



М.М. Батюшин, Н.С. Врублевская, И.В. Сарвилина

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТЕОМНОГО АНАЛИЗА БЕЛКОВ МОЧИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра внутренних болезней № 1*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29. E-mail: batjushin-m@rambler.ru

Цель: выявить, изменения каких белков паттерна мочи у больных ХСН ассоциированы с повышением функционального класса заболевания.

Материалы и методы: обследованы 90 пациентов с ХСН II-IV ФК. Контрольную группу составили 30 практически здоровых пациентов. Дифференцированное выделение отдельных пептидов и белков мочи пациентов производили с помощью масс-спектрометрии.

Результаты: у больных ХСН в протеомном профиле белков мочи выявляются маркеры альтерации почечной ткани – белок восстановления пептидогликана и β –саркогликан, повышается встречаемость толлоидоподобного белка 2 и L-антигена, связанных со структурной трансформацией на уровне нефрона. Прогрессирование ХСН до конечной стадии ассоциировано с повышением встречаемости β -саркогликана, толлоидоподобного белка 2 и L- антигена. Среди сократительных белков по мере повышения ФК ХСН встречаемость катион-транспортной АТФ-азы снижается, а изоформы 1 белка 6, ассоциированного с микротубулами – повышается, что обуславливает уменьшение активности поступления кальция в саркоплазматический ретикулум в нефроцитах и эндотелиоцитах почечных сосудов.

Заключение: изменения белкового спектра мочи у больных ХСН информационно значимы для прогноза прогрессирования основного заболевания.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, белковый профиль мочи, прогнозирование.

M.M. Batyushin, N.S. Vrublevskaya, I.V. Sarvilina

OPPORTUNITIES PROTEOMIC THE ANALYSIS OF FIBERS OF URINE FOR AN ESTIMATION OF PROGRESSING OF A CHRONIC HEART FAILURE

*Rostov State Medical University,
Department of Internal Medicine № 1*

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: batjushin-m@rambler.ru

Purpose: To reveal, what changes of fibers of a pattern of urine at sick are connected by a chronic heart failure (CHF) with increase of a functional class (FC) of disease.

Materials and Methods: 90 patients with CHF II-IV FC are surveyed. Control group practically healthy 30 patients. Differentiated allocation separate proteins and fibers of urine of patients made by means of weights-spectrometry.

Results: At patients CHF in structure of fibers of urine markers of alteration of kidneys, connected with structural transformation. Progressing CHF up to a final stage it is connected with increase of occurrence β -sarcoglican, similar to tolloids fiber 2 and L-antigen. Among contracting fibers in process of increase FC CHF occurrence cation-transport ATP decreases, and isoforms 1 fiber 6, connected with microtubuls – raises, that causes reduction of activity of receipt of calcium in sarcoplasmic rethiculum in nephrocytes and endoteliocytes vessels of kidneys.

Summary: Changes of an albuminous spectrum of urine at patients CHF it is information are significant for the forecast of progressing of a basic disease.

Keywords: a chronic heart failure, chronic illness of kidneys, proteomic the analysis of fibers of urine, forecasting.



Введение

В научных исследованиях проблему взаимосвязи патогенетических изменений сердца и почек при ХСН рассматривают с двух позиций: с одной стороны, в почках формируются нарушения, обусловленные первичным поражением миокарда [1,2]. С другой стороны, почечная патология может явиться важным фактором для возникновения или усугубления уже имеющихся сердечно-сосудистых нарушений [3,4] и оказывать влияние на прогноз заболевания. Механизмы, лежащие в основе прогрессирования ХСН при присоединении почечной дисфункции, связаны с активным участием почки в синтезе ключевых медиаторов, регулирующих тонус сосудов и водно-солевой обмен (ангиотензин II, альдостерон, натрийуретические пептиды). Почка, занимая центральное место в регуляции обмена натрия и воды, влияет на системную гемодинамику не меньше, чем миокард [5]. Некоторые методы исследования почек, несмотря на высокую информационную значимость результатов, редко используются в реальной клинической практике. К таким методам можно отнести масс-спектрометрическое исследование мочи больного при ХСН. В связи с этим в настоящее время возникла необходимость обобщения результа-

тов исследования протеомного профиля мочи для оценки значимости его нарушения в прогрессировании ХСН. Цель работы – выявить, изменения каких белков паттерна мочи у больных ХСН ассоциированы с повышением функционального класса заболевания.

