

Сосудистая дисфункция в патогенезе изменений костного ремоделирования при хроническом гломерулонефрите у детей

Н.Н. Картамышева, А.Н. Сикачев, Т.В. Сергеева, А.Г. Кучеренко,
И.Е. Смирнов, А.Н. Цыгин, Е.Н. Цыгина, О.В. Чумакова
ГУ НЦЗД РАМН, г. Москва

Vascular dysfunction in pathogenesis of osteopenia in children with chronic glomerulonephritis

N.N. Kartamysheva, A.N. Sikatev, T.V. Sergeeva, A.G. Kucherenko,
I.E. Smirnov, A.N. Tsygin, E.N. Tsygina, O.V. Chumakova

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, костное ремоделирование, артериальная гипертензия, сосудистая дисфункция, молекула сосудистой клеточной адгезии-1, С-телопептид, остеокальцин.

С целью исследования участия сосудистой дисфункции в патогенезе изменений костного ремоделирования при хроническом гломерулонефрите обследованы 34 ребенка со снижением костной массы: 9 детей с нефротическим синдромом, 9 больных с нефротическим синдромом в сочетании с артериальной гипертензией, 11 пациентов с первично интерстициальными заболеваниями, 5 детей со снижением костной массы, не имевших хронических заболеваний. Контрольная группа была представлена 6 практически здоровыми детьми. У всех детей определялись уровни маркера костеобразования остеокальцина в сыворотке крови, маркера костной резорбции С-телопептида, маркера сосудистой дисфункции молекулы сосудистой клеточной адгезии-1 методом твердофазного энзим-связанного иммуносорбентного анализа. Содержание молекулы сосудистой клеточной адгезии-1 и С-телопептида оценивалось по соотношению в моче их уровней и уровня креатинина. Обнаружено значительное повышение уровня молекулы сосудистой клеточной адгезии-1 и снижение уровней маркеров костного ремоделирования у детей с хроническим гломерулонефритом, главным образом при сочетании нефротического синдрома с артериальной гипертензией. Установлено участие сосудистой дисфункции в подавлении костного метаболизма у детей с хроническим гломерулонефритом.

In order to investigate the role of vascular dysfunction in pathogenesis of osteopenia in children with chronic glomerulonephritis we examined 6 healthy children without osteopenia and 34 children with osteopenia: 9 patients with nephrotic syndrome and arterial hypertension, 9 patients with nephrotic syndrome without arterial hypertension, 11 patients with chronic interstitial kidney diseases (5 – with arterial hypertension, 6 – without it), 5 children without chronic diseases. In all of them the blood level of marker of bone formation *osteocalcin*, urinary levels of marker of bone resorption *C-telopeptide* and marker of vascular dysfunction *molecule of cellular vascular adhesion-1 (VCAM-1)* were measured by immunoenzyme assay. We found significant increase of a level VCAM-1 and significant decrease in level of markers of bone remodeling in children with chronic glomerulonephritis, especially in those with nephrotic syndrome with arterial hypertension. We found that vascular dysfunction suppresses bone metabolism in children with chronic glomerulonephritis, especially in those with arterial hypertension.

Течение хронических гломерулярных заболеваний и их патогенетическая терапия неизбежно сопряжены с развитием множества осложнений, среди которых существенное значение принадлежит изменениям костного ремоделирования.

Патогенетические особенности изменений костного ремоделирования при хронических гломерулярных заболеваниях, особенно в детском возрасте, вызывают большие споры. Наиболее изучены нарушения фосфорно-кальциевого обмена в условиях терапии глюкокортикоидами [2]. Согласно современным представлениям существенная роль в снижении костной

массы принадлежит артериальной гипертензии, которая является как частым симптомом основного заболевания, так и осложнением патогенетической терапии гломерулопатий.

Наблюдения у животных, клинические и эпидемиологические исследования подтверждают, что высокое кровяное давление связано с нарушением кальциевого метаболизма, ведущим к увеличению потери кальция, вторичной активации паратиреоидных желез, увеличенному выведению кальция из кости и повышенному риску камней мочевыводящих путей. Указанная группа нарушений может иметь место благодаря первичному

*Адрес для переписки: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. ГУ НЦЗД РАМН
Телефон: 134-04-49. Картамышева Наталья Николаевна*

ренальному тубулярному дефекту (гипотеза «ренальная канальцевая утечка») или эффекту центральной объемной экспансии при гипертензии (центральная кровяная объемная гипотеза). Высокий прием соли увеличивает эти нарушения и их следствия [7].

