

## ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА АТОРВАСТАТИН НА ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

**А. Л. Барсук** — ГБОУ ВПО Нижегородская ГМА Минздрава России, доцент кафедры общей и клинической фармакологии, кандидат медицинских наук; **А. М. Возова** — ГБОУ ВПО Нижегородская ГМА Минздрава России, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии; **Е. В. Малинок** — ГБОУ ВПО Нижегородская ГМА Минздрава России, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии; **В. Б. Кузин** — ГБОУ ВПО Нижегородская ГМА Минздрава России, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, профессор, доктор медицинских наук; **Л. В. Ловцова** — ГБОУ ВПО Нижегородская ГМА Минздрава России, доцент кафедры общей и клинической фармакологии, доцент, доктор медицинских наук; **И. Е. Окрут** — ГБОУ ВПО Нижегородская ГМА Минздрава России, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики ФПКВ, кандидат биологических наук.

### ATORVASTATIN EFFECT ON VALUES OF ENDOTHELIAL CONDITION AND ACUTE INFLAMMATION IN PATIENTS ON PROGRAM HEMODIALYSIS

**A. L. Barsuk** — Nizhny Novgorod State Medical Academy, Department of General and Clinical Pharmacology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **E. V. Malinok** — Nizhny Novgorod State Medical Academy, Department of General and Clinical Pharmacology, Post-graduate; **A. M. Vozova** — Nizhny Novgorod State Medical Academy, Department of General and Clinical Pharmacology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **V. B. Kuzin** — Nizhny Novgorod State Medical Academy, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Professor, Doctor of Medical Science; **L. V. Lovtsova** — Nizhny Novgorod State Medical Academy, Department of General and Clinical Pharmacology, Assistant Professor, Doctor of Medical Science; **I. E. Okrut** — Nizhny Novgorod State Medical Academy, Department of Clinical Laboratory Diagnostics of Raising Skills Faculty, Assistant, Candidate of Biological Science.

Дата поступления — 19.12.2012 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

**Барсук А. Л., Возова А. М., Малинок Е. В., Кузин В. Б., Ловцова Л. В., Окрут И. Е.** Влияние препарата аторвастатин на показатели состояния эндотелия и острой фазы воспаления у пациентов, находящихся на программном гемодиализе // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 39–42.

**Цель:** изучение влияния препарата аторвастатин на показатели состояния эндотелия и острой фазы воспаления у пациентов, находящихся на программном гемодиализе (ПГД). **Материал и методы.** Две группы пациентов: 28 человек (основная) получали препарат аторвастатин по 20 мг 1 раз в сутки 30 дней на фоне ПГД; 26 человек (группа сравнения) находились только на ПГД. Уровень эндотелина 1–21 (ЭТ) и активность фактора Виллебранда (vWF) определяли методом иммуноферментного анализа, уровни оксида азота (NO) спектрофотометрическим методом, С-реактивного белка (СРБ) иммунотурбидиметрическим методом, фибриногена по Клауссу. **Результаты.** У пациентов группы сравнения через 30 суток наблюдения отмечается увеличение содержания NO и ЭТ, а также снижение активности фактора vWF относительно исходных данных. Уровни фибриногена и СРБ при этом практически не изменяются. В основной группе изменения показателей состояния эндотелия аналогичны таковым в группе сравнения, а уровни фибриногена и СРБ снижаются. У пациентов основной группы регистрируется корреляционная связь между изменениями уровней ЭТ и фибриногена. **Заключение.** Аторвастатин через 30 дней применения в дозе 20 мг в сутки снижает уровни СРБ и фибриногена у пациентов, находящихся на ПГД, что подтверждает целесообразность применения статинов у данной категории больных при наличии признаков воспаления.

**Ключевые слова:** аторвастатин, гемодиализ, состояние эндотелия, воспаление.

**Barsuk A. L., Vozova A. M., Malinok E. V., Kuzin V. B., Lovtsova L. V., Okrut I. E.** Atorvastatin effect on values of endothelial condition and acute inflammation in patients on program hemodialysis // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2013. Vol. 9, № 1. P. 39–42.

**Objective:** To study the effect of atorvastatin on the values of endothelial condition and acute inflammation in patients on program hemodialysis (PHD). **Material and methods:** The patients were divided into two groups: 28 PHD patients (main group) received atorvastatin, 20 mg once a day for 30 days, and 26 patients (control group) had PHD only. Endothelin 1–21 (ET) level and von Willebrand factor (vWF) activity were determined by enzyme immunoassay, nitric oxide (NO) levels — spectrophotometrically, C-reactive protein (CRP) — by immunoturbidimetric method, fibrinogen — by Clauss method. **Results:** After 30 days of observation, control patients were found to have NO and ET increase, as well as the reduced activity of vWF relative to initial data, while fibrinogen and CRP levels scarcely changed. The main group patients had similar changes of endothelial condition values, and their fibrinogen and CRP levels decreased. The correlation between the changes of ET and fibrinogen levels was recorded in the patients of the main group. **Conclusion:** 30-day administration of atorvastatin, 20 mg per day, lowers CRP and fibrinogen levels in PHD patients. It proves the applicability of statins in this group of patients in case of signs of inflammation.