Материалы и методы

В работе обследованы 90 больных ХСН. У всех больных причиной ХСН явилась ИБС. Для оценки степени тяжести и стадии ХСН были использованы Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (2006). В зависимости от ФК ХСН были выделены три группы больных: в 1-й группе (n=30) пациентов наблюдали II ФК ХСН, во 2-й группе (n=30) – III ФК ХСН и в 3-й группе (n=30) – IV ФК ХСН. Контрольную группу составили 30 практически здоровых пациентов (14 мужчин и 16 женщин), средний возраст их соответствовал $62,1 \pm 1,8$ лет. Выборку больных формировали случайным образом, исследование рандомизированное, открытое.

Характеристика больных с различными ФК ХСН отражена в табл.1. Увеличение ФК ХСН наблюдалось с возрастом, по мере удлинения продолжительности ИБС, длительности основной патологии.

Таблица 1. Характеристика больных с различными ФК ХСН

Показатели	Группа больных		
	1-я (II ФК), n=30	2-я (III ФК), n=30	3-я (IV ФК), n=30
Возраст, лет	$58,5 \pm 0,9$	$65,3 \pm 0,5$	$67,2 \pm 1,1^{**}$
М/Ж (абс)	18/ 12	17/13	16/14
М/Ж (%)	60,0/40,0	56,7/43,3	53,3/46,7
Длительность ИБС, лет	$6,2 \pm 0,5$	$9,1 \pm 0,4^{**}$	$10,7 \pm 0,8^{**\circ}$
Длительность АГ, лет	$6,1 \pm 0,7$	$7,0 \pm 0,4$	$6,4 \pm 0,5$
Длительность ХСН, лет	$5,3 \pm 0,4$	$6,8 \pm 0,5^*$	$7,8 \pm 0,7^{**}$
САД, мм рт ст	$158,2 \pm 1,7$	$161,4 \pm 1,4$	$162,3 \pm 2,8$
ДАД, мм рт ст	$94,6 \pm 0,6$	$95,2 \pm 0,8$	$95,1 \pm 1,3$
ФВ, %	$49,3 \pm 1,8$	$39,5 \pm 1,6^{**}$	$31,1 \pm 1,5^{**\circ}$

Примечание: * - $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ при сравнении с 1-й группой, - $p < 0,05$, ° - $p < 0,001$ при сравнении со 2-й группой. АГ – артериальная гипертензия, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ФВ – фракция выброса.

В работе были исследованы три группы белков из масс-спектрометрического профиля – структурные белки почечной ткани; белки, регулирующие клеточный рост, реакции протеолиза в клетке, процессинг нейромодальных факторов, а также сократительные белки нефроцитов и эндотелия почечных сосудов. Дифференцированное выделение отдельных пептидов и белков мочи пациентов производилось с помощью стандартных наборов, включающих 3 вида хроматографического разделения (MB-NIC C8 Kit, MB-IMAC Cu, MB-Wax Kit, Bruker, США). Процесс пробоподготовки мочи к проведению выделения и идентификации белков включал выполнение центрифугирования биообразца на скорости 12000 об/мин и проведение аффинной хроматографии мочи с целью удаления маскирующих белков (хроматографические колонки Econo - Pac 10 DG Desalting Columns, 30, набор для очистки сывороточного IgG Econo - Pac Serum IgG Purification Kit, Bio-Rad, США). Получение

масс-спектрограмм выделенных белков, полипептидных цепей и пептидов выполняли на основе технологии MALDI-TOF-TOF-MS (прибор Ultraflex II, Bruker, США). Автоматизированный анализ MALDI-TOF-TOF-MS с идентификацией специфических белков мочи пациентов проводился с помощью полной интегрированной системы компьютерных программ, включающих flexControl/BioTools 2.1.™/ MASCOT™ (Bruker Daltonics, США). Идентификацию и анализ аминокислотной последовательности пептидов и белков проводили с помощью алгоритма Mascot Search (v2.1, Matrix Science, Лондон, Великобритания). Результаты исследования представлены в виде молекулярных профилей мочи пациентов, полученных на основе MALDI-TOF-TOF-MS пептидных фрагментов и белков, включающих выявленные белки-маркеры с указанием молекулярного веса (Mr) белков в Да. Условием включения белка-маркера в диагностический профиль являлся показатель «покрытия сиквенса» при анализе