Известны предположения о том, что в патогенезе остеопороза немалую роль играет васкулярная дисфункция, присутствующая у больных с артериальной гипертензией [6]. Дисфункция эндотелия сопровождается снижением активности ряда факторов, среди которых особое место принадлежит простагландинам [5]. Установлено, что простагландины являются локальными медиаторами костного метаболизма, они оказывают влияние на костную резорбцию и костное формирование *in vivo*, а также на костные клетки *in vitro* и стимулируют как костную резорбцию, так и костное формирование, по-видимому активируя отдельные группы клеток [2, 8, 9].

Исходя из изложенного выше, цель нашего исследования – установить участие сосудистой дисфункции в патогенезе изменений костного ремоделирования у детей с хроническим гломерулонефритом.

Материал и методы

Обследованы 18 детей со снижением костной массы на фоне хронического гломерулонефрита: 9 пациентов с нефротическим синдромом и 9 больных с нефротическим синдромом в сочетании с артериальной гипертензией. Группу сравнения составили 11 больных со снижением костной массы с первично интерстициальными заболеваниями (поликистозом почек – 4 ребенка, хроническим интерстициальным нефритом обменного генеза – 3 ребенка, хроническим пиелонефритом – 4 ребенка). В этой группе пациентов 5 больных имели умеренно выраженную артериальную гипертензию. Все дети были обследованы в активную стадию заболевания и не имели существенных различий в иммуносупрессивной (дети с хроническим гломерулонефритом), диуретической, антигипертензивной и антирезорбтивной терапии. Отдельную группу составили 5 детей со снижением костной массы, не имевшие хронических заболеваний. Оценка костной массы проводилась при помощи двойной рентгеновской абсорбционной остеоденситометрии. Согласно современным представлениям показатели остеоденситометрии пересчитывались с учетом роста детей [4]. С целью достижения наибольшей достоверности при проведении исследования группы детей были сформированы с учетом отсутствия существенных различий в степени снижения костной массы (табл.).

Исследование уровней маркера костеобразования остеокальцина в сыворотке крови, уровней маркера костной резорбции С-телопептида, маркера сосудистой дисфункции молекулы сосудистой клеточной адгезии-1 (МСКА-1) в моче проведено методом твердофазного энзим-связанного иммуносорбентного анализа (ELISA) [1, 3]. Изучение уровней С-телопептида и МСКА-1 осуществлялось во второй утренней порции мочи в пересчете на креатинин, для удобства расчетов при исследовании МСКА-1 в моче показатели были разделены на 1000. Контрольная группа была представлена 6 практически здоровыми детьми.

Таблица
Показатели снижения костной массы в группах обследованных детей

Группы обследованных детей	Z-score L_2-L_4 после пересчета ВМД с учетом роста ребенка		
	min	max	$M \pm \sigma$
Дети с нефротическим синдромом без артериальной гипертензии	-2,22	-1,2	$-1,58 \pm 0,38$
Дети с нефротическим синдромом с артериальной гипертензией	-2,6	-1,33	$-1,76 \pm 0,39$
Дети с первично интерстициальными заболеваниями без артериальной гипертензии	-1,8	-1,1	$-1,5 \pm 0,3$
Дети с первично интерстициальными заболеваниями с артериальной гипертензией	-2,1	-1,2	$-1,5 \pm 0,35$
Дети со снижением костной массы, не имевшие хронических заболеваний	-2,78	-1,2	$-1,64 \pm 0,66$

Результаты

Изучение уровня молекулы сосудистой клеточной адгезии-1 в моче в пересчете на креатинин обнаружило, что у здоровых детей этот показатель составляет от 0,11 до 0,14 нг/ммоль креатинина, в среднем $0,13 \pm 0,016$ нг/ммоль креатинина.

Установлено, что у детей с хроническим гломерулонефритом и первично интерстициальными заболеваниями соотношение МСКА-1/креатинин в моче существенно превышает показатель контрольной группы.

