

Оксид азота крови и мочи у больных хроническим гломерулонефритом с синдромом артериальной гипертензии, различной активностью и выраженностью тубулоинтерстициального компонента

Е.А. Мовчан¹, Н.В. Вольвич², Л.Б. Ким², Н.Л. Тов¹

¹ Новосибирская государственная медицинская академия;

² ГУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, г. Новосибирск

Content of blood and urinary NO in CGN patients with different degree of arterial hypertension, inflammatory process and tubulointerstitial component

E.A. Movchan, N.V. Volvich, L.B. Kim, N.L. Tov

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, артериальная гипертензия, тубулоинтерстициальный компонент, оксид азота крови и мочи.

Целью исследования явилось изучение содержания оксида азота (NO) в крови и моче пациентов с хроническим гломерулонефритом (ХГН) с синдромом АГ при различной активности нефритического процесса и выраженности тубулоинтерстициального компонента (ТИК). Обследовано 25 больных (18 мужчин и 7 женщин), средний возраст $39,2 \pm 2,04$ года. У всех пациентов диагностирован мезангиопролиферативный ГН, у 20 – с присоединением ТИК. Содержание NO в крови и моче больных и 20 здоровых доноров определялось по методу П.А. Голикова с соавт. (2000). У больных ХГН с синдромом АГ наблюдалась общая тенденция к повышению содержания NO в крови и моче. Дифференцированная оценка синтеза NO при ХГН выявила максимальное содержание его в крови пациентов с неактивными формами заболевания, особенно при присоединении ТИК ($22,5 \pm 1,9$ и $31,3 \pm 2,5$ мкмоль/л соответственно). Активизация ХГН сопровождалась умеренным приростом уровня NO крови, в том числе и у больных с ТИК ($16,5 \pm 1,9$ и $15,9 \pm 2,1$ мкмоль/л). В то же время экскреция NO с мочой в неактивную фазу болезни усиливалась сопоставимо с выделением NO при активном нефритическом процессе ($10,2 \pm 1,9$ и $13,1 \pm 1,9$ мкмоль/л, $p > 0,05$) и отличалась наибольшей интенсивностью у больных активным ХГН с ТИК ($15,3 \pm 2,8$ мкмоль/л). Прогрессирующее течение ХГН сопровождается нарушениями синтеза NO, отражающими воспалительные реакции и развитие фиброза в почечной ткани. Для активных форм ХГН с синдромом АГ закономерно нарастание экскреции NO с мочой, что максимально выражено при развитии ТИК. В случаях неактивного течения ХГН типичным следует считать увеличение концентрации NO в крови, при этом наибольшим содержанием NO в циркуляции отличается ХГН с присоединением ТИК. ТИК выступает как наиболее значимый фактор, определяющий баланс NO в крови и моче больных ХГН.

The aim of the study was determining the nitric oxide (NO) concentration in blood plasma and urine in patients with chronic glomerulonephritis (CGN) and arterial hypertension (AH) at different stages of inflammatory process and different severity of tubulointerstitial component (TIC). Twenty five patients (18 males and 7 females, average age $39,2 \pm 2,04$ years) were surveyed. The mesangioproliferative GN was diagnosed in all patients, TIC was found in 20 patients. In all patients and 20 healthy donors plasma and urine NO concentration was determined by the method of Golikov et al. (2000). In CGN patients with AH syndrome NO increased. The highest blood NO level was found in patients with inactive form of disease, especially those with TIC ($22,5 \pm 1,9$ and $31,3 \pm 2,5$ $\mu\text{M/l}$, respectively). Activation of CGN was accompanied by a moderate increase of NO level ($16,5 \pm 1,9$ and $15,9 \pm 2,1$ $\mu\text{M/l}$). Excretion of NO with urea in inactive stage of disease was increased compared to its acute stage ($10,2 \pm 1,9$ and $13,1 \pm 1,9$ $\mu\text{M/l}$, respectively). In CGN patients with TIC it was even higher ($15,3 \pm 2,8$ $\mu\text{M/l}$). High blood level of NO is characteristic for inactive phase of CGN. TIC is a significant factor determining the NO balance between blood and urea in CGN patients.