масс-спектрограмм, который составил более 15%. Учитывался показатель «ожидаемой интенсивности пептидного фингерпринта» («Ехрест») для каждого обнаруженного белка в поисковой системе Mascot Search (Великобритания). Чувствительность MALDI-TOF-TOF-MS метода обнаружения белков в моче составляла 1 нг/мл.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). В работе исследованные величины были представлены в виде выборочного среднего значения и ошибки средней. Достоверность различий средних величин выборок оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента, поскольку распределение величин соответствовало нормальному. Проверку на нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическое сравнение долей с оценкой достоверности различий выполняли с использованием критерия χ^2 Пирсона. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывали достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты исследования

В 63,3% случаев при II ФК ХСН, в 66,7% наблюдений при III ФК ХСН и у всех пациентов с IV ФК ХСН наблюдалась ХБП I-IV стадий. При 2 ФК ХСН количество больных со 2-й стадией ХБП было 26,6%, а с 3-й стадией ХБП – 23,3%, 1-я и 4-я стадии ХБП встречались реже – в 10% и 3,3%, соответственно. При 3 ФК ХСН количество больных со 2-й стадией ХБП было 30%, а с 3-й стадией ХБП – 20%. Среди больных 3 ФК ХСН удельный вес пациентов с 1-й и 4-й стадией ХБП был, соответственно, 13,3% и 3,3%. При 4 ФК ХСН частота встречаемости 2-й стадии ХБП была 40%, а 3-й стадии ХБП – 46,7%. Наряду с этим, при 4 ФК ХСН в 3,3% и 10%, соответственно, наблюдали 1-ю и 4-ю стадии ХБП.

Анализ масс-спектрограмм пептидных фрагментов мочи здоровых людей контрольной группы и больных ХСН позволил выявить различную частоту обнаружения изучаемых белков мочи (табл. 2).

Таблица 2. Показатели профиля белков-маркеров в моче у больных ХСН

Название белка-маркера	Группа				В общем по больным
	Контрольная	1 группа (I ФК)	2 группа (II ФК)	3 группа (III ФК)	
Структурные белки почечной ткани					
Белок восстановления пептидо-гликана 1β	-	8 (26,7)	10 (33,3)	14 (46,7)	32 (35,6)
β-саркогликан	-	6 (20,0)	12 (40,0)	18(60,0)**	36 (40,0)
Семеногелин II	26 (86,7)	25 (83,3)	26 (86,7)	27 (90,0)	78 (86,7)
Белки, регулирующие клеточный рост, реакции протеолиза в клетке, процессинг нейрогормональных факторов					
Толлоидоподобный белок 2	17 (56,7)	24(80,0)·	27(90,0)**	29 (96,7)***	80 (88,9)***
Цитозольная α- маннозидаза	21 (70,0)	25 (83,3)	26 (86,7)	26 (86,7)	77 (85,6)·
L-антиген, член 3 семейства бел-ков LARGE	-	3 (10,0)	8 (26,7)	15 (50,0)***	26 (28,9)
Сократительные белки нефроцитов, эндотелия почечных сосудов					
Катион-транспортная АТФ-аза	28 (93,3)	24 (80,0)	22 (73,3)·	18 (60,0)**	64 (71,1)**
Изоформа 1 белка 6, ассоцииро-ванного с микротубулами	22 (73,3)	26 (86,7)	28 (93,3)	28 (93,3)·	82 (91,1)·

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ при сравнении с контрольной группой, * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ при сравнении с 1-й группой.

Среди структурных белков почечной ткани в моче здоровых людей в 86,7% наблюдений встречался белок семеногелин II. У больных ХСН в моче этот белок выявлялся в том же проценте случаев (86,7%), статистически значимых различий с контрольной группой и между группами больных обнаружено не было. Однако у пациентов с ХСН в отличие от контрольной группы в моче выявлялись структурные составляющие почечной ткани – белок восстановления пептидогликана 1 β (35,6%), β -саркогликан (40%), что явилось маркером альтерации почечной ткани. Причем по мере повышения ФК ХСН встречаемость этих белков увеличивалась и для β -саркогликана: при III ФК ХСН сформировалось статистически значимое различие

