

Зимницкая О. В.<sup>1,2</sup>, Петрова М. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

<sup>2</sup> КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск

## НОВЫЕ ДАННЫЕ О ЛОКАЛИЗАЦИИ V2-РЕЦЕПТОРА ВАЗОПРЕССИНА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ 2–3-Й СТЕПЕНИ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, дисфункция эндотелия, V2-рецептор вазопрессина, эндотелиальные прогениторные клетки, слущенные эндотелиоциты.

Ссылка для цитирования: Зимницкая О. В., Петрова М. М. Новые данные о локализации V2-рецептора вазопрессина у пациентов с гипертонической болезнью 2–3-й степени и здоровых лиц. Кардиология. 2018;58(5):41–47.

### РЕЗЮМЕ

**Цель:** сравнить процент эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) и слущенных эндотелиоцитов от общего количества клеток лимфоцитарной фракции у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) 2–3-й степени и практически здоровых лиц и оценить экспрессию рецепторов вазопрессина на эндотелиальных прогениторных клетках. **Материалы и методы.** Обследованы 20 пациентов с ГБ 2–3-й степени и 10 практически здоровых лиц контрольной группы. Проведены выделение ЭПК из плазмы крови, иммуноцитохимическое исследование методом комбинированного окрашивания с использованием первичных и вторичных антител; конфокальная микроскопия ЭПК и слущенных эндотелиоцитов. **Результаты.** Выявлено, что процент ЭПК (фенотип CD31+CD133+) от общего количества клеток лимфоцитарной фракции у пациентов с ГБ 2-й степени ( $p=0,013$ ) и у пациентов с ГБ 3-й степени выше, чем у практически здоровых лиц ( $p=0,008$ ). Установлено, что процент слущенных эндотелиоцитов (фенотип CD31+CD133-) от общего количества клеток лимфоцитарной фракции у пациентов с ГБ 2-й степени ( $p=0,008$ ) и у пациентов с ГБ 3-й степени выше, чем у практически здоровых лиц ( $p=0,019$ ). Впервые выявлена локализация V2-рецептора вазопрессина на мембране ЭПК. **Заключение.** У пациентов с ГБ 2-й и 3-й степени значительно повышается процент ЭПК и слущенных эндотелиоцитов от общего количества клеток лимфоцитарной фракции, впервые выявлена локализация V2-рецептора вазопрессина на мембране ЭПК.

Zimnitskaya O. V.<sup>1,2</sup>, Petrova M. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

<sup>2</sup> Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

## NEW DATA ON THE LOCALIZATION OF THE VASOPRESSIN V2-RECEPTOR IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION 2–3 DEGREE AND HEALTHY PERSONS

Keywords: essential hypertension; endothelial dysfunction; vasopressin V2-receptor; endothelial progenitor cells; exfoliated endothelial cells.

For citation: Zimnitskaya O. V., Petrova M. M. New Data on the Localization of the Vasopressin V2-Receptor in Patients With Essential Hypertension 2–3 Degree And Healthy Persons. Kardiologiia. 2018;58(5):41–47.

### SUMMARY

**Aim:** to compare the percentage of endothelial progenitor cells and exfoliated endothelial cells in the total number of cells of lymphocytic fraction in patients with essential hypertension (EH) and practically healthy persons, and to evaluate expression of vasopressin V2 receptor on the endothelial progenitor cells. **Materials and methods.** We examined 20 patients with 2–3-degree EH and 10 practically healthy persons. Clinical examination of patients included electrocardiography, echocardiography, biochemical blood analysis/isolation of Endothelial progenitor cells were isolated from blood plasma. Immunocytochemical study was performed by the method of combined staining using primary and secondary antibodies. Microscope Olympus FV10i was used for confocal microscopy of endothelial progenitor cells and exfoliated endothelial cells. **Results.** The percentage of endothelial progenitor cells (phenotype CD31+CD133+) in the total number of cells of the lymphocytic fraction was significantly higher in patients with EH in comparison with healthy individuals ( $p=0.013$  and  $p=0.008$  for 2 and 3 degrees EH, respectively). The percentage of exfoliated endothelial cells (phenotype CD31+CD133-) in the total number of cells of the lymphocytic fraction was also significantly higher in patients with EH in comparison with healthy individuals ( $p=0.008$  and  $p=0.019$  for 2 and 3 degrees EH, respectively). For the first time we identified the localization of vasopressin V2-receptor on the membrane of endothelial progenitor cells. **Conclusion.** In patients with 2–3 degrees EH the percentage of endothelial progenitor cells and exfoliated endothelial cells of the total number of cells of the lymphocytic fraction is significantly was found to be increased. Localization of vasopressin V2-receptor on the membrane of endothelial progenitor cells was detected.

