

# ДИНАМИКА И ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ, НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ АТОРВАСТАТИН

УДК 615.03:615.2:616.61-078  
Поступила 26.11.2012 г.



**А.Л. Барсук**, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии;  
**А.М. Возова**, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии;  
**Е.В. Малинок**, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии;  
**Л.В. Ловцова**, д.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии;  
**И.Е. Окрут**, к.б.н., ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики ФПКВ;  
**В.Б. Кузин**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии

Нижегородская государственная медицинская академия, 603005, Н. Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

**Цель исследования** — изучить взаимосвязь изменений показателей состояния эндотелия и иммунного статуса у пациентов, находящихся на программном гемодиализе (ПГД), на фоне лечения препаратом аторвастатин.

**Материалы и методы.** В исследование включено 54 человека, которые методом простой рандомизации были разделены на две группы. Пациенты основной группы (n=28) получали препарат аторвастатин по 20 мг 1 раз в сутки в течение 30 сут на фоне ПГД, в группе сравнения (n=26) — находились только на ПГД. Уровень эндотелина (1–21) и активность фактора Виллебранда определяли методом иммуноферментного анализа, содержание стабильных метаболитов оксида азота оценивали с помощью спектрофотометрического метода. Показатели иммунного статуса (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD56) изучали с помощью многопараметрического анализа с применением метода моноклональных антител. Содержание интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1β) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) определяли с помощью иммуноферментного анализа.

**Результаты.** У пациентов, находящихся на ПГД, в течение выбранного нами периода наблюдения (30 сут) отмечены следующие изменения: повышение содержания оксида азота и эндотелина (1–21), снижение активности фактора Виллебранда; уменьшение относительного количества Т-хелперов и увеличение количества цитотоксических Т-лимфоцитов, а также повышение уровня ИЛ-10 и снижение уровня ФНО-α относительно исходных значений. Препарат аторвастатин при использовании его в течение 30 сут не оказывает существенного влияния на состояние эндотелия, но снижает общее количество лимфоцитов и иммунорегуляторный индекс, а также уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 у пациентов на ПГД.

В группе сравнения в динамике наблюдения обнаружена взаимосвязь изменений таких показателей состояния эндотелия, как уровень оксида азота — с уровнями ИЛ-6 и ИЛ-10, ФНО-α, а также активность фактора Виллебранда — с относительным количеством Т-хелперов и иммунорегуляторным индексом.

В процессе терапии препаратом аторвастатин у обследованной категории пациентов регистрируется только взаимосвязь изменений активности фактора Виллебранда с содержанием ИЛ-6.

**Заключение.** С учетом необходимости длительного применения препаратов статинов у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, в процессе терапии рекомендуется динамический контроль за показателями состояния эндотелия и иммунного статуса.

**Ключевые слова:** программный гемодиализ (ПГД); состояние эндотелия при ПГД; иммунный статус при ПГД; аторвастатин.

## English

## The Dynamics and Interaction of Endothelium State and Immune Status Variations in Program Hemodialysis Patients against the Background of Atorvastatin Therapy

**A.L. Barsuk**, PhD, Associate Professor, the Department of General and Clinical Pharmacology;  
**A.M. Vozova**, Postgraduate, the Department of General and Clinical Pharmacology;  
**E.V. Malinok**, Postgraduate, the Department of General and Clinical Pharmacology;  
**L.V. Lovtsova**, D.Med.Sc., Associate Professor, the Department of General and Clinical Pharmacology;

Для контактов: Барсук Александр Львович, тел. раб. 8(831)436-54-01, тел. моб. +7 910-131-16-05; e-mail: farmnnov@mail.ru

I.E. Okrut, PhD, Tutor, the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, the Faculty of Doctors' Advanced the Training;  
V.B. Kuzin, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod,  
Russian Federation, 603005

**The aim of the investigation** was to study the interaction of endothelium state and immune status variations in program hemodialysis (PHD) patients against the background of atorvastatin therapy.