Среди детей с хроническим гломерулонефритом увеличение соотношения МСКА-1/креатинин обнаружено у подавляющего числа больных (в 94,4% случаев), и лишь у одного ребенка (5,6% случаев) этот показатель соответствовал нормальным значениям. Следует отметить, что у указанного пациента имел место нефротический синдром без артериальной гипертензии.

Установлено, что у больных хроническим гломерулонефритом значения соотношения МСКА-1/креатинин составили от 0,14 до 2,54 нг/ммоль креатинина, в среднем $0,47 \pm 0,61$ нг/ммоль креатинина, $p < 0,000$ по сравнению с показателем в контрольной группе. Наиболее высокие значения выявлены у детей с прогностически неблагоприятным клиническим типом заболевания – в группе детей с нефротическим синдромом в сочетании с артериальной гипертензией: $0,21-2,54$ нг/ммоль креатинина, в среднем $0,76 \pm 0,77$ нг/ммоль креатинина, $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой и группой больных с нефротическим синдромом без артериальной гипертензии. У последних показатель был существенно ниже, чем в ранее описанной группе: $0,14-0,23$ нг/ммоль креатинина, в среднем $0,17 \pm 0,03$ нг/ммоль креатинина, но тем не менее значительно выше, чем в контрольной группе, $p < 0,002$ (рис. 1).

Указанная закономерность установлена и при изучении соотношения МСКА-1/креатинин в моче у детей с первично интерстициальными заболеваниями.

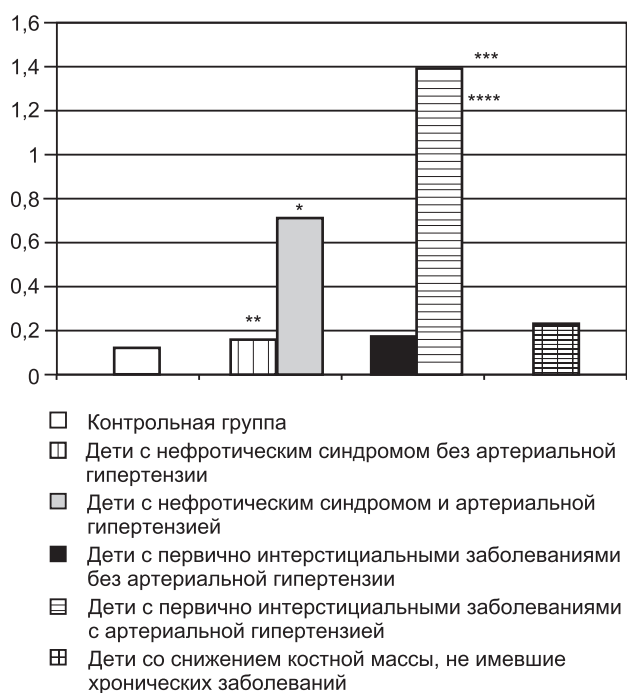


Рис. 1. Молекула сосудистой клеточной адгезии-1 в моче у детей (в пересчете на креатинин, нг/ммоль креатинина); * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой и группой детей с нефротическим синдромом без артериальной гипертензии, $p < 0,001$; ** – различия достоверны по сравнению с контрольной группой, $p < 0,002$; * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой, $p < 0,006$; **** – различия достоверны по сравнению с группой детей с первично интерстициальными заболеваниями без артериальной гипертензии, $p < 0,017$**

У детей этой группы в 81,8% случаев отмечено повышение соотношения МСКА-1/креатинин, в 9,1% случаев этот показатель соответствовал нормальным значениям, в таком же проценте случаев выявлено снижение изучаемого показателя. Следует отметить, что нормальные и низкие значения соотношения МСКА-1/креатинин были обнаружены у детей без артериальной гипертензии.