*Адрес для переписки: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52. Новосибирская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней лечебного факультета
Телефон: 46-03-87 (р). Мовчан Елена Анатольевна*

Таблица 1

Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика больных мезангиопролиферативным ГН с синдромом АГ (M ± m)

Показатель	Здоровые доноры (n = 20)	Больные активным ХГН (n = 15)	Больные неактивным ХГН (n = 10)	p1-2	p1-3	p2-3
	1	2	3			
АД, мм рт. ст.						
систолическое	118,0 ± 1,2	149,5 ± 2,7	149,7 ± 3,7	<0,001	<0,001	<0,1
диастолическое	75,0 ± 1,1	98,9 ± 1,7	99,3 ± 1,5	<0,001	<0,001	<0,2
Креатинин крови, мкмоль/л	85,6 ± 5,4	184,1 ± 20,7	172,6 ± 27,6	<0,001	<0,001	<0,2
Экскреция белка с мочой, г/сут	0,06 ± 0,008	2,08 ± 0,28	0,29 ± 0,08	<0,001	<0,01	<0,001
ТИК ⁻ – число больных	–	1	4	–	–	–
ТИК ⁺ – число больных	–	14	6	–	–	–

Оксид, или окись, азота (NO) – один из важнейших биологических медиаторов, участвующий во множестве физиологических и патофизиологических процессов, вторичный мессенджер в большинстве клеток организма, реализующий вазодилатацию, нейротрансмиссию, снижение агрегации тромбоцитов, реакции иммунной системы, тонус гладких мышц и т. д. [5, 11].

Образование NO из L-аргинина в присутствии кислорода катализируется тремя основными изоформами фермента NO-синтетазы (NOS): двумя конститутивными (нейрональной – nNOS (NOS 1) и эндотелиальной – eNOS (NOS 3)) и одной индуцибельной – iNOS (NOS 2). Конститутивные NOS являются кальций-зависимыми, поэтому любое изменение внутриклеточной концентрации кальция стимулирует образование NO. В экспериментах показано, что в почках представлены все формы NOS, а влияние образующегося с их участием NO на почечные структуры неоднозначно и находится в тесном взаимодействии с цитокинами и биологически активными соединениями [9, 13].

Накопленные данные дают основание полагать, что NO, синтезированный в почках, играет существенную роль в патогенезе ГН, принимая участие как в воспалительном ответе, так и в процессах нефросклероза. Так, NO, образуемый с участием iNOS, играет важную роль в подавлении активности бактериальных и опухолевых клеток, нарушении процессов перекисного окисления липидов и в развитии патологических процессов в почке [3, 4, 10, 14, 15]. В зависимости от источника образования повышенная продукция NO может реализовываться в эффектах цитотоксичности и гиперперфузии, а дефицит этого эндотелий-релаксирующего фактора способствует тромбообразованию, эндотелиальной гиперплазии, задержке натрия и жидкости, т. е. артериальной гипертензии (АГ). Литературные данные о содержании NO в крови и моче больных ГН немногочисленны и порой противоречивы, а связь между присоединением тубулоинтерстициального компонента (ТИК) и продукцией NO практически не изучена [1, 4].

Целью работы являлось изучение содержания NO в плазме и моче пациентов с хроническим гломеруло-нефритом (ХГН) с синдромом АГ при различной активности нефритического процесса и выраженности ТИК.

Материал и методы

Обследовано 25 больных (18 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 19 до 53 лет (средний возраст составил $39,2 \pm 2,04$ года). У всех пациентов морфологически верифицирован диагноз мезангиопролиферативного ГН, у 20 больных с присоединением ТИК. В 15 случаях

по общепринятым критериям (Тареева И.Е. с соавт., 2000) диагностировано активное течение ХГН, в 10 наблюдениях совокупность клинико-морфологических и лабораторных данных позволяла говорить о неактивном периоде болезни (табл. 1). Уровни систолического и диастолического АД, величина креатининемии по группам обследованных были сопоставимы. Существенным отличием явился уровень суточной экскреции белка с мочой: у больных активным ХГН он на порядок превышал аналогичный показатель у больных неактивным ХГН. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц аналогичного возраста. Уровень продукции NO оценивали по содержанию стабильного метаболита нитрита одновременно в сыворотке крови и моче пациентов по методу П.А. Голикова и соавт. [2]. После инкубации пробы с реактивом Грисса оставляли при комнатной температуре в течение 1 часа для получения окраски, измеряли интенсивность поглощения света при длине волны 540 нм на спектрофотометре «Спекол» («Carl Zeiss», Германия). Калибровочную кривую (в диапазоне от 1 до 50 мкмоль/л) строили с нитритом натрия (NaNO₂). Математическая обработка полученных результатов проводилась с расчетом критерия Стьюдента (t) и коэффициента корреляции (r).