**Materials and Methods.** 54 patients included in the study were divided into two groups in a random manner. The main group patients (n=28) received atorvastatin, 20 mg a day, for 30 days against the background of PHD, the control patients (n=26) had PHD alone. Endothelin level (1–21) and Willebrand factor activity were determined by enzyme immunoassay, the content of active nitric oxide metabolites was estimated spectrophotometrically. The immune status indices (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD56) were studied by monoparametric analysis using monoclonal antibody technique. The content of interleukins (IL-6, IL-10, IL-1 $\beta$ ) and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were investigated using enzyme immunoassay.

**Results.** PHD patients within the observation period (30 days) were found to have the following changes: high concentration of nitric oxide and endothelin (1–21), reduced Willebrand factor activity; the decrease of relative number of T-helpers and the increased number of cytotoxic T-lymphocytes, as well as the increased IL-10 level and reduced TNF- $\alpha$  level in relation to the initial values. Atorvastatin administration for 30 days does not have any significant effect on endothelium condition, but reduces total lymphocyte count and immunoregulatory index, as well as proinflammatory cytokine IL-6 level in PHD patients.

The control patients in the observation period were found to have the interaction of the changed values of endothelium state (nitric oxide level) with the levels of IL-6 and IL-10, TNF- $\alpha$ , as well as Willebrand factor activity — with relative number of T-helpers and immunoregulatory index.

The patients with atorvastatin therapy were recorded to have nothing but the interaction of the Willebrand factor activity changes with IL-6 content.

**Conclusion.** Due to the necessity of long-term administration of statin preparations in program hemodialysis patients, it is recommended to control the changes of endothelium state and immune status values in the course of the treatment.

**Key words:** program hemodialysis (PHD); endothelium state in PHD; immune status in PHD; atorvastatin.

До настоящего времени эффективность и безопасность применения статинов у пациентов, находящихся на программном гемодиализе (ПГД), изучены недостаточно, хотя актуальность снижения сердечно-сосудистой смертности у этой категории больных огромна — более половины их погибают от кардио-васкулярной патологии [1].

Одним из современных классов лекарственных средств, используемых при различной кардио-васкулярной патологии, являются статины. Многочисленные исследования терапии статинами доказывают высокую эффективность этой группы препаратов для профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии.

Основной механизм действия статинов традиционно связывают с ингибированием ключевого фермента синтеза холестерина 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза) [2]. Однако этот механизм не исчерпывает всех положительных свойств данной группы лекарственных средств. Плейотропные эффекты статинов, не связанные с их влиянием на синтез холестерина (протекция эндотелия, антиоксидантная и противовоспалительная активность, влияние на гемостаз и т.д.), в ряде случаев выходят на первый план в качестве оценки и прогноза терапевтического действия статинов [3].

Установлены механизмы противовоспалительного действия и протекции эндотелия статинами, опосредованные через ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы. Они приводят к снижению уровня мевалоновой кислоты — предшественника изопреноидов (геранилгеранил-пирофосфата и фарнезил-пирофосфата), которые обуславливают активацию Rho-протеина,

инициирующего транскрипцию NF- $\kappa$ B. Последний участвует в индуцировании специфических провоспалительных генов и в инициации механизмов апоптоза. Rho-протеин также подавляет синтез оксида азота и необходим для адгезии моноцитов на поверхности клеток эндотелия [4]. Влияние статинов на функцию эндотелия у пациентов, находящихся на ПГД, практически не исследовано [5, 6].

В последние годы роль воспаления (в том числе его иммунного компонента) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний привлекает внимание многочисленных исследователей. Установлено, что лабораторные признаки активной воспалительной реакции означают неблагоприятный прогноз у здоровых лиц среднего и пожилого возраста, а также при наличии сердечно-сосудистых заболеваний [7].

Особый интерес вызывает влияние статинов на процессы воспаления и иммунной реактивности у пациентов, находящихся на ПГД. Бионесовместимость диализных систем наряду с потерей антиоксидантных субстанций посредством диализа способствуют активации мононуклеарных клеток периферической крови и продукции ряда воспалительных медиаторов, таких как цитокины [8]. Доказано, что высокие уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) у диализных пациентов связаны с увеличением риска сосудистых катастроф, смертности по сердечно-сосудистым причинам и общей смертности. Наиболее важным маркером высокого риска является ИЛ-6 [9].