Гипертоническая болезнь (ГБ) в России и во всем мире является одной из наиболее важных медико-социальных проблем. Это обусловлено широким распространением артериальной гипертензии (АГ) в России и тяжелыми осложнениями этой болезни, такими как инсульт, инфаркт миокарда, тяжелая сердечная недостаточность, расслаивающаяся аневризма аорты, нефросклероз, хроническая почечная недостаточность [1–3]. При ГБ развиваются гиперпластические и гипертрофические изменения во внутренней оболочке артерий в виде расщепления эластической пластины на многочисленные слои: гиперплазия соединительнотканых элементов артериальной стенки, возрастное изменение, включающее эластоз и эластофиброз. Это приводит к снижению демпфирующей функции эластических артерий, повышению их жесткости [4]. Ключевым звеном патогенеза ГБ является дисфункция эндотелия [5]. На молекулярном уровне причинами дисфункции эндотелия служит нарушение локальной продукции оксида азота (NO), вызывающего вазодилатацию, ингибирующего адгезию и агрегацию тромбоцитов, предотвращающего миграцию и пролиферацию клеток, разрастание атеросклеротических бляшек. На клеточном уровне причиной дисфункции эндотелия являются повреждение и ускоренный апоптоз эндотелиальных клеток, возникающий при длительном воздействии факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [6]. К дисфункции эндотелия может приводить накопление в субэндотелиальном пространстве модифицированных форм липопротеинов низкой плотности [7]. При дисфункции эндотелия снижается выработка вазодилататоров (оксид азота, простациклин) и повышается синтез вазоконстрикторов (эндотелин-1, тромбоксан A<sub>2</sub>), происходит активация эндотелия, который начинает экспрессировать молекулы клеточной адгезии, такие как растворимая форма молекул клеточной адгезии эндотелия и тромбоцитов 1-го типа (sPECAM-1), межклеточной адгезии (ICAM-1, ICAM-2), адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1), Р-селектин, Е-селектин, L-селектин [8–10].

Вазопрессин (антидиуретический гормон, аргинин вазопрессин) – пептидный нейрогормон с коротким периодом полураспада, составляющим 5–20 мин [11], синтезирующийся в нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса. Вазопрессин поступает по аксонам нейронов гипоталамуса в заднюю долю гипофиза – нейрогипофиз. Секретция вазопрессина в кровь происходит в ответ на увеличение осмотического давления плазмы крови [12]. Гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) поддерживает высокий уровень вазопрессина в крови [13]. Вазопрессин действует на 3 типа рецепторов: V1A, V1B, V2. Все рецепторы вазопрессина являются классически-

ми мембранными рецепторами [14]. При действии вазопрессина на V1A-рецепторы, встроенные в мембраны гладких мышечных клеток сосудов, происходит сокращение гладких мышц сосудов (вазопрессорный эффект). В физиологических условиях вазопрессорный эффект вазопрессина выражен незначительно: увеличение секреции вазопрессина повышает артериальное давление (АД) не более чем на 5–10 мм рт. ст. [15]. Воздействуя на V1B-рецепторы головного мозга, вазопрессин играет роль нейромедиатора [16]. V2-рецепторы вазопрессина локализованы на базолатеральной мембране клеток собирательных трубочек почек и клеток восходящего отдела петли Генле [14]. При действии вазопрессина на V2-рецепторы, встроенные в мембрану клеток собирательных трубочек почек, происходит реабсорбция воды в организме – антидиуретический эффект [11, 16]. Вазопрессин связывается с G-белками V2-рецептора на базолатеральной мембране клеток собирательных трубочек почек, происходит активация аденилатциклазы, образуется циклический аденозинмонофосфат, и поочередно включаются водные каналы аквапорина-2 на апикальной мембране клеток собирательных трубочек почек. Аквапорин-2 представляет собой «водный канал», избирательно пропускающий молекулы воды. Таким образом, взаимодействуя с V2-рецепторами, вазопрессин увеличивает реабсорбцию воды в собирательных трубочках почек [14, 17, 18].

