

ПЕРВИЧНАЯ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ КАК ФАКТОР РИСКА СОЧЕТАННОГО РАЗВИТИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ, ПОЧЕЧНОЙ И ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Алексей Евгеньевич Хрулев¹, Вера Наумовна Григорьева¹,
Мария Александровна Емельянова¹, Сергей Евгеньевич Хрулев²

¹Нижегородская государственная медицинская академия, кафедра неврологии, нейрохирургии
и медицинской генетики, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1,
e-mail: alexey_khrulev@mail.ru, ²Приволжский федеральный медицинский исследовательский
центр МЗ РФ, 603155, г. Нижний Новгород, Верхневолжская наб., 18

Реферат. В статье представлены основные расстройства, характерные для больных с первичной гипергомоцистеинемией. На примере клинического случая приведены патогенетические механизмы развития цереброваскулярной, почечной и онкологической патологии при гипергомоцистеинемии. Подробно разобраны возможные механизмы возникновения, а также пути коррекции сердечно-сосудистых событий, хронической болезни почек и онкогенеза у больных с первичной гипергомоцистеинемией.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, цереброваскулярная патология, инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда, хроническая болезнь почек, онкологическая патология, аденокарцинома толстого кишечника, фолатный цикл, фолиевая кислота.

PRIMARY HYPERHOMOCYSTEINEMIA AS A RISK FACTOR
OF ASSOCIATED DEVELOPMENT OF CEREBROVASCULAR,
RENAL AND ONCOLOGICAL PATHOLOGY

Alexey E. Khrulev¹, Vera N. Grigoryeva¹,
Mariya A. Emelyanova¹, Sergey E. Khrulev

Nizhny Novgorod State Medical Academy, 603005, Nizhny Novgorod,
Minin and Pozharsky Square, 10/1, e-mail: alexey_khrulev@mail.ru
Privolzhsky Federal Medical Research Center of Ministry of Public
Health, 603155, Nizhny Novgorod, Verkhnevolzhskaya Nab., 18

The major disorders of patients with primary hyperhomocysteinemia are presented in the article. The pathogenetic mechanisms of cerebrovascular, renal and oncological pathology in patients with hyperhomocysteinemia are given (based on a clinical case). The possible mechanisms and correction of cardiovascular events, chronic kidney disease and oncogenesis in patients with primary hyperhomocysteinemia are discussed in detail.

Key words: hyperhomocysteinemia, cerebrovascular pathology, stroke, transient ischemic attack, myocardial infarction, chronic kidney disease, cancer, adenocarcinoma of the colon, folate cycle, folic acid.

Гипергомоцистеинемией (ГГЦ) в клинической практике называется длительное присутствие гомоцистеина (ГЦ) в кровотоке в повышенных концентрациях (свыше 15 мкг/л) [2]. Данное патологическое явление чревато развитием множества системных патологических эффектов, в том числе *сердечно-сосудистых событий, хронической болезни почек (ХБП), процессов онкогенеза*. В настоящее время отмечается высокая частота (около 5%) выявления ГГЦ в общей популяции; этот показатель существенно увеличивается среди пациентов с указанными выше заболеваниями. В частности, ГГЦ обнаруживается у 42%

больных с цереброваскулярными нарушениями в возрасте до 55 лет [12].

Высокая частота *сердечно-сосудистых событий* обусловлена способностью ГЦ в повышенной концентрации оказывать повреждающее действие на эндотелий сосудов, стимулировать накопление коллагена и рост гладкомышечных клеток в сосудистой стенке, нарушать соотношение между факторами вазодилатации и вазоконстрикции, а также вызывать нарушения в системе свертывания крови [1]. С 90-х годов прошлого века повышенная концентрация ГЦ в крови признана независимым предиктором риска развития артериальных и венозных тромбозов, а также атеросклеротического поражения коронарных, мозговых и периферических сосудов [10].