В целом в группе детей с первично интерстициальными заболеваниями отмеченный показатель составил $0,1-5,9$ нг/ммоль креатинина, в среднем $0,76 \pm 1,71$ нг/ммоль креатинина, что было существенно выше, чем у здоровых детей, $p < 0,01$. Однако и в этой группе наиболее высокие показатели выявлены у детей с артериальной гипертензией: $0,24-5,9$ нг/ммоль креатинина, в среднем $1,44 \pm 2,49$ нг/ммоль креатинина, $p < 0,006$ по сравнению с показателем в контрольной группе, $p < 0,017$ по сравнению с изучаемым показателем у детей с первично интерстициальными заболеваниями без артериальной гипертензии. У последних соотношение МСКА-1/креатинин в моче составило $0,1-0,25$ нг/ммоль креатинина (в среднем $0,19 \pm 0,06$ нг/ммоль креатинина) и существенно не превышало значения контрольной группы (рис. 1).

У детей со снижением костной массы, не имевших хронических заболеваний, повышение соотношения МСКА-1/креатинин обнаружено в 80% случаев, сниже-

ние – в 20% случаев. Соотношение МСКА-1/креатинин в моче у детей этой группы составило от $0,05$ до $0,5$ нг/ммоль креатинина, в среднем $0,28 \pm 0,18$ нг/ммоль креатинина, что было выше, чем у здоровых обследуемых, однако без достоверных различий – $p < 0,09$. Следует заметить, что соотношение МСКА-1/креатинин в моче у детей со снижением костной массы, не имевших хронических заболеваний, хотя и оказалось ниже, чем в других группах, но также недостоверно (рис. 1).

Изучение маркера костной резорбции С-телопептида в моче показало, что у здоровых детей соотношение С-телопептид/креатинин составляет от $794,1$ до $855,85$ мкг/ммоль креатинина, в среднем $825,54 \pm 22,67$ мкг/ммоль креатинина.

Установлено, что у детей с хроническим гломерулонефритом в 100% случаев имеет место снижение соотношения С-телопептид/креатинин в моче. Этот показатель в указанной группе составляет от $99,49$ до $747,04$ мкг/ммоль креатинина, в среднем $480,19 \pm 213,2$ мкг/ммоль креатинина, что существенно ниже, чем у здоровых обследуемых, $p < 0,000$. Наиболее низкие значения отмечены у пациентов с нефротическим синдромом в сочетании с артериальной гипертензией, то есть с прогностически неблагоприятным клиническим типом: от $99,49$ до $478,9$ мкг/ммоль креатинина, в среднем $291,43 \pm 107,899$ мкг/ммоль креатинина, $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой, $p < 0,000$ по сравнению с показателем у детей с нефротическим синдромом без артериальной гипертензии. У последних соотношение С-телопептид/креатинин составило от $549,87$ до $747,04$ мкг/ммоль креатинина, в среднем $668,95 \pm 69,17$ мкг/ммоль креатинина, что, как отмечалось, было выше, чем в ранее указанной группе детей с хроническим гломерулонефритом, но также оказалось существенно ниже, чем у здоровых обследуемых, $p < 0,001$ (рис. 2).

При исследовании уровня С-телопептида в моче у пациентов со снижением костной массы с первично интерстициальными заболеваниями обнаружено его повышение в 54,5% случаев, снижение – в 45,5% случаев. В целом этот показатель был близок к значению в контрольной группе: $862,16 \pm 498,461$ мкг/ммоль креатинина. Однако у этих пациентов отмечена большая вариабельность показателей соотношения С-телопептид/креатинин в моче: от $201,17$ до $1640,87$ мкг/ммоль креатинина.

Дифференцированный анализ указанного соотношения в группах детей с первично интерстициальными заболеваниями с артериальной гипертензией и без нее позволил объяснить отмеченные факты. У больных с артериальной гипертензией обнаружено существенное снижение соотношения С-телопептид/креатинин: от $201,17$ до $784,64$ мкг/ммоль креатинина, в среднем $433,44 \pm 231,01$ мкг/ммоль креатинина, $p < 0,006$ по сравнению с показателем в контрольной группе. У пациентов с первично интерстициальными заболеваниями без артериальной гипертензии, напротив, обнаружено существенное повышение изучаемого показателя: от $862,78$ до $1640,87$ мкг/ммоль креатинина, в среднем $1219,43 \pm 342,43$ мкг/ммоль креатинина, $p < 0,004$ по сравнению со значением у здоровых детей. Соответственно показатели соотношения С-телопептид/креатинин в моче в группах больных с первично