По современным представлениям, в процессах репарации поврежденного сосудистого эндотелия и неоваскуляризации ишемизированных тканей важную роль играют эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК). Под воздействием цитокинов и факторов роста происходит высвобождение ЭПК из депо (костный мозг, селезенка, печень, жировая ткань) [19, 20]. Главными факторами, стимулирующими мобилизацию ЭПК из костного мозга, являются фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, стромальный фактор 1-го типа (SDF-1), эстрогены [21, 22]. При повреждении сосудов ЭПК выходят из депо, возникает их направленная миграция по кровотоку в зоны поврежденного эндотелия, где ЭПК включаются в формирование сосудистой сети путем дифференцировки в эндотелиальные клетки. Таким образом, ЭПК играют важную роль в репарации сосудистой стенки [20]. На поверхности ЭПК экспрессируются разные маркеры стволовых клеток (CD34, CD133); маркеры эндотелиальных клеток (CD31, CD144, фактор фон Виллебранда), а также рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2-го типа (VEGFR2), эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), тирозинкиназный рецептор 2 (Tie-2), рецептор домена киназной вставки (KDR) [19, 23, 24]. Существует много фенотипов ЭПК, но маркеры для их идентифика-

**Таблица 1. Основные поверхностные маркеры ЭПК и слущенных эндотелиоцитов**

| Маркер ЭПК | ЭПК | Слущенные эндотелиоциты |
|------------|-----|-------------------------|
| CD31       | +   | +                       |
| CD133      | +   | –                       |
| VEGFR2     | +   | +                       |
| vWf        | +   | +                       |

ЭПК – эндотелиальные прогениторные клетки; vWf – фактор фон Виллебранда; VEGFR2 – рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2-го типа.

ции не определены. Чаще всего для определения ЭПК используют сочетанную экспрессию поверхностных маркеров CD34, CD133 и VEGFR2 [21]. В настоящее время не установлено влияние вазопрессина на ЭПК, а также не изучены механизмы влияния вазопрессина на развитие дисфункции эндотелия.

При действии на стенку сосуда повреждающих факторов, таких как высокое АД, гипергликемия, происходит «отделение» эндотелиоцитов от сосудистой стенки и попадание их в кровоток. Эти эндотелиоциты называются слущенными, или циркулирующими; они имеют поверхностный маркер CD31 [25]. В табл. 1 представлены основные рецепторы ЭПК и слущенных эндотелиоцитов.

У здоровых лиц низкий уровень слущенных эндотелиоцитов в периферической крови. Увеличение количества слущенных эндотелиоцитов в периферической крови наблюдается при прогрессировании дисфункции эндотелия, при любом повреждении стенки сосуда [25].

Цель исследования: сравнить процент ЭПК и слущенных эндотелиоцитов от общего количества клеток лимфоцитарной фракции у пациентов с ГБ 2–3-й степени и практически здоровых лиц и оценить экспрессию рецепторов вазопрессина на ЭПК.

## Материал и методы

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Красноярского государственного меди-

цинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого. Критерии включения в исследование: возраст от 40 до 71 года, установленный диагноз ГБ II или III стадии в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества по диагностике и лечению АГ 2013 г., 2-я или 3-й степень АГ, подписанное добровольное информированное согласие. Критерии исключения: вторичная АГ, онкологические заболевания, заболевания почек, сахарный диабет, бронхиальная астма, эндокринная патология, системные заболевания соединительной ткани, курение на момент включения в обследование.

До включения в исследование у всех пациентов исследуемой группы была исключена вторичная АГ на основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра, измерения АД на верхних и нижних конечностях, ультразвукового исследования почек и надпочечников, дуплексного сканирования с цветовым доплеровским картированием сосудов почек, биохимического анализа крови, общего анализа мочи и суточного анализа мочи на катехоламины. Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 2.