Активация мононуклеаров и медиаторных систем иммунной реактивности у пациентов, находящихся на ПГД,

приводит к существенным изменениям в клеточном звене иммунитета, которые могут затрагивать все популяции лимфоцитов. Однако информация о направленности этих изменений противоречива и в основном базируется на экспериментальных данных, либо в исследованиях имеется небольшое число наблюдений [10].

Таким образом, неполнота и противоречивость данных по влиянию различных статинов на состояние эндотелия и иммунный статус диализных пациентов являются основанием для проведения исследований в этом направлении.

**Цель исследования** — изучение взаимосвязи изменений показателей состояния эндотелия и иммунного статуса у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, на фоне лечения препаратом аторвастатин.

**Материалы и методы.** Исследования выполнены с использованием клинической базы филиала «ФЕСФАРМ НН» ООО «КОМПАНИЯ «ФЕСФАРМ» и лабораторной базы Нижегородского областного клинического диагностического центра (Н. Новгород). В исследование включено 54 человека.

Критерии включения пациентов в исследование: терминальная хроническая почечная недостаточность; ПГД не менее 6 мес; дислипидемия; возраст 35–70 лет; уровень гемоглобина  $\geq 100$  г/л; степень снижения мочевины (URR, urea reduction rate)  $\geq 65\%$ ; доза диализа  $\geq 1,2$ .

Критерии исключения: сахарный диабет и ревматоидный артрит.

Методом простой рандомизации пациенты разделены на две группы: пациенты 1-й группы (основной,  $n=28$ ) получали препарат аторвастатин («Аторис®», КРКА, Словения) по 20 мг 1 раз в сут, в течение 30 сут на фоне ПГД. Пациенты 2-й группы (сравнения,  $n=26$ ) находились только на ПГД.

Уровень эндотелина (1–21) и активность фактора Виллебранда определяли методом иммуноферментного анализа с помощью фотометра иммуноферментного планшетного «Эфос 9305» (Россия). Содержание оксида азота (NO) оценивали по суммарной концентрации его стабильных метаболитов (нитратов и нитритов), измерение которых проводили с помощью спектрофотометра APEL PD 303 (Япония).

Оценка иммунного статуса включала определение субпопуляций T- и B-лимфоцитов, а также NK-клеток по маркерам CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD56 (с помощью многопараметрического анализа на цитофлюориметре Beckman Coulter (США) с применением метода моноклональных антител). Кроме того, рассчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ) как отношение лимфоцитов с маркерами CD3+CD4 к CD3+CD8.

Содержание интерлейкинов-6, -10, -1 $\beta$  (ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1 $\beta$ ), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) изучали с помощью иммуноферментного анализа на фотометре иммуноферментном планшетном «Эфос 9305» (Россия).

Биохимические показатели исследовали до начала лечения (I обследование) и через 30 сут (II обследование). Объектом исследования являлась сыворотка крови.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием лицензионного статистического пакета STADIA 7.0/prof. Уровень значимости различий между двумя выборками оценивался с помощью параметрических и непараметрических критериев (для выборок, имеющих распределение, не отличающееся от нормального, — с помощью критериев Стьюдента и Фишера; для выборок, имеющих распределение, отличное от нормального, — с помощью критериев Вилкоксона и Ван-дер-Вардена). Результаты исследований обработаны также с помощью метода корреляционного анализа (метод непараметрической корреляции, критерии Кенделла и Спирмена).

Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — средняя арифметическая,  $m$  — стандартная ошибка средней арифметической.

**Результаты.** Через 30 сут терапии препаратом аторвастатин пациентов, находящихся на ПГД, зарегистрировано увеличение концентрации NO относительно исходного уровня на 80,92% ( $p < 0,001$ ), которое вместе с тем практически не отличалось от изменений в группе сравнения (увеличение относительно результатов I обследования на 71,10%,  $p < 0,05$ ) (табл. 1).