Рис. 2. С-телопептид в моче у детей (в пересчете на креатинин, мкг/ммоль креатинина); * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой, $p < 0,001$; ** – различия достоверны по сравнению с группой детей с нефротическим синдромом без артериальной гипертензии, $p < 0,000$; * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой и группой детей с первично интерстициальными заболеваниями без артериальной гипертензии, $p < 0,006$; **** – различия достоверны по сравнению с контрольной группой, $p < 0,004$; + – различия достоверны по сравнению с контрольной группой, $p < 0,006$; ++ – различия достоверны по сравнению с группами детей с нефротическим синдромом с артериальной гипертензией и без нее, $p < 0,003$; +++ – различия достоверны по сравнению с группой детей с первично интерстициальными заболеваниями с артериальной гипертензией, $p < 0,009$**

интерстициальными заболеваниями с артериальной гипертензией и без нее имели существенные различия – $p < 0,006$ (рис. 2).

У детей со снижением костной массы, не имевших хронических заболеваний, в 100% случаев обнаружено повышение соотношения С-телопептид/креатинин в моче. Этот показатель составил от 956,71 до 1826,27 мкг/ммоль креатинина, в среднем $1324,9 \pm 335,93$ мкг/ммоль креатинина, что было существенно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,006$), у детей с нефротическим синдромом с артериальной гипертензией и без нее ($p < 0,003$), у больных с первично интерстициальными заболеваниями с артериальной гипертензией ($p < 0,009$). В то же время соотношения С-телопептид/креатинин в моче у детей со снижением костной массы, не имевших хронических заболеваний, и у пациентов с первично интерстициальными заболеваниями без артериальной гипертензии были близки (рис. 2).

При исследовании маркера костеобразования остеокальцина его уровень в сыворотке крови в контрольной группе составил от 102,5 до 139,3 нг/мл, в среднем $124,37 \pm 13,52$ нг/мл.

В группе детей с хроническим гломерулонефритом этот показатель был ниже контрольных значений в 94,4% случаев, в 5,6% случаев (у одного ребенка) – соответствовал нормальным показателям. Следует отметить, что у этого пациента имел место нефротический синдром без артериальной гипертензии. В целом у детей с хроническим гломерулонефритом уровень остеокальцина колебался от 1,8 до 130,7 нг/мл и в среднем составил $52,56 \pm 41,75$ нг/мл, что было существенно ниже, чем у здоровых обследованных детей, $p < 0,001$. Существенное по сравнению с контрольной группой снижение уровня остеокальцина в сыворотке крови имело место и у больных с нефротическим синдромом без артериальной гипертензии ($p < 0,01$) и в присутствии артериальной гипертензии ($p < 0,001$). Наиболее выраженное снижение остеокальцина в сыворотке крови отмечено у больных с прогностически неблагоприятным клиническим типом гломерулонефрита, то есть с нефротическим синдромом в сочетании с артериальной гипертензией: от 1,8 до 54,8 нг/мл, в среднем $20,39 \pm 19,93$ нг/мл. У детей с нефротическим синдромом, то есть с прогностически благоприятным типом гломерулонефрита, колебания уровня остеокальцина в сыворотке крови составили от 18,5 до 130,7 нг/мл, в среднем $84,73 \pm 31,28$ нг/мл, что было существенно выше, чем в ранее описанной группе, $p < 0,001$ (рис. 3).

В группе больных с первично интерстициальными заболеваниями уровень остеокальцина в сыворотке крови в 63,6% случаев был снижен, в 27,3% – повышен, в 9,1% – соответствовал нормальным значениям.