Кроме повреждения сосудистого русла, при ГГЦ создаются условия для повреждения гломерулярного и канальцевого аппарата почек и интерстициальной ткани. Нормальная функция здоровых почек не рассчитана на активную экскрецию ГЦ. Более 99,5% ГЦ, вышедшего в системный кровоток, реабсорбируется и метаболизируется в клетках канальцев почек [4, 5], что при повышенном содержании ГЦ в организме приводит к *развитию и прогрессированию ХБП*. Необходимо отметить, что у пациентов, находящихся на программном гемодиализе экскреция ГЦ через почки отсутствует, что существенно повышает уровень ГЦ крови диализных больных и провоцирует развитие у них тромбозов и васкуляризации [2].

Еще одним негативным следствием системного эффекта ГГЦ является *онкогенез*. Известно, что в основе стабилизации ДНК лежат процессы метилирования гистонов за счет потери метильной группы аминокислоты метионина и ее превращения в ГЦ. При ГГЦ происходит нарушение процессов восстановления (реметилирования) ГЦ в метионин и, как следствие, нарушение стабилизации ДНК клеток организма [11]. В частности показано, что при ГГЦ статистически достоверно чаще встречается развитие колоректальной аденомы, аденокарциномы, рака молочной железы и яичников [15].

В отечественной литературе приводится достаточное количество разрозненной информации о коморбидности ГГЦ и сердечно-сосудистой патологии, ГГЦ и ХБП, ГГЦ и онкопатологии. В целом, первичную ГГЦ следует расценивать как системный процесс, и учитывать высокий риск совместного возникновения данных патологических состояний у каждого отдельно взятого пациента с повышением ГЦ. В связи с этим целью нашей работы стало описание собственного динамического наблюдения за пациентом, у которого первичная ГГЦ привела к сочетанному развитию цереброваскулярной, почечной и онкологической патологии.

Больной О. 51 года, поступил на лечение в 3-е неврологическое отделение Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко с 16.09.10 г. с диагнозом: Повторный ишемический инсульт (подтип не уточнен) в вертебро-базиллярной системе (23.08.2010). Мультиинфарктная энцефалопатия. Атеросклероз сосудов головного мозга с гемодинамически незначимым стенозом (до 50%). Гиперхолестеринемия, тип 2А. Сопутствующие заболевания: ИБС, постинфарктный кардиосклероз; ГБ III ст., риск 4; ХБП С3а А2.

При поступлении жалобы на онемение в левых конечностях, больше в руке, нарушение речи, «слабость» и нарушение движений в правых конечностях, гнусавость голоса, поперхивание при глотании, «головокружение», неустойчивость при ходьбе, головные боли, шум в ушах, шум в голове, периодическое повышение АД, одышку в покое, усиливающуюся при физической нагрузке, давящие, сжимающие боли за грудиной, отдающие в левую лопатку, руку, которые купируются нитроглицерином.

Анамнез заболевания. Около 25 лет страдает артериальной гипертонией с повышением цифр АД до 260/120 мм рт. ст., в течение 5 лет страдает ИБС, ХБП С3а А2. В 2009 г. перенес острый инфаркт миокарда. В последние годы регулярно принимал комбинацию следующих препаратов: метопролол 75 мг/сут., эналаприл 40 мг/сут., гидрохлортиазид 12,5 мг/сут., амлодипин 10 мг/сут., розувастатин 20 мг/сут., ацетилсалициловая кислота (АСК) 100 мг/сут. В марте 2010 г. перенес первый ишемический инсульт в вертебро-базиллярной системе с формированием очага инфаркта в правой теменно-затылочной области (по данным МРТ головного мозга от 06.04.2010). В июле 2010 г. – повторный ишемический инсульт в каротидной системе с развитием моторных афатических расстройств и апраксии в правой руке. В августе 2010 г. – третий инсульт в вертебро-базиллярной системе с формированием очага инфаркта в продолговатом мозге справа (по данным клинической картины и МРТ головного мозга от 12.07.2010). В связи с развитием повторных ишемических инсультов на фоне антитромбоцитарной терапии неврологом по месту жительства (согласно рекомендациям ЕСО, 2008) было рекомендовано изменение схемы антиагрегантной терапии в виде комбинации АСК и дипиридамола или замены АСК клопидогрелем. Пациент данных рекомендаций не придерживался (со слов пациента «в связи с плохой переносимостью препаратов»).