После проведенной терапии изучаемым препаратом

Таблица 1  
Динамика показателей состояния эндотелия ( $M \pm m$ )

Показатель	Этап исследования	Группы обследованных	
		основная	сравнения
Содержание оксида азота, мкмоль/л	I обследование	6,92 $\pm$ 0,53	6,92 $\pm$ 0,53
	II обследование	12,52 $\pm$ 1,48 $p < 0,001$	11,84 $\pm$ 2,36 $p < 0,05$
Уровень эндотелина (1–21), фмоль/мл	I обследование	0,90 $\pm$ 0,13	0,90 $\pm$ 0,13
	II обследование	1,96 $\pm$ 0,46 $p < 0,01$	2,02 $\pm$ 0,36 $p < 0,001$
Активность фактора Виллебранда, %	I обследование	161,60 $\pm$ 6,07	161,60 $\pm$ 6,07
	II обследование	134,10 $\pm$ 4,66 $p < 0,01$	132,50 $\pm$ 3,97 $p < 0,01$

Примечание:  $p$  — уровень статистической значимости различий значений по сравнению с результатами I обследования.

Таблица 2

## Динамика показателей клеточного иммунитета (M±m)

Показатель	Этап исследования	Группы обследованных	
		основная	сравнения
Т-лимфоциты (CD3), %	I обследование	76,75±1,32	76,75±1,32
	II обследование	70,65±1,87 $p_1 < 0,05$ ; $p_c < 0,05$	76,76±4,46
Т-хелперы (CD3+CD4), %	I обследование	51,19±1,55	51,19±1,55
	II обследование	42,05±2,98 $p_1 < 0,05$	44,66±4,98 $p_1 < 0,05$
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8), %	I обследование	23,27±1,50	23,27±1,50
	II обследование	24,63±2,51 $p_c < 0,01$	28,42±5,87 $p_1 < 0,01$
В-лимфоциты (CD19), %	I обследование	8,57±0,70	8,57±0,70
	II обследование	9,70±1,98	6,78±1,18
NK-клетки (CD16+CD56), %	I обследование	12,81±1,15	12,81±1,15
	II обследование	13,60±2,69	15,26±4,16
ИРИ (Т-хелперы/цитотоксические Т-лимфоциты)	I обследование	2,36±0,18	2,36±0,18
	II обследование	1,80±0,30 $p_1 < 0,05$ ; $p_c < 0,01$	1,97±0,49

Примечание:  $p_1$  — уровень статистической значимости различий значений по сравнению с результатами I обследования;  $p_c$  — по сравнению с изменениями аналогичного показателя в группе сравнения.

выявлено также повышение уровня эндотелина (1–21) по сравнению с исходным значением: в основной группе — в 2,18 раза ( $p < 0,01$ ), в группе сравнения — в 2,24 раза ( $p < 0,001$ ). При этом через 30 сут отмечалось снижение активности фактора Виллебранда относительно исходных результатов на 17% ( $p < 0,01$ ). У пациентов группы сравнения также выявлено снижение указанного показателя относительно исходного значения на 18% ( $p < 0,01$ ) (см. табл. 1).

На фоне применения аторвастатина у пациентов на ПГД относительное количество В-лимфоцитов (CD19), а также количество NK-клеток (CD16+CD56), причем как в основной, так и в группе сравнения, практически не изменилось по сравнению с результатами I обследования (табл. 2). Относительное количество Т-лимфоцитов (CD3) в основной группе уменьшилось на 7,95% ( $p < 0,05$ ), тогда как в группе сравнения практически не изменилось относительно исходного уровня ( $p < 0,05$  между изменениями показателя в основной группе и группе сравнения). Относительное количество Т-хелперов (CD3+CD4) также уменьшилось в основной группе на 17,86% ( $p < 0,05$ ), в группе сравнения — на 12,76% ( $p < 0,05$ ) относительно данных I обследования. При этом относительное количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8) на фоне аторвастатина существенно не изменилось, а в группе сравнения отмечалось увеличение данного показателя на 22,13% ( $p < 0,01$  по сравнению с I обследованием и основной группой). Кроме того, на фоне аторвастатина выявлено снижение ИРИ относительно данных I обследования на 23,73% ( $p < 0,05$ ), тогда как в группе сравнения указанный показатель практически не изменился ( $p < 0,01$  между изменениями ИРИ в основной группе и группе сравнения) (см. табл. 2).

