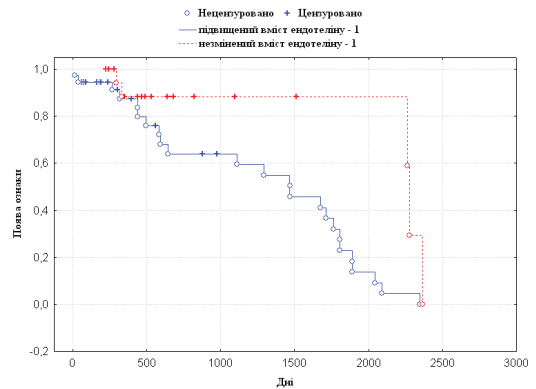


Рисунок 4. Криві Каплана-Майєра появи клінічних ознак геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на ХГС залежно від результатів дослідження вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові ( $\text{long-rank} = 0,007$ ).

Відомо, що ендотелій бере участь практично у всіх процесах, що визначаються як гомеостаз, гемостаз й запалення. Крім цього, ендотелій – це перша мішень, що найбільш рано реагує на багато ланок патогенезу різних захворювань [5]. При цьому патологічні зміни судин можуть мати безсимптомний перебіг протягом ряду років, а гемодинамічні зміни на доклінічному етапі виникають, насамперед, на рівні мікроциркуляції [17]. Виявлені в нашому дослідженні дані щодо біохімічних та інструментальних ознак ендотеліальної дисфунк-



ції, які виникають раніше за клінічні прояви кріоглобулінемії у хворих на ХГС, свідчать про період безсимптомного перебігу патологічних змін судинної стінки, що призводить до не своєчасної діагностики та лікування. Отримані результати, на нашу думку, свідчать про необхідність визначення функції ендотелію для прогнозування перебігу ХГС та подальшої розробки індивідуального підходу до патогенетичного лікування. Виявлену в нашому дослідженні закономірність підтверджують й результати досліджень інших патологічних станів. Так, підвищення рівня ендотеліну-1 у пацієнтів з цукровим діабетом реєструється ще за відсутності клінічних проявів судинної патології, а при прогресуванні діабетичної нефропатії ендотеліальна дисфункція поглиблюється [18].

### Висновки.

1. Біохімічні та ультразвукові ознаки ендотеліальної дисфункції з'являються у хворих на хронічний гепатит С за умов наявності змішаної кріоглобулінемії.

2. Прогресування клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії поєднується з розвитком і поглибленням як дисфункції ендотелію, так й зі зниженням вмісту в сироватці крові L-аргініну.

3. Інформативним у прогнозуванні ризику появи клінічних ознак геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на хронічний гепатит С є визначення кількісного вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові, підвищений рівень якого збільшує ймовірність розвитку геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту на 39,9 %.

### Література

1. Игнатова Т.М. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / Т.М. Игнатова. З.Г. Апросина, В.В. Серов // РМЖ. – 2001. – № 2. – С. 13-18.
2. Sene D. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review / D. Sene, N. Lima // *Metabolic Brain Disease*. – 2004. – Vol. 19. – P. 357-381.
3. Ferri C. HCV-related cryoglobulinemia vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies / C. Ferri, D. Giuggioli, M. Cassato // *Clin. Exp. Rheumatol*. – 2003. – Vol. 21. – P. 78-84
4. Мальков П.Г. Внепеченочные осложнения хронического вирусного гепатита С / П.Г. Мальков, Н.В. Данилова, Л.В. Москвина // *Успехи современного естествознания*. – 2008. – № 11. – С. 36-42.
5. Авраменко Н.Ф. Эндотелиальная дисфункция – только кардиологическая проблема? / Н.Ф. Авраменко, В.В. Сыволап, З.Е. Григорьева // *Запорожский медицинский журнал*. – 2010. – № 2. – С. 52-60.
6. Титов В.Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации, функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе / В.Н. Титов // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2009. – № 2. – С. 3-16.
7. Komai H. Impaired flow-mediated endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation of the brachial artery in patients with atherosclerosis peripheral vascular disease / H. Komai, Y. Higami, H. Tanaka // *Angiology*. – 2008. – Vol. 59. – P. 52-56.
8. Mayo M.J. Extra hepatic manifestation of hepatitis C infection / M.J. Mayo // *Am. J. Sci*. – 2002. – Vol. 325. – P. 135-148.

9. Weng W-K. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis / W-K. Weng, S. Levy // *Leukemia Lymphoma*. – 2003. – Vol. 44. – P. 1113-1112.
10. Виноградов Н.А. Синтез оксида азота и эндокринная система при вирусных гепатитах различной этиологии / Н.А. Виноградов // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2004. - № 1. – С. 74.
11. Щекотова А.П. Диагностическая эффективность лабораторных тестов определения функционального состояния эндотелия у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / А.П. Щекотова, В.В. Щекотов, И.А. Булатова // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2009. - № 10. – С. 24-26.
12. Константинова Н. А. Оценка криоглобулинов в сыворотке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов / Н. А. Константинова, А. Ю. Кирсанов // *Лабор. дело*. – 1989. - №11. – С. 62-65.
13. Горбунов Н. В. Активация образования окиси азота, опосредованная метаболитами глутаматными рецепторами в первичных культурах клеток – зёрен мозжечка / Н. В. Горбунов // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. – 1995. – № 7. – С. 40–48.
14. Шведт Г. Спектрофотометрические методы в неорганическом анализе : пер. с англ. / Г. Шведт. – М. : Мир, 1984. – 252 с.
15. Groner J. Pediatric precursor of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents / J. Groner, J. Joshi, J. Batter // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 118. – P. 1683-1691.
16. Лелюк В.Г. Ультразвуковая ангиология / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк // *РЕАЛЬНОЕ ВРЕМЯ* / Изд. 2-е доп. и перераб. - Москва, 2003. – 324 с.
17. Munzel T. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction / T. Munzel, C. Sinning, F. Posl // *Annals of medicine*. – 2008. – Vol. 40. – P. 180-183.
18. Пхакадзе О.Г. Вміст оксиду азоту і ендотеліну-1 у плазмі крові хворих на цукровий діабет 1 типу з різними стадіями діабетичної нефропатії / О.Г. Пхакадзе // *Ендокринологія*. – 2008. – Т. 13, № 2. – С. 220-226.