Семейный анамнез: отец в возрасте 50 лет перенес инфаркт миокарда, мать с 47 лет страдает ишемической болезнью сердца.

Несмотря на проводимое в течение 3 лет, предшествовавших госпитализации, комплексное лечение, регулярный прием максимальных суточных доз указанных выше препа-

ратов (лечение антигипертензивными препаратами, антиагрегантами, статинами), самочувствие пациента оставалось неудовлетворительным. Пациента беспокоили постоянные головные боли, слабость, недомогание, головокружение, шум в ушах, одышка, сжимающие боли за грудиной, отмечались эпизоды частых транзиторных ишемических атак. Цифры АД и ЧСС сохранялись очень высокими, гемодинамика оставалась нестабильной: САД колебалось в диапазоне 160–200 мм рт. ст., ДАД – 90–110 мм рт. ст., ЧСС 70–100 в 1 мин. В этой связи больной был направлен на обследование и лечение в неврологический стационар областной клинической больницы.

При осмотре: общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное. АД 170/110 мм рт.ст., пульс 88 в 1 мин., ритмичный. Пульсация сосудов (бедренных, плечевых, подключичных) не изменена.

В неврологическом статусе: больной контактен, эмоционально лабилен. Определяется альтернирующий синдром Валленберга–Захарченко (паралич мягкого неба справа, дисфагия, дизартрия, дисфония, мозжечковая атаксия справа, гемипарез слева). Афферентная моторная афазия, кинетическая апраксия в правой руке. Левосторонняя нижнеквадрантная гемианопсия. Мышечная сила в конечностях не нарушена, мышечный тонус не изменен, глубокие рефлексы слева повышены. Патологических стопных и кистевых рефлексов нет. В позе Ромберга неустойчив, падает вправо. Походка атактическая с опорой на трость.

В общем анализе крови и мочи, а также в развернутом биохимическом анализе крови существенных отклонений от нормы не выявлено. Были выявлены отклонения в результатах следующих анализов: СКФ 58 мл/мин/1,73 м² (N=80–120 мл/мин/1,73 м²); альбуминурия 10 мг/моль (N=0–3 мг/моль), что свидетельствовало о наличии у пациента ХБП стадии С3а А2. Также определялась дислипидемия с преимущественным повышением ЛПНП и ЛПОНП, повышенное содержание фибриногена в коагулограмме.

В крови пациента диагностировано повышение уровня гомоцистеина – 21,8 мкмоль/л (N=5–15 мкмоль/л). В этой связи дополнительно проведена ДНК-диагностика методом ПЦР на полиморфизм генов фолатного цикла (ФЦ): выявлено гомозиготное носительство мутации C677T (генотип Т/Т). Изменений нуклеотидного состава других генов, участвующих в метаболизме фолатов, выявлено не было. Данные изменения свидетельствовали о первичном характере ГГЦ у пациента.

На УЗДГ+ДС сосудов головы и шеи 21.05.10 г.: определялся стеноз обеих общих (до 30%), левой внутренней (до 35%) и наружных сонных артерий (до 50%).

Лечение ишемического инсульта и сопутствующих заболеваний проводилось соответственно стандартам. Антитромбоцитарная терапия не требовала коррекции и была продолжена в прежнем объеме (АСК 100 мг/сут), т.к. патофизиология инсульта у данного пациента была пересмотрена, и был диагностирован новый фактор риска инсульта у пациента, первичная ГГЦ (Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (ЕСО), 2008).

В связи с выявленными нарушениями ФЦ, первичной ГГЦ пациенту был дополнительно назначен препарат фолиевой кислоты (ФК) в дозе 5 мг/сут для пролонгированного приема с необходимостью последующего контроля уровня ГЦ через 1, 3, 6 месяцев, а затем один раз в год. В ходе последующего наблюдения за пациентом в течение одного года отмечалось стойкое снижение уровня ГЦ до целевых

цифр (через один месяц ГЦ: 8,7 мкмоль/л, через 3 месяца: 7,6 мкмоль/л), нормализовалось АД, выросла СКФ до 70 мл/мин/1,73 м², значительно улучшилось общее состояние, отмечался регресс неврологической симптоматики и отсутствие повторных церебральных и кардиальных сердечно-сосудистых событий.