Динамика содержания цитокинов в сыворотке крови обследованной категории пациентов характеризуется снижением содержания ИЛ-6 на фоне аторвастатина на 7,88% относительно исходного уровня ( $p < 0,05$ ) при незначительном увеличении этого показателя в группе сравнения (табл. 3). Уровень ИЛ-10 повышается практически в одинаковой степени в основной группе (в 9,96 раза;  $p < 0,001$ ) и в группе сравнения (в 10,68 раза;  $p < 0,001$ ), тогда как содержание ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови, напротив, снижается в обеих группах (на 77,03%;  $p < 0,001$  и 68,90%;  $p < 0,001$  соответственно) по сравнению с результатами I обследования. Уровень ИЛ-1 $\beta$  при этом изменяется незначительно как в основной группе, так и в группе сравнения (см. табл. 3).

Выполненный корреляционный анализ показал, что у пациентов на ПГД в процессе терапии препаратом аторвастатин существует прямая корреляционная связь между изменениями содержания ИЛ-6 и активности фактора Виллебранда (коэффициент корреляции Спирмена 0,82;  $p < 0,05$ ).

У пациентов группы сравнения зарегистрирована прямая корреляционная связь между изменениями уровня оксида азота, с одной стороны, и ИЛ-6, а также ФНО- $\alpha$  — с другой (коэффициенты корреляции Спирмена 0,81;  $p < 0,01$  и Кенделла 0,51;  $p < 0,05$  соответственно). Кроме того, у пациентов группы сравнения установлена обратная корреляционная связь между изменениями уровня оксида азота и ИЛ-10 (коэффициент корреляции Спирмена  $-0,60$ ;  $p < 0,05$ ), а также между изменениями активности фактора Виллебранда, с одной стороны, и относительного количества Т-хелперов и ИРИ — с другой (коэффициенты корреляции Спирмена по  $-0,9$ ;  $p < 0,05$ ).

Таблица 3

Динамика содержания цитокинов (M±m)

Показатель	Этап исследования	Группы обследованных	
		основная	сравнения
ИЛ-6	I обследование	4,06±0,66	4,06±0,66
	II обследование	3,74±0,21; p<0,05	4,43±0,92
ИЛ-10	I обследование	0,28±0,13	0,28±0,13
	II обследование	2,79±0,85; p<0,001	2,99±0,67; p<0,001
ИЛ-1β	I обследование	1,22±0,20	1,22±0,20
	II обследование	1,30±0,34	1,38±0,14
ФНО-α	I обследование	5,53±0,65	5,53±0,65
	II обследование	1,27±0,35; p<0,001	1,72±0,42; p<0,001

Примечание: p — уровень статистической значимости различий значений по сравнению с результатами I обследования.

**Обсуждение.** Комплексный анализ полученных результатов свидетельствует о том, что у пациентов, находящихся на ПГД без применения аторвастатина, в течение периода наблюдения (30 сут) происходят следующие изменения: повышение содержания оксида азота и эндотелина (1–21), снижение активности фактора Виллебранда; уменьшение относительного количества Т-хелперов и увеличение количества цитотоксических Т-лимфоцитов, а также повышение уровня ИЛ-10 и снижение уровня ФНО-α. Применение препарата аторвастатин в течение 30 сут не оказывает существенного влияния на состояние эндотелия пациентов на ПГД. Это согласуется с данными литературы [11, 12], свидетельствующими о том, что гемодиализ препятствует эндотелийпротективному эффекту статинов за счет низкомолекулярных уремических токсинов, плохо выводящихся диализом (конечные продукты ускоренного гликолиза, p-крезил и индоксил сульфаты, асимметричный диметиларгинин и некоторые другие). При этом на фоне изучаемого препарата снижаются общее количество лимфоцитов и иммунорегуляторный индекс, а также уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6. Следует отметить, что данные о влиянии статинов на уровень ИЛ-6 противоречивы [13], а влияние статинов на клеточное звено иммунитета у диализных пациентов практически не изучено [14].

У диализных пациентов без применения аторвастатина в течение 30 сут наблюдения отмечена взаимосвязь изменений таких показателей состояния эндотелия, как уровень оксида азота (с уровнями ИЛ-6 и ИЛ-10, ФНО-α), а также активность фактора Виллебранда (с относительным количеством Т-хелперов и ИРИ). В процессе терапии аторвастатином у обследованной категории пациентов регистрируется только взаимосвязь изменений активности фактора Виллебранда с содержанием ИЛ-6. Это свидетельствует о том, что препарат аторвастатин восстанавливает баланс между изученными показателями состояния эндотелия и иммунного статуса у пациентов, находящихся на ПГД. Подобная закономерность влияния статина на корреля-

ционную связь между показателями состояния эндотелия и иммунного статуса была отмечена у пациентов с ишемической болезнью сердца [15].