**Key words:** atorvastatin, hemodialysis, endothelium condition, inflammation.

**Введение.** Первый представитель группы статинов — мевастатин — стал использоваться в медицине со второй половины 70-х гг. XX в. Многочисленные исследования терапии статинов пациентов с гиперлипидемией доказывают высокую эффективность этой группы препаратов для профилактики сердечно-сосудистой патологии и смертности от нее. Основным механизмом действия статинов традиционно связыва-

ют с ингибированием ключевого фермента синтеза холестерина ГМГКоА редуктазы [1].

У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) заболеваемость сердечно-сосудистой патологией и смертность от нее выше, чем в общей популяции, а при программном гемодиализе (ПГД) более половины смертельных исходов связаны с патологией сердечно-сосудистой системы. Вместе с тем целесообразность применения статинов у данной категории больных в настоящее время окончательно не определена [2]. Это связано с тем, что результаты некоторых исследований свидетельствуют о низкой

**Ответственный автор** — Барсук Александр Львович  
Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1.  
Тел.: (831) 436-54-01, моб. 89101311605.  
E-mail: farmnnov@mail.ru

эффективности терапии статинами на поздних стадиях ХБП, а также у пациентов, находящихся на ПГД, несмотря на существенное снижение атерогенности плазмы и у этой категории больных [3].

В последнее десятилетие появились данные о плейотропных эффектах статинов, не связанных с их влиянием на синтез холестерина (эндотелийпротективное действие, антиоксидантная и противовоспалительная активность, влияние на гемостаз и т.д.), которые в ряде случаев выходят на первый план при оценке и прогнозе терапевтического эффекта статинов [4].

Наиболее изученным является положительное влияние статинов на функцию эндотелия [5]. Известно, что при гемодиализе повреждение эндотелия имеет свои особенности [6], влияние статинов на функцию эндотелия у пациентов, находящихся на ПГД, практически не исследовано [2].

В эксперименте также доказано, что статины снижают уровни С-реактивного белка (СРБ) и некоторых интерлейкинов, оказывают противовоспалительное действие на моделих воспаления. До недавнего времени значение этого фактора для терапии и профилактики сердечно-сосудистой патологии было непонятно. Исследование JUPITER продемонстрировало важность противовоспалительного компонента в действии розувастатина у лиц без дислипидемии, но с высоким уровнем СРБ [7]. К сожалению, в это исследование не были включены лица с почечной недостаточностью и находящиеся на ПГД. Однако установлено, что при гемодиализе у 35–65% пациентов наблюдаются признаки воспаления, которое характеризуется повышением уровня СРБ. Вместе с тем результаты исследования влияния статинов на уровни СРБ при ПГД противоречивы [8].

Фибриноген также является маркером воспаления и, по данным проспективных исследований, повышение плазменного уровня фибриногена является независимым фактором риска сердечно-сосудистой патологии в общей популяции и патофизиологически связано с поражением сосудов [9]. У больных, находящихся на ПГД, отмечается существенное увеличение уровня фибриногена в плазме, фибриноген идентифицирован как независимый предиктор смертности от сердечно-сосудистой патологии. У диализных пациентов, однако, влияние статинов на уровни фибриногена практически не исследовано [10].

Таким образом, анализ литературы свидетельствует о том, что данные о влиянии различных статинов на состояние эндотелия и показатели воспаления у пациентов, находящихся на ПГД, немногочисленны и противоречивы, что является основанием для проведения исследований в этом направлении.

**Цель:** изучение влияния препарата аторвастатин на показатели состояния эндотелия и острой фазы воспаления у пациентов, находящихся на программном гемодиализе.

**Материал и методы.** Исследования выполнены с использованием клинической базы филиала «ФЕС-ФАРМ НН» ООО «Компания «ФЕСФАРМ» и лабораторной базы Нижегородского областного клинического диагностического центра. Обследовано 100 пациентов, из них в исследование включено 54 человека.

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

Критерии исключения: сахарный диабет и ревматоидный артрит.

Методом простой рандомизации пациенты разделены на две группы: пациенты первой группы (основной, 28 человек) получали препарат аторвастатин («Аторис<sup>®</sup>», КРКА, Словения) по 20 мг 1 раз в сутки в течение 30 суток на фоне ПГД. Пациенты второй группы (сравнения, 26 человек) находились только на ПГД.