Проведены клинический осмотр, измерение АД, электрокардиография, трансторакальная доплер-эхокардиография, биохимический анализ крови, у всех пациентов проведен забор 4 мл венозной крови для выделения ЭПК, выполнено иммуноцитохимическое исследование методом комбинированного окрашивания (анализ коэкспрессии 3 антигенов, иммунофлюоресцентный вариант) с использованием первичных и первично-меченых (mouse monoclonal anti-CD31 antibody; rabbit anti-AVPRV2; PE anti-CD133 antibody) и вторичных (donkey anti-mouse IgG Alexa Fluor 405; goat anti-rabbit IgG Alexa Fluor 647) антител. Микроскопирование препаратов проводили на автоматизированном конфокальном лазерном сканирующем микроскопе с водной иммерсией Olympus FV10i. Клетки подсчитывали в 10 полях зрения при увеличении 600–6000 (за счет оптического и цифрового увеличения). Увеличение 6000 использовали для фото-

**Таблица 2. Клиническая характеристика исследуемой группы (n=20)**

| Параметр                       | ГБ 2-й степени (n=13) | ГБ 3-й степени (n=7) | p     |
|--------------------------------|-----------------------|----------------------|-------|
| Возраст, годы                  | 58 (51; 60)           | 61 (54; 64)          | 0,23  |
| Пол м: ж, %                    | 69:31                 | 29:71                | –     |
| Длительность ГБ, годы          | 10 (5; 14)            | 20 (5; 24)           | 0,04  |
| Ожирение, %                    | 46                    | 57                   | 0,14  |
| Семейный анамнез ранних ССЗ, % | 62                    | 86                   | 0,06  |
| ОНМК, ТИА в анамнезе, %        | 7,7                   | 28,6                 | 0,018 |
| Наличие ИБС, %                 | 54                    | 43                   | 0,47  |
| ОИМ в анамнезе, %              | 23                    | 14                   | 1     |
| АКШ, МКШ в анамнезе, %         | 7,7                   | 0                    | 0,07  |

ГБ – гипертоническая болезнь; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; АКШ – аортокоронарное шунтирование; МКШ – маммарокоронарное шунтирование.

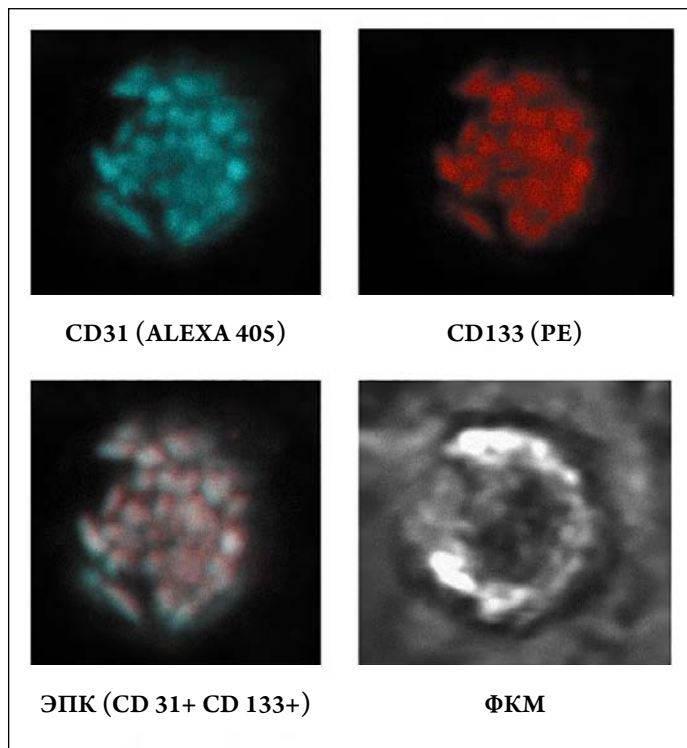


Рис. 1. ЭПК периферической крови (ув. 6000 за счет цифрового и оптического увеличения).

ЭПК – эндотелиальная прогениторная клетка; CD31 – маркер эндотелиальных клеток; Alexa 405 – флуоресцентный краситель; CD133 – маркер стволовых клеток; PE – первично-меченые антитела; ФКМ – фазово-контрастная микроскопия.

графирования отдельных ЭПК, которые идентифицированы как CD31+CD133+клетки, слущенные эндотелиоциты – как CD31+CD133–. Подсчитывали процент ЭПК от общего количества клеток лимфоцитарной фракции, процент слущенных эндотелиоцитов от общего количества клеток лимфоцитарной фракции.