**Заключение.** У пациентов, находящихся на программном гемодиализе, в течение выбранного периода наблюдения (30 сут) отмечены: повышение содержания оксида азота и эндотелина (1–21), снижение активности фактора Виллебранда; уменьшение относительного количества Т-хелперов и увеличение количества цитотоксических Т-лимфоцитов, а также повышение уровня ИЛ-10 и снижение уровня ФНО-α. На состояние эндотелия у пациентов на программном гемодиализе препарат аторвастатин, применяемый в течение 30 сут, существенного влияния не оказывает. При этом на фоне этого препарата снижаются общее количество лимфоцитов и иммунорегуляторный индекс, а также уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6, что, по-видимому, свидетельствует о тенденции к уменьшению выраженности процесса воспаления.

У диализных пациентов в течение 30 сут наблюдения существует взаимосвязь изменений таких показателей состояния эндотелия, как уровень оксида азота (с уровнями ИЛ-6 и ИЛ-10, ФНО-α), а также активность фактора Виллебранда (с относительным количеством Т-хелперов и иммунорегуляторным индексом). В процессе терапии аторвастатином у обследованной категории пациентов регистрируется только взаимосвязь изменений активности фактора Виллебранда с содержанием ИЛ-6.

С учетом необходимости длительного применения препаратов статинов в процессе терапии рекомендуется динамический контроль за показателями состояния эндотелия и иммунного статуса.

### Литература

1. Ртишева О.В., Калев О.А., Ахматов В.Ю. Структура причин летальных исходов у больных, находящихся на программном гемодиализе. Клиническая нефрология 2011; 1: 43–45.
2. Сусков А.В. Гиперлипидемия — современное состояние проблемы и методы ее медикаментозной коррекции. РМЖ 2003; 5: 267–270.
3. Фесенко Э.В., Прощаев К.И., Поляков В.И. Плейотропные эффекты статинов и их роль в преодолении проблемы полиморбидности. Современные проблемы науки и образования 2012; 2: 1–8.
4. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М. Раннее применение симвастатина у больных с острым коронарным синдромом: влияние на динамику маркеров воспаления и результаты клинических наблюдений. Украинский кардиологический журнал 2005; 3: 36–45.
5. Han S.H., Kang E.W., Yoon S.J., et al. Combined vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitor and angiotensin receptor blocker in non-diabetic patients undergoing peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transplant 2011; 26(11): 3722–3728.
6. Kishimoto N., Hayashi T., Sakuma I. et al. A hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor improves endothelial function within 7 days in patients with chronic hemodialysis. Int J Cardiol 2010; 145(1): 21–26.
7. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Атеросклероз и факторы воспаления: нелипидные механизмы действия статинов. РМЖ 2001; 10: 418–421.
8. Pertosa G., Grandaliano G., Simone S. et al. Inflammation and carnitine in hemodialysis patients. J Ren Nutr 2005; 15(1): 8–12.
9. Goicoechea M., Quiroga B., Garcia de Vinuesa S., et al.

Intraindividual interleukin-6 variations on the cardiovascular prognosis of patients with chronic renal disease. *Ren Fail* 2012; 34(8): 1002–1009.

10. Кесслер М., Кано Б., Педрини Л.А. и др. Европейские рекомендации по оптимальной практике гемодиализа. Часть 1. Oxford (UK): Oxford University Press; 2005; 112 с.

11. Jourde-Chiche N., Dou L., Cerini C., et al. Vascular incompetence in dialysis patients-protein-bound uremic toxins and endothelial dysfunction. *Semin Dial* 2011; 24(3): 327–337.

12. Malyszko J., Malyszko J.S., Hryszko T., et al. Simvastatin and markers of endothelial function in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Int J Tissue React* 2002; 24(3): 111–115.

13. Korybalska K., Kawka E., Breborowicz A., Witowski J. Atorvastatin does not impair endothelial cell wound healing in an in vitro model of vascular injury. *J Physiol Pharmacol* 2012; 63(4): 389–395.