При катamnестическом наблюдении за пациентом стало известно, что у больного через 2,5 года развилась анемия средней степени тяжести вследствие хронического кровотечения из нижних отделов кишечника. В этой связи 12.03.2013 г. пациент поступил в отделение колопроктологии Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко для дообследования. Клинически и по данным фиброколоноскопии была диагностирована опухоль восходящего отдела ободочной кишки (аденокарцинома толстой кишки, подтвержденная гистологически), а также полипы в сигмовидной и поперечно-ободочной кишке (диаметром 0,8 см). В последующем проведено оперативное лечение: гемиколэктомия справа, электроэксцизия полипов ободочной кишки.

Спустя 4 года от оперативного лечения больной продолжает лечение ФК в дозе 5 мг/сут., антигипертензивные и антиагрегантные препараты, статины. На фоне проводимой терапии отмечается клиническая компенсация: у больного отсутствуют повторные церебро-васкулярные события, достигнуты целевые цифры АД, ЛПНП, отсутствует прогрессирование ХБП (СКФ сохраняется в диапазоне 62–74 мл/мин/1,73 м²). Успешное патогенетическое лечение первичной ГЦ ФК позволило значительно снизить дозы антигипертензивных средств (пациент принимает метопролол 25 мг/сут., эналаприл 20 мг/сут., гидрохлортиазид 6,25 мг/сут., амлодипин 2,5 мг/сут.), а также дозу статинов (розувастатин 5 мг/сут.).

Обсуждение. ГЦ – естественный метаболит незаменимой аминокислоты метионина, появляющийся в организме как побочный продукт ее деметилирования. Метильные группы аминокислоты метионина необходимы для превращения биологически активных веществ путем передачи метильных групп в реакциях превращения: норадреналина в адреналин, гуанидинацетата в креатинин, N-ацетил-5-окситриптамина в мелатонин, фосфатидилэтаноламина в фосфатидилхолин, стабилизации ДНК путем метилирования гистонов и во многих других процессах. В результате потери метильной группы метионин превращается в ГЦ, и, если в клетках нарушены механизмы его реметилирования (восстановления в метионин), ГЦ накапливается сначала в клетках, а затем выходит в кровоток, оказывая системное повреждающее действие [2].

Нарушение механизмов восстановления метионина вследствие недостаточного реметилирования ГЦ обусловлено нарушением фолатного цикла. Основными причинами данного нарушения считаются генетические дефекты ферментов фолатного цикла (метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR, B12-зависимой метионин-синтазы – MTR и метионин-синтазы редуктазы – MTRR), а также приобретенный дефицит фолиевой кислоты, витаминов B6 и B12 [16].

MTHFR играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты. Наиболее изученной мутацией гена MTHFR является вариант, в котором нуклеотид

цитозин (C) в позиции 677, заменен на тимидин (T), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина в сайте связывания фолата. Такой полиморфизм MTHFR обозначается как C677T и наследуется аутосомно-рецессивно. У лиц, гомозиготных по данной мутации, отмечается термоллабильность MTHFR и снижение активности фермента примерно до 35% от среднего значения. Наличие этой мутации сопровождается повышением уровня ГЦ в крови [17]. Фенотипическое проявление данного генетического полиморфизма сильно зависит от внешних факторов – низкого содержания в пище фолатов, курения, приема оральных контрацептивов, длительного использования ряда противосудорожных препаратов. Носительство термоллабильного T-аллеля достаточно широко распространено у представителей европейской расы (присутствует у 30%). Более злокачественный T/T-генотип выявляется примерно у 10 % населения Европы [8, 9]. Необходимо отметить, что вариант T/T связан с тремя группами многофакторных заболеваний у взрослых: сердечно-сосудистыми, развитием ХБП, онкопатологии (колоректальной аденокарциномы, рака молочной железы и яичников).