Перед началом анализа все вариационные ряды тестировали на нормальность с помощью расчета статистики Колмогорова–Смирнова. Так как распределение признаков было отличным от нормального, применяли непараметрические методы статистики. Количественные данные

представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме (25%; 75%). Для множественных сравнений применяли критерий Краскела–Уоллиса. Последующие попарные сравнения проводили с использованием критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Исследуемая и контрольная группы были сопоставимы по возрасту. Возраст обследуемых лиц контрольной группы составил 59 (53; 65) лет, возраст исследуемой группы – пациентов с ГБ 2-й степени – 58 (51; 60) лет, с ГБ 3-й степени – 61 (54; 64) год. Сравнения 3 групп по возрасту проводились с использованием критерия Краскела–Уоллиса, статистически значимых различий по возрасту пациентов и длительности ГБ между группами не выявлено.

Нами выделены ЭПК (рис. 1).

При множественном сравнении 3 групп (контрольная, пациенты с ГБ 2-й степени, пациенты с ГБ 3-й степени) с использованием критерия Краскела–Уоллиса установлено, что между группами существуют статистически значимые различия по проценту ЭПК от общего количества клеток лимфоцитарной фракции ( $p = 0,012$ ), и по проценту слущенных эндотелиоцитов от общего количества клеток лимфоцитарной фракции ( $p = 0,013$ ). В дальнейшем проводили попарные сравнения с использованием критерия Манна–Уитни. Выявлено, что процент ЭПК (фенотип CD31+CD133+) от общего количества клеток лимфоцитарной фракции у пациентов с ГБ 2-й степени ( $p = 0,013$ ) и у пациентов с ГБ 3-й степени статистически значимо выше, чем у здоровых лиц ( $p = 0,008$ ; табл. 3). Различий по проценту ЭПК от общего количества клеток лимфоцитарной фракции у пациентов с ГБ 2-й и 3-й степени не выявлено ( $p = 0,721$ ). Кроме того, установлено, что процент слущенных эндотелиоцитов (фенотип CD31+CD133–) от общего количества клеток лимфоцитарной фракции

Таблица 3. Сравнение процента ЭПК и слущенных эндотелиоцитов от общего количества клеток лимфоцитарной фракции в 3 группах

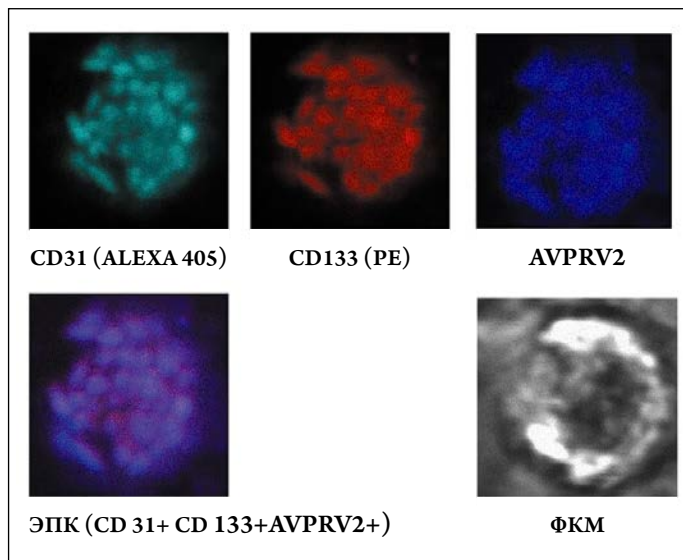
| Параметр                                                                           | Контрольная группа | Пациенты с ГБ 2-й степени | Пациенты с ГБ 3-й степени | P                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Возраст, годы                                                                      | 59 (53; 65)        | 58 (51; 60)               | 61 (54; 64)               | $P_{(1-2)} = 0,555$<br>$P_{(1-3)} = 0,961$<br>$P_{(2-3)} = 0,218$     |
| Процент ЭПК от общего количества клеток лимфоцитарной фракции                      | 50,8 (35,6; 60,0)  | 68,9 (55,5; 80,5)         | 74,2 (64,6; 86,6)         | $P_{(1-2)} = 0,013^*$<br>$P_{(1-3)} = 0,008^*$<br>$P_{(2-3)} = 0,721$ |
| Процент слущенных эндотелиоцитов от общего количества клеток лимфоцитарной фракции | 6,5 (3,1; 13,4)    | 18,6 (11,6; 27,1)         | 20,6 (8,5; 33,1)          | $P_{(1-2)} = 0,008^*$<br>$P_{(1-3)} = 0,019^*$<br>$P_{(2-3)} = 0,905$ |

Попарные сравнения между группами проводили по критерию Манна–Уитни; \* –  $p < 0,05$ .