Уровень эндотелина 1–21 (ЭТ) и активность фактора Виллебранда (vWF) определяли методом иммуноферментного анализа на фотометре иммуноферментном планшетном «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).

Содержание С-реактивного белка (СРБ) определяли иммунотурбодиметрическим методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Stat Fax 1904+ (США) с помощью набора реактивов «С-реактивный белок-Ново» производства «Вектор-Бест» (Россия). Уровень фибриногена определялся по Клауссу (измерение времени, необходимого для образования нерастворимого фибринполимера в разведенной плазме крови после добавления большого количества тромбина).

Биохимические показатели исследовали до начала лечения (первое обследование) и через 30 суток (второе обследование) терапии. Объектом исследования являлась сыворотка крови.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием лицензионного статистического пакета «STADIA 7.0/prof» (№ копии 1434) и оценкой уровня значимости различий между двумя выборками 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). Для выборок, имеющих распределение, не отличающееся от нормального, результаты представлены в виде: средней арифметической  $\pm$  стандартная ошибка средней арифметической. Для выборок, имеющих распределение, отличное от нормального, — в виде медианы и квартилей (интервал между 1-м и 3-м квартилями или между 25-м и 75-м процентилями).

**Результаты.** Как свидетельствуют полученные результаты, через 30 суток терапии препаратом аторвастатин у пациентов, находящихся на ПГД, отмечалось увеличение концентрации NO относительно исходного уровня на 99,05% ( $P < 0,001$ ). У пациентов группы сравнения зарегистрирована аналогичная динамика указанного показателя, а именно: увеличение по сравнению с результатами первого обследования на 41,34% ( $P < 0,05$ ) (табл. 1).

После проведенной терапии изучаемым препаратом выявлено также повышение уровня ЭТ по сравнению с исходным значением в 2,18 раза ( $P < 0,01$ ), в группе сравнения в 2,24 раза ( $P < 0,001$ ) (см. табл. 1).

Кроме того, через 30 суток применения препарата аторвастатин отмечалось снижение активности vWF 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).

У пациентов, находящихся на ПГД, на фоне применения препарата аторвастатин зарегистрировано снижение содержания фибриногена по сравнению с результатами первого обследования на 15,33%

( $P < 0,05$ ), тогда как в группе сравнения данный показатель практически не изменился в течение периода наблюдения ( $P < 0,05$  между изменениями показателя в основной группе и группе сравнения) (табл. 2). Уровень С-реактивного белка изменился в двух обследованных группах несущественно относительно данных фонового обследования, вместе с тем динамика указанного показателя в основной группе и группе сравнения была противоположной. В частности, в основной группе на фоне препарата аторвастатин выявлена тенденция к снижению уровня С-реактивного белка, а в группе сравнения, напротив, к его повышению ( $P < 0,001$  между изменениями данного показателя в основной группе и группе сравнения) (см. табл. 2).

Выполненный корреляционный анализ показал, что у пациентов, находящихся на ПГД, в процессе терапии препаратом аторвастатин статистически значимая корреляционная связь существует только между изменениями уровней ЭТ и фибриногена (коэффициент корреляции Кенделла 0,57,  $P < 0,05$ ) (табл. 3).

У пациентов группы сравнения в течение периода наблюдения не зарегистрировано статистически значимой корреляционной связи между изменениями

исследованных показателей состояния эндотелия и острой фазы воспаления (табл. 4).

**Обсуждение.** Таким образом, у пациентов, находящихся на ПГД (группа сравнения), в течение периода наблюдения (30 суток) отмечается увеличение содержания NO и ЭТ, а также снижение активности vWF относительно результатов первого обследования. Показатели острой фазы воспаления при этом практически не изменяются.

При применении препарата аторвастатин у обследованной категории пациентов происходят изменения показателей состояния эндотелия, аналогичные таковым в группе сравнения. Это согласуется с данными литературы, свидетельствующими о том, что гемодиализ препятствуют эндотелийпротективному эффекту статинов за счет низкомолекулярных уремических токсинов, плохо выводящихся диализом [6]. При этом на фоне изучаемого препарата снижаются показатели острой фазы воспаления, в частности уровень фибриногена (как относительно результатов первого обследования, так и относительно группы сравнения), а также уровень СРБ (относительно группы сравнения). Аналогичные данные

Таблица 1

Динамика показателей состояния эндотелия

Показатель	Этап исследования	Группы обследованных	
		основная	сравнения
Содержание оксида азота, мкмоль/л	I обследование	6,29 {5,31; 8,02}	6,29 {5,31; 8,02}
	II обследование	12,52±1,48 $P_1 < 0,001$	8,89 {5,92; 16,07} $P_1 < 0,05$
Уровень эндотелина (1-21), фмоль/мл	I обследование	0,70 {0,40; 1,20}	0,70 {0,40; 1,20}
	II обследование	1,52 {1,44; 1,85} $P_1 < 0,01$	2,02±0,36 $P_1 < 0,001$
Активность фактора Виллебранда, %	I обследование	161,60±6,07	161,60±6,07
	II обследование	134,10±4,66 $P_1 < 0,01$	132,00 {122,80; 144,50} $P_1 < 0,01$

Примечание: данные представлены в виде: средняя арифметическая±стандартная ошибка средней арифметической или медиана {25-й; 75-й процентиль};  $P_1$  – уровень статистической значимости различий по сравнению с результатами I обследования.