Высокая частота *церебро-васкулярных и сердечно-сосудистых событий* у пациентов с первичной ГЦ обусловлена развитием тромбоваскулярной болезни [1, 2]. Сложный каскад патологических механизмов развития тромбоваскулярной болезни при ГЦ принято разделять на 2 компонента: *сосудистый* (непосредственное поражение сосудистого русла) и *коагуляционный* компоненты. Считается, что *сосудистый компонент* тромбоваскулярной болезни при ГЦ складывается из образования свободных радикалов в эндотелиоцитах, повышения в них концентрации ЛПНП и ЛПОНП, снижения продукции эндотелиального релаксирующего фактора, уменьшения продукции сульфатированных глюкозаминогликанов, снижения эластичности внутрисосудистой выстилки за счет снижения синтеза простациклина. *Коагуляционный компонент* тромбоваскулярной болезни также во многом связан с нарушением функции эндотелия и тучных клеток, располагающихся в субинтимальных слоях кровеносных сосудов и обеспечивающих синтез и секрецию гепарина – важнейшего регулятора гемостаза. Кроме этого, повышенные концентрации ГЦ приводят к угнетению синтеза тромбомодулина, без которого тромбин не образует комплекса, активирующего белковые антикоагулянты – протеинов С и S. Возникновению инсультов и транзиторных ишемических атак при ГЦ также способствуют снижение концентрации анти-тромбина III и эндогенного гепарина, повышение агрегационной способности тромбоцитов [2, 3].

Кроме повреждения сосудистого русла, при ГЦ создаются условия для повреждения *гломерулярного и канальцевого аппарата почек* и интерстициальной ткани, т.е. ГЦ обладает непосредственным нефротоксическим действием и может являться причиной

развития ХБП [6]. Описанные патологические механизмы, по-видимому, объясняют тот факт, что распространенность ГГЦ у пациентов с ХБП в несколько раз превышает общепопуляционную уже при начальной дисфункции почек. Проведенные к настоящему времени исследования, посвященные изучению роли ГГЦ как нефротоксического фактора, убедительно доказывают связь ГГЦ с развитием микроальбуминурии [5].

С другой стороны, у лиц с наличием ХБП и отсутствием первичной ГГЦ создаются условия к повышению концентрации ГЦ вследствие недостаточности его экскреции почечным аппаратом. Вторично развившиеся высокие концентрации ГЦ у больных с выраженной ХБП и/или находящихся на программном гемодиализе также как первичная ГГЦ провоцируют развитие тромбоскулярной болезни и сердечно-сосудистых событий. Считается, что примерно у 75% пациентов, находящихся на программном гемодиализе, присутствует ГГЦ, а церебро-васкулярные и кардиальные события являются основной непосредственной причиной смерти больных ХБП как на диализном, так и на диализном периодах [5, 6].

Еще одним негативным следствием системного эффекта ГГЦ является онкогенез. Нарушения метаболизма фолатов негативно влияют на процессы метилирования ДНК, ее стабильность, что, по-видимому, лежит в основе канцерогенеза [14]. Выявлена определенная взаимосвязь между полиморфизмами гена MTHFR и развитием предраковых и раковых состояний колоректальной области [13]. В литературе приводятся данные клинических исследований группы больных с полипозом толстого кишечника с определением уровня фолата в эритроцитах и наличия полиморфизма C677T гена MTHFR. Многофакторный анализ показал, что генотип MTHFR, курение и фолатный статус являются существенными компонентами высокого риска аденоматоза толстого кишечника. При генотипе T/T риск развития колоректальной аденомы повышается в 3 раза [7, 13].

Таким образом, первичную ГГЦ следует рассценивать как системный процесс, и учитывать высокий риск совместного возникновения церебро-васкулярной, почечной и онкологической патологии у каждого пациента с повышением ГЦ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайфуллина Р.Ф., Катина М.Н., Ризванова Ф.Ф. Роль генетического полиморфизма в патогенезе цереброваскулярных заболеваний // Казанский медицинский журнал. 2012. № 4. С. 663–667.
2. Ефимов В.С., Озолина Л.А., Кашежева А.З. и др. Гипергомоцистеинемия в клинической практике: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 80 с.
3. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Устюжанина М.К. Гипергомоцистеинемия и поражение головного мозга // Неврологический журнал. 2004. №3. С. 48–54.