В целом у больных с первично интерстициальными заболеваниями уровень остеокальцина в сыворотке крови оказался близок к показателю в контрольной группе: $86,52 \pm 63,7$ нг/мл. Однако в этой группе, как и в отношении маркера костной резорбции С-телопептида, отмечена большая вариабельность в уровне остеокальцина в сыворотке крови: от 13,2 до 177,2 нг/мл. В этом случае указанные факты, как было отмечено ранее и в отношении маркера резорбции С-телопептида, удалось объяснить при проведении анализа уровней остеокальцина в сыворотке крови в зависимости от присутствия артериальной гипертензии. У детей с первично интерстициальными заболеваниями с артериальной гипертензией уровень остеокальцина в крови был существенно ниже, чем в контрольной группе: от 13,2 до 60,7 нг/мл, в среднем $35,58 \pm 22,16$ нг/мл, $p < 0,006$. У пациентов с первично интерстициальными заболеваниями без артериальной гипертензии уровень остеокальцина в сыворотке крови был близок к показателю в контрольной группе: от 56,9 до 177,2 нг/мл (в среднем $128,97 \pm 54,47$ нг/мл) и существенно превышал его значение в ранее описанной группе, $p < 0,013$ (рис. 3).

У детей со снижением костной массы, не имевших хронических заболеваний, отмечено повышение уровня остеокальцина в сыворотке крови в 100% случаев. Содержание остеокальцина в сыворотке крови у этих детей составило от 141,3 до 175,9 нг/мл, в среднем $168,76 \pm 15,35$ нг/мл, что значительно превысило его уровень в контрольной группе ($p < 0,006$), у детей с нефротическим синдромом в сочетании с артериальной гипертензией и без нее ($p < 0,003$), у больных с первично интерстициальными заболеваниями с арте-

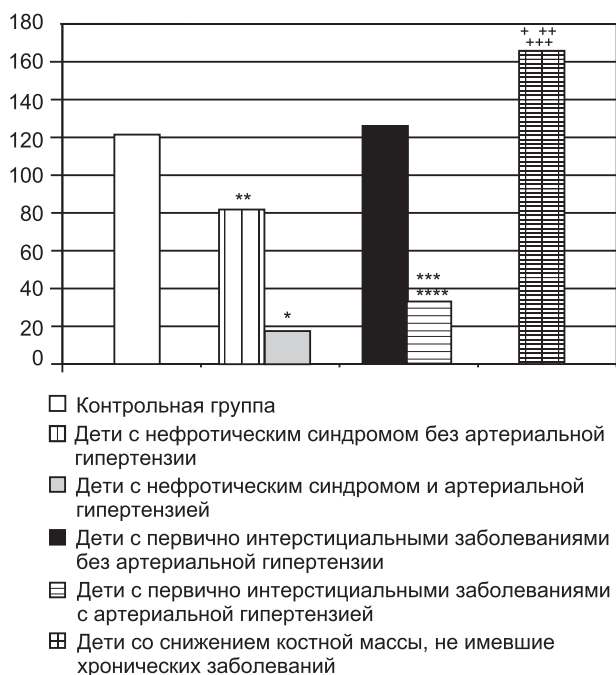


Рис. 3. Остеокальцин в сыворотке крови у детей (нг/мл);

* – различия достоверны по сравнению с показателем в контрольной группе и группе детей с нефротическим синдромом без артериальной гипертензии, $p < 0,001$; ** – различия достоверны по сравнению с контрольной группой, $p < 0,01$; *** – различия достоверны по сравнению с контрольной группой, $p < 0,006$; **** – различия достоверны по сравнению с группой детей с первично интерстициальными заболеваниями без артериальной гипертензии, $p < 0,013$; + – различия достоверны по сравнению с контрольной группой, $p < 0,006$; ++ – различия достоверны по сравнению с группами детей с нефротическим синдромом с артериальной гипертензией и без нее, $p < 0,003$; +++ – различия достоверны по сравнению с группой детей с первично интерстициальными заболеваниями с артериальной гипертензией, $p < 0,009$.

риальной гипертензией ($p < 0,009$). Показатели уровней остеокальцина у детей со снижением костной массы, не имевших хронических заболеваний, и у больных с первично интерстициальными заболеваниями без артериальной гипертензии не имели существенных различий (рис. 3).

При проведении корреляционного анализа у детей с хроническим гломерулонефритом выявлена тесная отрицательная связь между соотношениями МСКА-1/креатинин и С-телопептид/креатинин ($R = -0,711$, $p < 0,001$), между соотношением МСКА-1/креатинин и уровнем остеокальцина ($R = -0,653$, $p < 0,003$), тесная положительная связь между соотношением С-телопептид/креатинин в моче и уровнем остеокальцина в крови ($R = 0,728$, $p < 0,001$).