Результаты

Данные, приведенные в табл. 2, показывают, что содержание NO в моче больных как активным, так и неактивным ХГН существенно и достоверно превышало норму (в среднем в 2,5–3 раза). Не обнаружено статистически значимых различий в экскреции NO с мочой между группами обследованных с различной активностью иммуновоспалительного процесса в почках. При одновременном исследовании NO в крови больных также выявлено увеличение показателя в целом по группе больных ХГН. Однако активное течение ХГН характеризовалось умеренным приростом содержания NO в крови, тогда как при неактивном ХГН наблюдалось двукратное повышение этого показателя. Этот факт

Таблица 2
NO в крови и моче больных ХГН с синдромом АГ в зависимости от клиничко-морфологической активности заболевания (M ± m)

Показатель	Здоровые доноры (n = 20)	Больные активным ХГН (n = 15)	Больные не активным ХГН (n = 10)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	1	2	3			
NO крови, мкмоль/л	11,8 ± 0,9	16,5 ± 1,9	22,5 ± 1,8	<0,02	<0,001	<0,001
NO мочи, мкмоль/л	4,7 ± 0,4	13,1 ± 1,8	10,2 ± 1,8	<0,001	<0,002	<0,1

Таблица 3
Содержание NO в крови и моче больных ХГН с синдромом АГ в зависимости от выраженности ТИК (M ± m)

Показатель	Здоровые доноры (n = 20)	Больные ХГН без ТИК (n = 5)	Больные ХГН с ТИК (n = 20)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃	
	1	2	3				
NO крови, мкмоль/л	11,8 ± 0,9	17,8 ± 2,5	16,03 ± 2,1	<0,001	<0,05	<0,2	
NO мочи, мкмоль/л	4,7 ± 0,4	6,8 ± 2,2	13,2 ± 2,2	<0,1	<0,001	<0,02	
АД, мм рт. ст.	систолическое	118,0 ± 1,2	144,5 ± 2,3	151,2 ± 2,5	<0,001	<0,001	<0,05
	диастолическое	75,0 ± 1,2	96,2 ± 1,2	99,2 ± 0,8	<0,001	<0,001	<0,05
Креатинин крови, мкмоль/л	85,6 ± 5,4	79,5 ± 6,6	189,3 ± 18,2	<0,2	<0,001	<0,001	
Экскреция белка с мочой, г/сут	0,03 ± 0,008	0,35 ± 0,18	1,68 ± 0,28	<0,05	<0,001	<0,001	

Таблица 4
Содержание NO в крови и моче больных ХГН с синдромом АГ и ТИК активного и неактивного течения (M ± m)

Показатель	Здоровые доноры (n = 20)	Больные ХГН с ТИК активного течения (n = 14)	Больные ХГН с ТИК неактивного течения (n = 6)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃	
	1	2	3				
NO крови, мкмоль/л	11,8 ± 0,9	15,9 ± 2,05	31,3 ± 2,5	<0,05	<0,001	<0,001	
NO мочи, мкмоль/л	4,7 ± 0,4	15,3 ± 2,8	7,05 ± 0,85	<0,002	<0,05	<0,01	
АД, мм рт. ст.	систолическое	118,0 ± 1,2	154,0 ± 4,55	140,6 ± 3,8	<0,001	<0,002	<0,01
	диастолическое	75,0 ± 1,1	100,0 ± 2,8	98,9 ± 1,8	<0,001	<0,001	<0,2
Креатинин крови, мкмоль/л	85,6 ± 5,4	197,2 ± 21,9	149,8 ± 29,1	<0,001	<0,05	<0,2	
Экскреция белка с мочой, г/сут	0,03 ± 0,008	2,0 ± 0,41	0,46 ± 0,06	<0,001	<0,001	<0,001	

достоверно отличал группу больных неактивным ХГН от здоровых доноров и пациентов с активным течением болезни.

Была изучена зависимость между содержанием NO в крови и моче больных ХГН и выраженностью тубулоинтерстициального склероза (табл. 3). Оказалось, что по мере нарастания АГ и азотемии у больных ХГН с ТИК увеличивается и экскреция NO с мочой. Повышение концентрации NO в сыворотке крови также имеет место, но оно сопоставимо с увеличением данного показателя в группе ХГН без ТИК, в которой содержание NO в моче не отличалось от нормы.

Поскольку выраженность протеинурии в группе

больных ХГН с ТИК была выше, чем у пациентов с ХГН без ТИК (1,68 ± 0,28 против 0,35 ± 0,18 г/сут, p < 0,001), было целесообразно проанализировать параметры NO на стадии активности и в ремиссию заболевания (табл. 4).