у пациентов с ГБ 2-й ( $p=0,008$ ) и у пациентов с ГБ 3-й степени статистически значимо выше, чем у здоровых лиц ( $p=0,019$ ; см. табл. 3).

До сих пор ведутся дискуссии о том, какой уровень ЭПК (высокий или низкий) в периферической крови является предиктором сердечно-сосудистых осложнений. N. Werner и соавт. в ходе годичного исследования, в котором использовался фенотип ЭПК CD34+KDR+, установили, что более высокое содержание ЭПК в периферической крови ассоциировалось с низким риском сердечно-сосудистой смертности [26]. В то же время, по результатам 5-летнего проспективного исследования, проведенного итальянскими учеными F. Pelliccia и соавт., в котором использовались иные фенотипы (CD34+KDR+CD45 и CD133+KDR+CD45), установлено, что повышенное количество ЭПК в периферической крови ассоциировалось с увеличением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как смерть, острый инфаркт миокарда, инсульт [27]. В исследовании G. Wacławowsky и соавт. установлено, что у здоровых лиц, не занимавшихся физическими упражнениями до исследования, уровень ЭПК снижался после проведения аэробных упражнений [28]. Результаты нашего исследования свидетельствуют, что при ГБ 2-й и 3-й степени уровень ЭПК в плазме крови статистически значимо повышается. Мы считаем, что повышение процента ЭПК в периферической крови при ГБ свидетельствует о компенсаторной реакции организма в ответ на развитие дисфункции эндотелия, а повышение процента слущенных эндотелиоцитов – о повреждении эндотелия.

До проведения нашего исследования было известно, что V2-рецепторы вазопрессина находятся на базолатеральной мембране клеток собирательных трубочек почек и клеток восходящего отдела петли Генле. V2-рецепторы вазопрессина представляют собой классические мембранные рецепторы, через которые вазопрессин реализует свой антидиуретический эффект [14, 19]. В нашем исследовании впервые выявлена локализация V2-рецептора вазопрессина (AVPRV2) на мембране ЭПК (рис. 2). На фотографии, сделанной конфокальным микроскопом, видно, что ЭПК имеет поверхностные маркеры CD31 (маркер эндотелиальных клеток), CD 133



**Рис. 2. Локализация V2-рецепторов вазопрессина на мембране ЭПК.**

CD31 – маркер эндотелиальных клеток; Alexa 405 – флуоресцентный краситель; CD133 – маркер стволовых клеток; PE – первично-меченые антитела; AVPRV2 – V2-рецептор вазопрессина; ЭПК – эндотелиальная прогениторная клетка; ФКМ – фазово-контрастная микроскопия.

(маркер стволовых клеток) и V2-рецептор вазопрессина. По нашему мнению, локализация V2-рецептора вазопрессина на мембране ЭПК свидетельствует о влиянии вазопрессина на развитие дисфункции эндотелия.

## Заключение

У пациентов с гипертонической болезнью 2–3-й степени значительно повышается процент эндотелиальных прогениторных клеток и слущенных эндотелиоцитов от общего количества клеток лимфоцитарной фракции. В нашем исследовании впервые выявлена локализация V2-рецептора вазопрессина на мембране эндотелиальных прогениторных клеток. Эти новые данные свидетельствуют о влиянии вазопрессина на дисфункцию эндотелия, что позволит в дальнейшем использовать V2-рецептор вазопрессина на эндотелиальных прогениторных клетках как новую мишень для антигипертензивных препаратов и эндотелиопротекторов.

*Конфликта интересов не заявляется.*

## Сведения об авторах:

Зимницкая О. В. – к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; кардиолог консультативно-диагностической поликлиники КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск.

Петрова М. М. – д. м. н., проф., проректор по науч. работе, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск.

E-mail: zvezda\_5786@mail.ru

# Information about the author:

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Olga V. Zimmickaya – PhD.