Подобные результаты в отношении взаимосвязей маркеров костного ремоделирования и сосудистой дисфункции получены и при проведении корреляционного анализа у детей с первично интерстициальными заболеваниями: выявлена тесная отрицательная связь между соотношениями МСКА-1/креатинин и С-телопептид/креатинин ($R = -0,866$, $p < 0,001$), между соотношением МСКА-1/креатинин и уровнем остеокальцина

($R = -0,598$, $p < 0,05$).

Таким образом, у детей с хроническим гломерулонефритом имеет место существенное снижение маркеров костеобразования и костной резорбции и в то же время выраженное повышение маркера сосудистой дисфункции МСКА-1. Нельзя не отметить, что наиболее значительные изменения указанных маркеров установлены у больных с прогностически неблагоприятным клиническим типом заболевания – у детей с нефротическим синдромом в сочетании с артериальной гипертензией. Подобные данные получены и при исследовании маркеров костного ремоделирования и сосудистой дисфункции у больных со снижением костной массы с первично интерстициальными заболеваниями, имеющих артериальную гипертензию. Напротив, у детей с первично интерстициальными заболеваниями без артериальной гипертензии изменения маркеров костного ремоделирования и сосудистой дисфункции в большей мере соответствовали результатам, полученным в отношении детей со снижением костной массы, не имевших хронических заболеваний: существенное повышение маркеров костной резорбции и костеобразования и небольшое повышение маркера сосудистой дисфункции МСКА-1. В данном случае уместно подчеркнуть, что именно в присутствии артериальной гипертензии имеет место наиболее выраженная дисфункция эндотелия, сопровождающаяся снижением простагландинов, которые, как указывалось ранее, стимулируют как костную резорбцию, так и костное формирование [2, 5, 8, 9]. Таким образом, присутствие артериальной гипертензии, являющейся симптомом большинства хронических заболеваний почек, наряду с влиянием длительной глюкокортикоидной терапии на угнетение процессов костного ремоделирования следует рассматривать как существенный фактор подавления костного метаболизма – одного из важнейших элементов патогенеза снижения костной массы у детей с хроническим гломерулонефритом. Следует отметить, что, несмотря на наиболее ярко представленное участие сосудистой дисфункции в угнетении процессов костного ремоделирования у детей с артериальной гипертензией, нарушение функций сосудистого эндотелия имеет место и у пациентов с прогностически благоприятным клиническим типом гломерулонефрита – у больных с нефротическим синдромом без артериальной гипертензии, что, вероятно, и у этих детей оказывает влияние на подавление костного метаболизма.

Литература

1. Джэгер А, Стехоуер СДА. Влияние ранних признаков высокого риска сердечно-сосудистых осложнений у больных при наличии и отсутствии сахарного диабета. Метаболизм миокарда 2000; 5: 3–9.
2. Лоренс Риггз Б, Джозеф Мелтон III Л. Остеопороз. Пер. с англ. М.; СПб.: БИНОМ, Невский диалект 2000: 560.
3. Минченко БИ, Марченкова ЛА. Биохимические маркеры метаболизма костной ткани. Лабораторная медицина 2000; 3: 45–59.
4. Моисеева ТЮ. Особенности минерализации костной ткани растущего организма: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2004.
5. Мамбули ЖВ, Ванут ПМ. Функция эндотелия после применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. В кн.: Сердечно-сосудистое ремоделирование. 2000: 32–35.
6. Alagiakrisman K, Jubay A, Hanley D, et al. Role of vascular factors in osteoporosis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2003; 58 (4): 362–366.

7. Cappuccio FP, Kalaitzidis R, Duneclift S, Eastwood JB. Unravelling the links between calcium excretion, salt intake, hypertension, kidney stones and bone metabolism. *J Nephrol* 2000; 13 (3): 169–177.
8. Jee WSS, Ke HZ, Li XJ. Long-term anabolic effects of prostaglandin-E₂ on tibial diaphyseal bone in male rats. *Bone Miner* 1991; 15: 33–55.
9. Yang R-S, Liu T-K, Lin-Shiau S-Y. Increased bone growth by local prostaglandin E₂ in rats. *Calcif Tissue Int* 1993; 52: 57–61.