Как и следовало ожидать, группа больных с активным ХГН и ТИК характеризовалась более значимой АГ, креатининемией и протеинурией. При этом в данной группе обследованных содержание NO в моче значимо превышало норму, в среднем в 3–4 раза, и было наибольшим среди всех изученных категорий больных. Обнаруживалась также тесная корреляция среднего показателя NO мочи с креатининемией (r = 0,47), менее сильная – с систолической АГ и суточной протеинурией (r = 0,35).

Концентрация NO в крови больных активным ХГН с ТИК была выше, чем у здоровых, но в 2 раза ниже по сравнению с аналогичной группой неактивного течения болезни (p < 0,001). Кроме того, больные неактивным ХГН с ТИК характеризовались умеренным увеличением уровня NO в моче, что также достоверно отличало их от пациентов в активной стадии ХГН с ТИК.

Обсуждение

Суммируя полученные данные, следует подчеркнуть, что ХГН с синдромом АГ характеризуется общей тенденцией к повышению содержания NO в крови и моче больных, что совпадает с данными других исследователей и отражает общие тенденции в экспрессии NO-синтазы при патологии почек [4, 6]. В отличие от предшествующих авторов мы провели дифференцированную

оценку синтеза NO при ХГН с синдромом АГ и выявили максимальное содержание его в крови пациентов с неактивными формами заболевания, особенно при присоединении ТИК (22,5 ± 1,9 и 31,3 ± 2,5 мкмоль/л соответственно). Активизация ХГН сопровождалась умеренным приростом уровня NO крови, в том числе и у больных с ТИК (16,5 ± 1,9 и 15,9 ± 2,1 мкмоль/л). В то же время экскреция NO с мочой в неактивную фазу болезни усиливалась сопоставимо с активным ХГН (10,2 ± 1,9 и 13,1 ± 1,9 мкмоль/л, p > 0,05), но отличалась наибольшей интенсивностью у больных активным ХГН с ТИК (15,3 ± 2,8 мкмоль/л, p < 0,01). Данные литературы позволяют предполагать, что наибольшее выделение

NO с мочой при наиболее тяжелом варианте ХГН обеспечивается преобладанием синтетической функции iNOS в макрофагах и поврежденных почечных структурах [5, 9, 14]. S. Duan с соавт. [7] отметили обратные соотношения между протеинурией и NO мочи при мезангиопролиферативном ГН с нефротическим синдромом. У наших пациентов с ХГН с АГ и ТИК наблюдалась прямая зависимость между суточной экскрецией белка и содержанием NO в моче. Прирост концентрации NO в крови больных неактивным ХГН, особенно при присоединении ТИК, может объясняться компенсаторным усилением экспрессии конститутивных NOS, в первую очередь eNOS, в ответ на вазоконстрикцию и гиперфильтрацию в поврежденных клубочках, нарушение тубулярного транспорта и интерстициального кровотока [3, 6, 10, 14, 15]. Усиленный эндотелиальный синтез NO частично сдерживает повышение АД у этой категории пациентов, однако полностью АГ не устраняется даже при 2–3-кратном нарастании содержания NO в кровотоке. Объяснение этого феномена заключается, видимо, в неадекватности первичного, избыточного сигнала для циклического гуанозинмонофосфата, ионных каналов и супероксида, что приводит к инверсии ответа на вазодилататоры и образованию высокотоксичного пероксинитрита – медиатора окислительного повреждения белков (включая ДНК), липидов клеточных мембран и стимулятора агрегации тромбоцитов [3, 14, 16]. Кроме того, имеются данные, что пероксинитрит способен инактивировать тканевые ингибиторы металлопротеазы-1, α_1 -протеиназу, создавая тем самым благоприятные условия для фиброгенеза [9, 12]. В свою очередь тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов регулируют NO-индуцированные изменения гломерул, что в совокупности определяет интенсивность воспаления и его исход [1, 4].

Заключение

Таким образом, как показали наши исследования, прогрессирующее течение ХГН сопряжено с закономерными изменениями образования NO, отражающими, очевидно, его участие как в воспалительных реакциях, так и в развитии фиброза почечной ткани. Для активных форм ХГН с синдромом АГ характерно нарастание экскреции NO с мочой, что максимально выражено при развитии ТИК. В случаях неактивного

течения ХГН типичным следует считать увеличение концентрации NO в крови, при этом наибольшим содержанием NO в циркуляции отличается ХГН с синдромом АГ и присоединением ТИК. Полученные данные свидетельствуют, что выраженность ТИК выступает как один из наиболее значимых факторов, определяющих экспрессию различных типов NO-синтетаз и баланс NO в крови и моче больных ХГН.