по сравнению с I ФК ХСН ($p < 0,01$). Среди белков, регулирующих клеточный рост, реакции протеолиза в клетке, процессинг нейрогормональных факторов, основное отличие между больными ХСН и контрольной группой сложилось для толлоидоподобного белка 2 и L-антигена как члена 3 семейства белков LARGE. Встречаемость этих белков в моче больных ХСН была выше по сравнению с паттерном пептидов мочи у здоровых людей, причем прогрессирование тяжести ХСН сопровождалось более частым выявлением этих белков, что было связано с изменением активности процессов структурной трансформации на уровне нефрона. Среди сократительных белков нефроцитов и эндотелия почечных сосудов у больных



ХСН были выявлены разнонаправленные изменения. По мере повышения ФК ХСН встречаемость катион-транспортной АТФ-азы снижалась, а изоформы 1 белка 6, ассоциированного с микротубулами – повышалась. Такая направленность изменений свидетельствовала об уменьшении активности поступления кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум с последующим сниже-

нием активности работы внутриклеточного цикла сокращения/релаксация с участием актина и высвобождаемой энергии АТФ.

Оценка влияния изменений белков протеомного профиля мочи больных ХСН на повышение ФК ХСН и параметры почечной дисфункции была определена по критерию Пирсона и отражена в табл. 3.

Таблица 3. Выраженность влияния изменений белков протеомного профиля мочи больных ХСН на повышение ФК ХСН и параметры почечной дисфункции

Название белка-маркера	ФК ХСН	СКФ	МАУ	Креатинин
Белок восстановления пептидогликана 1β	$\chi^2=0,43$; p=0,51	$\chi^2=0,65$; p=0,42	$\chi^2=4,31$; p=0,038	$\chi^2=4,66$; p=0,03
β-саркогликан	$\chi^2=4,0$; p=0,046	$\chi^2=3,9$; p=0,048	$\chi^2=0,2$; p=0,65	$\chi^2=1,0$; p=0,32
Семеногелин II	$\chi^2=0,27$; p=0,61	$\chi^2=0,17$; p=0,68	$\chi^2=0,43$; p=0,51	$\chi^2=0,4$; p=0,53
Толлоидоподобный белок 2	$\chi^2=6,8$; p=0,009	$\chi^2=4,74$; p=0,03	$\chi^2=4,19$; p=0,04	$\chi^2=3,92$; p=0,05
Цитозольная α-маннозидаза	$\chi^2=0,13$; p=0,71	$\chi^2=0,73$; p=0,39	$\chi^2=6,2$; p=0,013	$\chi^2=3,07$; p=0,05
L-антиген, член 3 семейства белков LARGE	$\chi^2=5,65$; p=0,017	$\chi^2=0,58$; p=0,45	$\chi^2=4,2$; p=0,04	$\chi^2=4,11$; p=0,04
Катион-транспортная АТФ-аза	$\chi^2=4,75$; p=0,03	$\chi^2=1,33$; p=0,25	$\chi^2=6,84$; p=0,009	$\chi^2=8,22$; p=0,004
Изоформа 1 белка 6, ассоциированного с микротубулами	$\chi^2=3,59$; p=0,05	$\chi^2=0,23$; p=0,63	$\chi^2=8,9$; p=0,003	$\chi^2=4,98$; p=0,026

Среди структурных белков почечной ткани установлена значимая причинно-следственная связь между появлением в моче белка восстановления пептидогликана 1β и выраженностью МАУ, гиперкреатинемией. От появления β-саркогликана, напротив, зависела тяжесть ХСН и уровень СКФ, а, следовательно, и стадия ХБП. Среди белков, регулирующих клеточный рост, появление в моче толлоидоподобного белка 2, а также L-антигена оказывало влияние на прогрессирование ХСН, снижение СКФ, выраженность МАУ и накопление креатинина в крови. Цитозольная α-маннозидаза в моче была связана с МАУ и гиперкреатинемией. От встречаемости сократительных белков нефроцитов, эндотелия почечных сосудов зависели все изучаемые показатели, кроме СКФ. Таким образом, изменение протеомного профиля белков мочи у больных ХСН было сопряжено с тяжестью основного заболевания и параметрами почечной дисфункции.

Обсуждение

В последнее время быстро нарастает количество информации о характере структуры белков при различных патологических процессах. В работе были изучены белковые маркеры альтерации почечной ткани при ХСН. Экспрессия бета-саркогликана и белка 1 бета, восстанавливающего пептидогликан, была зарегистрирована

только в группах больных ХСН и может быть связана с появлением структурных изменений как в нефроцитах, так и в сосудах почек. При этом бета-саркогликан может приводить к вазоконстрикции на уровне сосудов почек. Снижение интенсивности экспрессии семеногелина II в моче пациентов с ХСН при наличии поражения почек свидетельствовало об уменьшении формирования структурного геля матрикса нефроцитов.