E-mail: zvezda\_5786@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Grinshtejn Ju.I., Petrova M.M., Shabalin V.V. et al. The prevalence of arterial hypertension in the Krasnoyarsk region according to epidemiological studies ESSE-RF. *Arterial'naja gipertenzija* 2016;22 (6):551–559. Russian (Гринштейн Ю.И., Петрова М.М., Шабалин В.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в Красноярском крае по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Артериальная гипертензия* 2016;22 (6):551–559).
2. Lilly L. Pathophysiology of the cardiovascular system. Pod red. L. S. Lilli. *Per. sangl. 3-e izd., ispr. ipererab. M.: BINOM. Laboratorija znaniy.* 2010;672с. Russian (Лилли Л.С. Патология сердечно-сосудистой системы. Под ред. Л. С. Лилли. Пер. с англ., 3-е изд., испр. и перераб. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2010;672с.)
3. Chazova I.E., Oshhepkova E.V., Zhernakova Ju.V. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskij vestnik* 2015;10 (1):3–30. Russian (Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Кардиологический вестник* 2015;10 (1):3–30).
4. Titov V.N., Dmitriev V.A., Oshhepkova E.V. et al. The biological reaction of inflammation, methylglyoxal of blood plasma, functional and structural changes of elastic-type arteries at the early stage of hypertension. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika* 2012;8:3–8. Russian (Титов В.Н., Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В. и др. Биологическая реакция воспаления, метилглиоксаль плазмы крови, функциональные и структурные изменения артерий эластического типа на ранней стадии гипертонической болезни. *Клиническая лабораторная диагностика* 2012;8:3–8).
5. Zagidullin N.Sh., Valeeva K.F., Gassanov N., Zagidullin Sh.Z. The value of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases and methods of its pharmacological correction. *Kardiologija* 2010;50 (5):54–60. Russian (Загидуллин Н.Ш., Валеева К.Ф., Гассанов Н., Загидуллин Ш.З. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции. *Кардиология* 2010;50 (5):54–60).
6. Ruda M.M., Arefyeva T.I., Vyborov O.N. et al. Endothelial cells precursors and endothelium dysfunction in patients with coronary heart disease and concomitant diabetes mellitus. *Kardiologicheskij vestnik* 2008;3 (1):53–60. Russian (Руда М.М., Арефьева Т.И., Выборов О.Н. и др. Предшественники эндотелиальных клеток и дисфункция эндотелия у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом. *Кардиологический вестник* 2008;3 (1):53–60).
7. Balahonova T.V., Demidova A.K., Karpov Ju.A. et al. The effect of 3-month ingestion of simvastatin 40 mg on lipid levels of the blood plasma of endothelial function and C-reactive protein level in patients with stable ischemic heart disease. *Vestnik novyh tehnologij* 2006; XIII (1):114. Russian (Балахонова Т.В., Демидова А.К., Карпов Ю.А. и др. Влияние 3-месячного приема симvastатина 40 мг на уровень липидов плазмы крови, функциональное состояние эндотелия и уровень С-реактивного белка у больных со стабильной ишемической болезнью сердца. *Вестник новых технологий* 2006; XIII (1):114).
8. Popova L.A., Vaizova O.E. Modern views on vascular endothelium from the position of General systems theory (part I). *Fundamental'nye issledovaniya* 2011;10:354–358. Russian (Попова Л.А., Ваизова О.Е. Современные представления о сосудистом эндотелии с позиции общей теории систем (часть I). *Фундаментальные исследования* 2011;10:354–358).
9. Korjakina L. B., Pivovarov Ju. I., Kuril'skaja T. E. et al. Dysfunction of the vascular endothelium in arterial hypertension and coronary heart disease (review of literature). *Bjulleten' VSNC SO RAMN* 2013;2:165–170. Russian (Корякина Л.Б., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е. и др. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы). *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН* 2013;2:165–170).
10. Vasil'ev I. S., Vasil'ev S. A., Abushkin I. A. Angiogenesis (literature review). *Chelovek. Sport. Medicina* 2017;17 (1):36–45. Russian (Васильев И.С., Васильев С.А., Абушкин И.А. Ангиогенез (литературный обзор). *Человек. Спорт. Медицина* 2017;17 (1):36–45).
11. Santillan M.K., Santillan D.A., Scroggins S.M. et al. Vasopressin in preeclampsia: a novel very early human pregnancy biomarker and clinically relevant mouse model. *Hypertension* 2014;64 (4):852–859.
12. Hanouna G., Haymann J.P., Baud L. et al. Vasopressin regulates renal calcium excretion in humans. *Physiological reports* 2015;3 (11).DOI: 10.14814/phy.12562.
13. Kokorin V.A., Ljusov V.A., Shajdjuk O.Ju. The prognostic significance of increasing the activity of neurohumoral systems in patients with myocardial infarction. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija* 2011;14 (10):37–43. Russian (Кокорин В.А., Люсов В.А., Шайджук О.Ю. Прогностическая значимость повышения активности нейрогуморальных систем у больных инфарктом миокарда. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация* 2011;14 (10):37–43).
14. Rotondo F., Butz H., Syro L. V. et al. Arginine vasopressin (AVP): a review of its historical perspectives, current research and multifunctional role in the hypothalamohypophyseal system. *Pituitary* 2016;19 (4):345–355.
15. Tjuzikov I.A., Kalinchenko S.Ju., Vorslov L. O. et al. Vasopressin: nonclassical effects and the role in the pathogenesis of age-associated diseases. *Jeftektivnaja farmakoterapija* 2015;26:38–50. Russian (Тюзииков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О. и др. Вазопрессин: неклассические эффекты и роль в патогенезе ассоциированных с возрастом заболеваний. *Эффективная фармакотерапия* 2015;26:38–50).
16. Mavani G.P., DeVita M. V., Michelis M.F. A review of the non-pressor and nonantidiuretic actions of the hormone vasopressin. *Front. Med. (Lausanne)* 2015;2 (19):1–11. DOI: 10.3389/fmed.2015.00019.
17. Olesen E. T., Fenton R. A. Aquaporin-2 membrane targeting: still a conundrum. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;312 (4):744–747. DOI: 10.1152/ajprenal.00010.2017.
18. Dr. Sujit Kumar Shrestha Case Discussion on Central Diabetes Insipidus. <http://epomedicine.com/clinical-cases/case-discussion-on-central-diabetes-insipidus/> (30 May 2017)
19. Michurova M. S., Kalashnikov V. Ju., Smirnova O. M. et al. The role of endothelial progenitor cells in the development of complications of diabetes. *Saharnyj diabet* 2015;18 (1):24–32. Russian (Мичурова М.С., Калашников В.Ю., Смирнова О.М. и др. Роль эндотелиальных прогениторных клеток в развитии осложнений сахарного диабета. *Сахарный диабет* 2015;18 (1):24–32).
20. Qiao J., Ding L., Fu J. Endothelial progenitor cells improve the quality of transplanted hematopoietic stem cells and maintain longer term effects in mice. *Ann Hematol* 2017;96 (1):107–114. DOI: 10.1007/s00277-016-2821-9.