14. Meier P., Meier R., Blanc E. Influence of CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup> regulatory T cells on atherogenesis in patients with end-stage kidney disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6(7): 987–997.

15. Атаманова Т.Ю. Влияние длительной терапии статинами на иммунную систему больных ишемической болезнью сердца. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск; 2006.

## References

1. Rtisheva O.V., Kalev O.A., Akhmatov V.Yu. Struktura prichin letal'nykh iskhodov u bol'nykh, nakhodyashchikhsya na programmnom gemodialize. *Klinicheskaya nefrologiya* [The structure of causes of lethal outcomes in program hemodialysis patients]. *Klinicheskaya nefrologiya — Clinical Nephrology* 2011; 1: 43–45.

2. Susekov A.V. Giperlipidemiya — sovremennoe sostoyanie problemy i metody ee medikamentoznoy korektsii [Hyperlipidemia — present problem state and the methods of its medical correction]. *Rus Med Z — Russian Medical Journal* 2003; 5: 267–270.

3. Fesenko E.V., Proshchaev K.I., Polyakov V.I. Pleyotropnye efekty statinov i ikh rol' v preodolenii problemy polimorbidnosti [Pleiotropic action of statins and their role in overcoming the problem of multimorbidity]. *Covremennye problemy nauki i obrazovaniya — Present problems of Science and Education* 2012; 2: 1–8.

4. Parkhomenko A.N., Lutay Ya.M. Rannee primeneniye simvastatina u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom: vliyaniye na dinamiku markerov vospaleniya i rezul'taty klinicheskikh nablyudeniy [Early simvastatin administration in patients with acute coronary

syndrome: the effect on inflammation markers dynamics and the results of clinical observations]. *Ukrainskiy kardiologichnyi zhurnal — Ukrainian Cardiological Journal* 2005; 3: 36–45.

5. Han S.H., Kang E.W., Yoon S.J., et al. Combined vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitor and angiotensin receptor blocker in non-diabetic patients undergoing peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(11): 3722–3728.

6. Kishimoto N., Hayashi T., Sakuma I., et al. A hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor improves endothelial function within 7 days in patients with chronic hemodialysis. *Int J Cardiol* 2010; 145(1): 21–26.

7. Karpov Yu.A., Sorokin E.V. Ateroskleroz i faktory vospaleniya: nelipidnye mekhanizmy deystviya statinov [Atherosclerosis and inflammatory factors: non-lipid mechanisms of statins]. *Rus Med Z — Russian Medical Journal* 2001; 10: 418–421.

8. Pertosa G., Grandaliano G., Simone S. et al. Inflammation and carnitine in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2005; 15(1): 8–12.

9. Goicoechea M., Quiroga B., Garcia de Vinuesa S., et al. Intraindividual interleukin-6 variations on the cardiovascular prognosis of patients with chronic renal disease. *Ren Fail* 2012; 34(8): 1002–1009.

10. Kessler M., Kano B., Pedrini L.A., et al. *Evropeyskie rekomendatsii po optimal'noy praktike gemodializa. Chast' 1* [European recommendations for optimal hemodialysis. Part 1]. Oxford (UK): Oxford University Press; 2005; 112 p.

11. Jourde-Chiche N., Dou L., Cerini C., et al. Vascular incompetence in dialysis patients-protein-bound uremic toxins and endothelial dysfunction. *Semin Dial* 2011; 24(3): 327–337.

12. Malyszko J., Malyszko J.S., Hryszko T., et al. Simvastatin and markers of endothelial function in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Int J Tissue React* 2002; 24(3): 111–115.

13. Korybalska K., Kawka E., Breborowicz A., Witowski J. Atorvastatin does not impair endothelial cell wound healing in an in vitro model of vascular injury. *J Physiol Pharmacol* 2012; 63(4): 389–395.

14. Meier P., Meier R., Blanc E. Influence of CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup> regulatory T cells on atherogenesis in patients with end-stage kidney disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6(7): 987–997.

15. Атаманова Т.Ю. Влияние длител'noy terapii statinami na immunnuyu sistemu bol'nykh ishemicheskoy bolezniyu serdtsa. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [The effect of a long-term statin therapy on immune system of ischemic patients: Abstract for Dissertation for the degree of Candidate of Medical Science]. Chelyabinsk; 2006.