Межмолекулярные взаимодействия белков, регулирующих клеточный рост, реакции протеолиза в клетке, процессинг нейрогормональных факторов (толлоидоподобный белок 2, L-антиген, член 3 семейства белков LARGE, лизосомальная альфа-маннозидаза B1), представлены на рис. 1-3. Наиболее важным является взаимодействие толлоидоподобного белка 2 с белком С, связанным с сурфактантом, уровень экспрессии которого в моче увеличивается вместе с интенсивностью экспрессии толлоидоподобного белка 2 при прогрессировании поражения почек в условиях ХСН (рис. 1). Белок С, связанный с сурфактантом, является адгезивным и выполняет функции компонента базальных мембран клеток, которые существенно нарушаются при поражении почек в условиях сосудистого спазма, тромбо-геморрагического синдрома, гипоксии, вызывая дополнительное повреждение эндотелия сосудов почек, нефроцитов.

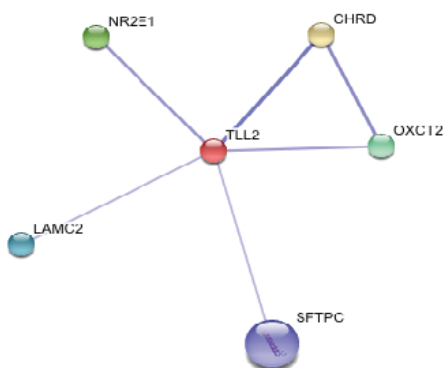


Рис. 1. Схема молекулярных взаимодействий толлоидоподобный белок 2.

Примечание: TLL2 – толлоидоподобный белок 2, CHRD – хордин, NR2E1 – ядерный рецептор NR2E1, OXC12 – сукцинил-КоА-3-кетоацид-КоА трансфераза 2, LAMC2 – ламинин, γ 2цепь, SFTPC – белок С, связанный с сурфактантом

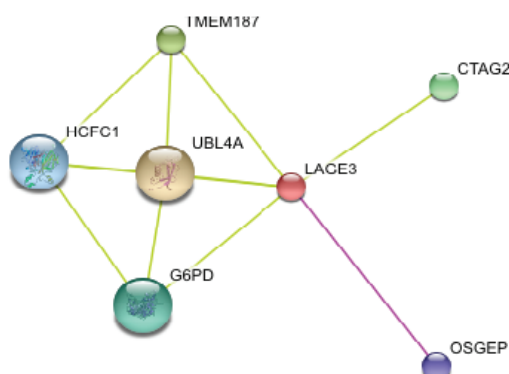


Рис. 2. Схема молекулярных взаимодействий L-антигена, члена 3 семейства белков LAGE.

Примечание. LAGE3 – L-антиген, член 3 семейства белков LAGE, UBL4A – убиквитино-подобный белок 4A, TMEM187 – трансмембранный белок 187, CTAG2 – антиген 2 рака яичек, G6PD – глюкозо - 6 - фосфат 1 - дегидрогеназа, HCFC1 – сигнал-воспринимающий C1 фактор, OSGEP – O-сиалогликопротеиновая эндопептидаза.

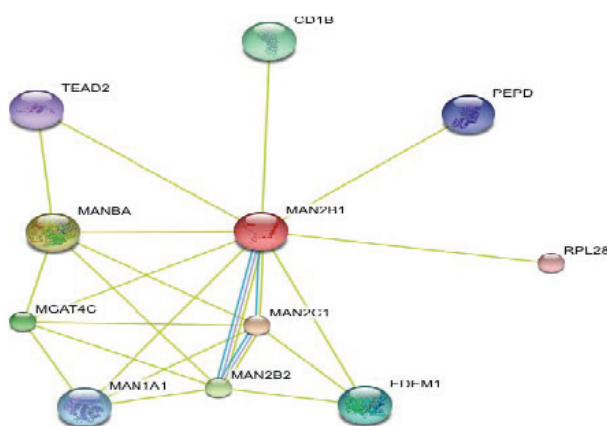


Рис. 3. Схема межмолекулярных взаимодействий цитозольной альфа-маннозидазы.