4. Нестеренко О.В., Бородулин В.Б., Горемыкин В.И. и др. Значение гипергомоцистеинемии (ГГЦ) в патогенезе хронического пиелонефрита // Фундаментальные исследования. 2014. № 7-1. С. 193–196.
5. Павленко О.А., Колосовская О.Ф., Сибирева Е.Ю. и др. Распространенность, клиническое и прогностическое значение полиморфизма генов II, V факторов свертывания крови и метилентетрагидрофолатредуктазы у пациентов с хронической болезнью почек // Бюллетень сибирской медицины. 2009. № 4 (2). С. 80–85.
6. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Проблема хронической болезни почек в современной медицине // Артериальная гипертензия. 2006. №3 (12). С. 185–193.
7. Akbulut S., Altiparmak E. Increased levels of homocysteine in patients with ulcerative colitis // World J Gastroenterol. 2010. Vol. 16, №19. P. 2411–2416.
8. Bezemerl D., Doggen C.J. et al. No association between the common MTHFR 677 C >T polymorphism and venous thrombosis: results from the MEGA study // Arch. Intern. Med. 2007. Vol. 96, №167. P. 497–501.
9. Botto L., Yang D.Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review // Am. J. Epidemiol. 2000. Vol. 151. P. 862–877.
10. Boushey C.J., Beresford S.A., Omenn G.S. et al. Quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes // J. A. M. A. 1995. Vol. 274. P. 1777–1782.
11. Castro R., Rivera I., Ravasco P. et al. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C-T and 1298A-C mutations are associated with DNA hypomethylation // J. Med. Genet. 2004. Vol.41. P. 454–458.
12. Clarke R., Daly L., Robinson K. et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease // N. Engl. J. Med. 1991. Vol. 324. P. 1149–1155.
13. Cohen V., Panet-Raymond V., Sabbaghian N. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in advanced colorectal cancer: a novel genomic predictor of clinical response to fluoropyrimidine-based chemotherapy // Clin Cancer Res. 2003. Vol. 9(5). P. 1611–1616.
14. Gershoni-Baruch R., Dagan E., Israeli D. et al. Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with breast and/or ovarian cancer risk in Jewish women // Eur J Cancer. 2000. Vol. 36(18). P. 2313–2319.
15. Giovannucci E., Chen J., Smith-Warner S.A. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase, alcohol dehydrogenase, diet, and risk of colorectal adenomas // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003. Vol. 12. P. 970–975.
16. Sucker C. et al. The TT genotype of the C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor in thrombotic microangiopathies: results from a pilot study // Clin Appl Thromb Hemost. 2009. Vol.15, №3. P. 283–288.
17. Stuppia L., Gatta V., Scarciolla O. et al. The methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism and male infertility in Italy // Endocrinol. Invest. 2003. Vol. 26, №7. P. 620–622.

REFERENCES

1. Gaifullina R.F., Katina M.N., Rizvanova F.F. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2012. № 4. pp. 663–667. (in Russian)
2. Efimov V.S., Ozolina L.A., Kashezheva A.Z. et al. *Gipergomotsisteinemiya v klinicheskoi praktike: rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 80 p. (in Russian)
3. Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Ustyuzhanina M.K. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2004. №3. pp. 48–54. (in Russian)
4. Nesterenko O.V., Borodulin V.B., Goremykin V.I. et al. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014. № 7-1. pp. 193–196. (in Russian)
5. Pavlenko O.A., Kolosovskaya O.F., Sibireva E.Yu. et al. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2009. № 4 (2). pp. 80–85. (in Russian)
6. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kayukov I.G. *Arterial'naya gipertenziya*. 2006. №3 (12). pp. 185–193. (in Russian)

Поступила 21.03.17.