21. Michurova M.S., Kalashnikov V.Ju., Smirnova O.M. et al. Mobilization of endothelial progenitor cells after carrying out endovascular intervention in patients with diabetes mellitus of the second type. *Saharnyj diabet* 2014;4:35–42. Russian (Мичурова М.С., Калашников В.Ю., Смирнова О.М. и др. Мобилизация эндотелиальных прогениторных клеток после проведения эндоваскулярных вмешательств больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет* 2014;4:35–42).
22. Caiado F., Dias S. Endothelial progenitor cells and integrins: adhesive needs. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012;5:4. DOI: 10.1186/1755-1536-5-4.
23. Peng J., Liu B., Q.L. Ma Q.L. et al. Dysfunctional endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases: role of NADPH oxidase. *J Cardiovasc Pharmacol* 2015;65 (1):80–87.
24. Yoon J.W., Jang I.H., Heo S.C. et al. Isolation of Foreign Material-Free Endothelial Progenitor Cells Using CD31 Aptamer and Therapeutic Application for Ischemic Injury. *PLoS One* 2015;10 (7).DOI: 10.1371/journal.pone.0131785.
25. Fadini G.P., Avogaro A. Cell-based methods for ex vivo evaluation of human endothelial biology. *Cardiovasc. Res* 2010;87 (1):12–21.
26. Werner N., Kosiol S., Schiegl T. et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005;353 (10):999–1007. DOI:10.1056/NEJMoa043814
27. Pelliccia F., Pasceri V., Rosano G. et al. Endothelial progenitor cells predict long-term prognosis in patients with stable angina treated with percutaneous coronary intervention: five-year follow-up of the PROCREATION study. *Circulation Journal* 2013;77 (7):1728–1735.
28. Waclawovsky G., Umpierre D., Figueira F.R. et al. Exercise on Progenitor Cells in Healthy Subjects and Patients with Type 1 Diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2016;48 (2):190–199. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000764.

Поступила 08.09.17 (Received 08.09.17)