Примечание. MAN2B1 – цитозольная альфа-маннозидаза, MAN2C1 – альфа-маннозидаза 2C1, MANBA – бета-маннозидаза, MAN2B2 – специфичная альфа-маннозидаза, MGAT4C – УДФ - N – глюкозамин-альфа - 1,3 - D – манозид бета-1,4 - N – ацетилглюкозаминилтрансфераза IV, CD1B – T-клеточный поверхностный гликопротеин CD1b, EDEM1 – альфа-маннозидазоподобный белок 1, MAN1A1 – маннозил-олигосахарид 1,2-альфа-маннозидаза 1A, REPD – Хаа-продипептидаза, TEAD2 – транскрипционный фактор TEF-4, RPL28 – 60S рибосомальный белок



Белок L-антиген, член 3 семейства белков LAGE, в высокой экспрессии обнаруживался только в моче пациентов с ХСН, в наибольшей степени при III-IV ФК ХСН, что отражало нарастание в ткани почек гипоксии и процессов структурной перестройки в нефроцитах.

Белок цитозольная альфа-маннозидаза необходим для реализации катаболизма углеводов, высвобождающихся из гликопротеинов, составляющих мембранные структуры клетки. Увеличение прироста пациентов с высокой экспрессией этого белка в моче при прогрессировании ХСН свидетельствовало о выраженных структурных изменениях на уровне нефроцитов. Повышение экспрессии цитозольной альфа-маннозидазы может быть связано с высокой экспрессией функциональных групп белков, регулирующих тонус сосудов и активность свертывающей и противосвертывающей систем крови на уровне почечной ткани.

Динамика сократительных белков нефроцитов, эндотелия почечных сосудов, заключающаяся в увеличении прироста значений абсолютного количества пациентов с высокой экспрессией изоформы 1 белка 6, ассоциированного с микротубулами, и снижении прироста значений абсолютного количества пациентов с высокой экспрессией катион-транспортной АТФазы, отражала уменьшение активности поступления кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум с последующим снижением энергетического обеспечения процессов сокращения и расслабления.

Таким образом, анализ интенсивности экспрессии функциональных групп белков, составляющих молекулярные паттерны мочи пациентов с ХСН разных стадий,

позволил доказать существование множества взаимосвязанных специфических молекулярных маркеров возникновения и прогрессирования поражения почечной ткани в условиях повышения ФК ХСН у больных. Проведение масс-спектрометрического исследования белков мочи при сердечно-сосудистых заболеваниях способствует выявлению новых маркеров прогнозирования прогрессирования ХСН и повреждения органов-мишеней.

Выводы

1. У больных ХСН в отличие от здоровых людей в протеомной профиле белков мочи выявляются маркеры альтерации почечной ткани: в 35,6% – белок восстановления пептидогликана, в 40% – β -саркогликан, повышается встречаемость толлоидоподобного белка 2 и L-антигена, связанных со структурной трансформацией на уровне нефрона.
2. Прогрессирование ХСН до конечной стадии ассоциировано с повышением встречаемости в белковом профиле мочи β -саркогликана, толлоидоподобного белка 2 и L-антигена. Среди сократительных белков нефроцитов и эндотелия почечных сосудов по мере повышения ФК ХСН встречается катион-транспортной АТФ-азы снижается, а изоформы 1 белка 6, ассоциированного с микротубулами – повышается, что обуславливает уменьшение активности поступления кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум в нефроцитах и эндотелиоцитах почечных сосудов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Go A.S., Yang J., Ackerson L.M. et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study // Circulation. – 2006. – № 113(23). – P. 2713–2723.
2. Elsayed E.F., Tighiouart H., Griffith J. Cardiovascular Disease and Subsequent Kidney Disease // Arch. Intern. Med. – 2007. – № 167. – P. 1130–1136.
3. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. – 2005. – № 9(3). – С. 7–15.
4. Шутов А.М., Мардер Н.Я., Хамидулина Г.А., Мухорин В.П., Машина Т.В., Антонова С.В. Хроническая сердечная недостаточность у больных с хронической болезнью почек // Нефрология и диализ. – 2005. – № 7(2). – С. 140–144.
5. Lee Y.A., Liang C.S., Lee M.A., Lindpaintner K. Local stress, not systemic factors, regulate gene expression of the cardiac renin-angiotensin system in vivo: a comprehensive study of all its components in the dog // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – № 93(20). – P. 11035–11040.

ПОСТУПИЛА: 27.05.2010