Литература

1. Агапов Е.Г., Лучанинова В.Н. Влияние оксида азота на функционирование гломерулярного мезангиума и его значение в патогенезе гломерулонефрита. *Нефрология* 2002; 1: 23–28.
2. Голиков П.А., Пахомова Г.В., Утеуев Н.С. и соавт. Динамика содержания конечного продукта оксида азота в различных биологических жидкостях. *Вест. интенсивной тер.* 2000; 4: 31–32.
3. Ивашкин В.Т., Дранкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. М.: Гэотар-мед, 2001: 1–88.
4. Марков Х.М. Окись азота в физиологии и патологии почек. *Вест. Рос. АМН* 1996; 7: 73–78.
5. Bachmann S, Mundel P. Nitric oxide in the kidney: synthesis, localization and function. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 112–129.
6. Cattell V. Nitric oxide and glomerulonephritis. *Semin Nephrol* 1999; 19: 277–287.
7. Duan S, Liu F, Luo J, Peng Y. Assessment of urinary endothelin-1 and nitric oxide levels and their relationship with clinical and pathologic types in primary glomerulonephritis. *Yonsei Med J* 1999; 40: 425–429.
8. Frear ER, Zhang L, Blake D.R. et al. Inactivation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 by peroxynitrite. *FEBS Lett* 1996; 381: 21–24.
9. Heeringa P, van Goor H, Moshage H. et al. Expression of iNOS, eNOS, and peroxynitrite-modified proteins in experimental antimyeloperoxidase associated crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998; 53: 382–393.
10. Heeringa P, van Goor H, Itob-Lindstorm Y. et al. Lack of endothelial nitric oxide synthase aggravates murine accelerated antglomerular basement membrane glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2000; 156: 879–888.
11. Moreno T.T., Priji WA. Inactivation of α_1 -proteinase inhibitor by peroxynitrite. *Chem Res Toxicol* 1992; 5: 425–431.
12. Nakaki T. Physiological and clinical significance of NO (nitric oxide). *Keio J Med* 1994; 43: 15–26.
13. Pfeilschiffer J, Kunz D, Mubi H. et al. Nitric oxide: an inflammatory mediator of glomerular mesangial cells. *Nephron* 1993; 64: 518–528.
14. Rupprecht G, Scholz K, Beck K. et al. Cross talk between group IIa-phospholipase A2 and inducible NO-synthase in rat renal mesangial cells. *Brit J Pharmacol* 1999; 127: 51–56.
15. Sigmon D.H., Beierwaltes W.H. Degree of renal artery stenosis alters nitric oxide regulation of renal hemodynamics. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1369–1377.
16. Stoos BA, Carretero OA, Garvin J.L. Endothelial-derived nitric oxide sodium transport by affecting apical membrane channels in cultured collecting duct cells. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1855–1860.

Пояснение

В работе нами использован метод непрямо́й оценки продукции NO по стабильному продукту – нитриту с реактивом Грисса [Голиков П.П. и соавт., 2000]. Несмотря на то что NO относится к достаточно долгоживущим радикалам (в сердечной мышце 0,1 с [Morin et al., 1994]; в почечной ткани 6,5 с [Kikuchi et al., 1993]), прямое измерение оксида азота в клинических исследованиях

не представляется возможным. Являясь нестабильным соединением, NO в присутствии кислорода быстро превращается в ион нитрита (NO_2^-), который в присутствии гемового Fe^{2+} и других металлов переменной валентности превращается в ион нитрата (NO_3^-). Суммарная оценка нитритов и нитратов является общепринятым методом оценки синтеза NO в биологических жидкостях [Moshage et al., 1995]. Для восстановления нитратов

до нитритов используются кадмиевая колонка [Green et al., 1982], набор реактивов «Nitralyzer™» (США) [Лямина Н.П. и соавт., 2001, 2004].

Согласно методике П.П. Голикова с соавт. (2000), биологический материал после центрифугирования подвергали глубокой заморозке (-18°C). Перед исследованием проводили депротеинизацию путем добавления по 0,8 мл 0,5 N NaOH и 10% ZnSO_4 к 0,4 мл пробы, центрифугировали. После инкубации пробы с реактивом Грисса при комнатной температуре в течение 1 часа измеряли абсорбцию раствора при длине волны 540 нм на спектрофотометре «Спекол» («Carl Zeiss», Германия). Концентрацию нитрита в пробе определяли с помощью калибровочной кривой по стандарту. В качестве стандарта использовали нитрит натрия (ЧДА, NaNO_2), разведения которого (от 1 до 50 мкмоль/л) обрабатывали, как и пробы.

Использование методики П.П. Голикова с соавт. (2000) представлялось правомочным, поскольку сравнение результатов исследования NO у практически здоровых людей ($9,76$ мкмоль/л) и больных крупноочаговым инфарктом миокарда ($16,7$ мкмоль/л), полученных с помощью реактор-восстановителя нитратов с последующим определением нитритов в реакции Грисса [Драпкина О.М. и соавт., 2000] и наших данных (контроль – $11,7 \pm 0,9$ мкмоль/л и больные крупноочаговым инфарктом миокарда – $15,7 \pm 0,9$ мкмоль/л) [Ким Л.Б. и соавт., 2003], не выявило статистически значимого различия. Не отмечено достоверных различий результатов, полученных при восстановлении нитратов в нитриты на кадмиевой колонке [Коробейникова Э.Н., Кудревич Ю.В., 2001]. Показано, что метод эффективно используется для оценки генерации оксида азота лейкоцитами и тромбоцитами крови в норме и при бронхиальной астме [Палеев Н.Р. и соавт., 2003], при термической травме [Голиков и соавт., 2003].

Реактив Грисса (Griess reagent) – реагент для определения нитрита в биологических жидкостях. Состоит из 0,1% нафтилэтилендиамина хлорида в дистиллированной воде и 1% сульфаниламида в 5% H_3PO_4 (смешивать

1:1) (ISN Biochemical and reagents catalog 2003; 343).

Справочная литература

1. Голиков П.П., Пахомова Г.В., Утешев Н.С. и соавт. Динамика содержания конечного продукта оксида азота в различных биологических жидкостях. Вестн. интенсивной терапии 2000; 4: 31–33.
2. Голиков П.П., Смирнов С.В., Николаева Н.Ю. и соавт. Генерация оксида азота лейкоцитами и тромбоцитами периферической крови человека в норме и при термической травме. Физиология человека 2003; 29; 2: 113–117.
3. Драпкина О.М., Задорожная О.О., Ивашкин В.Т. и соавт. Особенности синтеза оксида азота у больных инфарктом миокарда. Клиническая медицина 2000; 3: 19–23.
4. Ким Л.Б., Лайвин А.Н., Березовская Г.А. и соавт. Влияние органических нитратов на активность реакции ПОЛ и скорость репаративного фиброза у больных инфарктом миокарда. Консилиум 2003; 2–3: 9–12.
5. Коробейникова Э.Н., Кудревич Ю.В. Оценка состояния нитроксидагической вазорелаксации по содержанию нитратов в сыворотке крови. Клин. лабораторная диагностика 2001; 10: 2–3.
6. Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Покидьшев Д.А. и соавт. Нарушение продукции оксида азота у мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией и немедикаментозный метод ее коррекции. Кардиология 2001; 9: 17–21.
7. Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Лямина С.В. и соавт. Метаболизм оксида азота и интенсивность свободнорадикального окисления у лиц молодого возраста с нормальным, оптимальным нормальным и высоким нормальным артериальным давлением. Росс. кардиологический журнал 2004; 6 (50): 22–27.
8. Палеев Н.Р., Стоцкая Т.В., Голиков П.П. и соавт. Генерация оксида азота лейкоцитами и тромбоцитами крови у больных бронхиальной астмой. Клиническая медицина 2003; 2: 28–31.
9. Green L.G., Wagner D.A., Glogowski J. et al. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids. Anal Biochem 1982; 126: 131–138.
10. Kikuchi K., Nagano T., Hayakawa H. et al. Real time measurement of nitric oxide produced *ex vivo* by luminol- H_2O_2 chemiluminescence method. J Biol Chem 1993; 268: 23 106–23 110.
11. Morin C., Fessi H., Devissaguet J.P. et al. Factors influencing macrophage activation by muramyl peptides: inhibition of NO synthase activity by high levels of NO. Biochim biophys acta 1994; 1224: 427–432.
12. Mosbaga H., Kok B., Huzenga R. et al. Nitrite and nitrate determination in plasma: A critical evaluation. Clin Chem 1995; 41: 892–896.