Таблица 2

Динамика показателей острой фазы воспаления

Показатель	Этап исследования	Группы обследованных	
		основная	сравнения
Фибриноген, г/л	I обследование	4,24±0,11	4,24±0,11
	II обследование	3,59±0,26 $P_1 < 0,05$ ; $P_c < 0,05$	4,25±0,24
С-реактивный белок, мг/л	I обследование	40,25 {38,85; 43,83}	40,25 {38,85; 43,83}
	II обследование	39,25 {37,75; 40,48} $P_c < 0,001$	42,23±1,15

Примечание: данные представлены в виде: средняя арифметическая±стандартная ошибка средней арифметической или медиана {25-й; 75-й процентиль};  $P_1$  – уровень статистической значимости различий по сравнению с результатами I обследования;  $P_c$  – по сравнению с изменениями аналогичного показателя в группе сравнения.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между изменениями показателей состояния эндотелия и острой фазы воспаления в основной группе пациентов

Показатель	vWF	ЭТ (1-21)	NO
Фибриноген	-0,19 $P > 0,05$	0,57 $P < 0,05$	-0,54 $P > 0,05$
С-реактивный белок	0,31 $P > 0,05$	-0,57 $P > 0,05$	0,21 $P > 0,05$

Кoeffициенты корреляции между изменениями показателей состояния эндотелия и острой фазы воспаления в группе сравнения

Показатель	vWF	ЭТ (1-21)	NO
Фибриноген	0,15 P>0,05	0,28 P>0,05	-0,12 P>0,05
C-реактивный белок	0,48 P>0,05	0,5 P>0,05	0,48 P>0,05

были получены в исследовании «Фарватер» у пациентов с ИБС и гиперлипидемией без патологии почек, получавших препарат аторвастатин, однако при этом была выявлена лишь тенденция к снижению уровня фибриногена в первые 12 недель терапии, причем исходные уровни фибриногена соответствовали нормальным значениям (менее 4 г на литр). Обращает на себя внимание то, что в нашем исследовании исходная концентрация фибриногена выше указанного значения. В литературе же имеются данные о способности статинов существенно снижать именно изначально высокие уровни фибриногена [11], что согласуется с полученными нами данными о статистически значимом снижении указанного показателя при его высоком исходном уровне.

Способность статинов снижать уровни СРБ подтверждена в различных исследованиях, однако у пациентов без патологии почек. На поздних стадиях ХБП и у пациентов, находящихся на ПГД, данные об этом эффекте статинов противоречивы [8].

Как свидетельствуют данные корреляционного анализа, у пациентов, находящихся на ПГД, в процессе терапии препаратом аторвастатин регистрируется корреляционная связь между изменениями уровней ЭТ и фибриногена. Корреляционная связь между двумя этими факторами отмечена и при других патологиях, в частности в остром периоде ишемического инсульта [12]. Доказана способность фибриногена индуцировать продукцию ЭТ эндотелиоцитами [13].

**Заключение.** В исследовании продемонстрирована способность аторвастатина через 30 дней применения в дозе 20 мг в сутки снижать уровни маркеров воспаления (СРБ и фибриногена) у пациентов, находящихся на ПГД, что подтверждает целесообразность применения статина у обследованной категории больных при наличии признаков воспаления.

**Конфликт интересов.** Исследование выполняется в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «НижГМА» Минздрава России.

#### Библиографический список

1. Сусеков А.В. Гиперлипидемия: современное состояние проблемы и методы ее медикаментозной коррекции // РМЖ. 2003. № 5. С. 267–270.
2. Heimbürger O. Statins and lipid-lowering strategies in PD // *Contrib Nephrol.* 2012. Vol. 178. P. 106–110.
3. Gluba A., Rysz J., Banach M. Statins in patients with chronic kidney disease: why, who and when? // *DeshmuExpert Opin. Pharmacother.* 2010. Vol. 11 (16). P. 2665–2674.
4. 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. С. 1–8.
5. Bonetti P.O., Lerman L.O., Napoli C., Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering — are they clinically relevant? // *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24 (3). P. 225–248.
6. Vascular incompetence in dialysis patients-protein-bound uremic toxins and endothelial dysfunction / N. Jourde-Chiche, L. Dou, C. Cerini [et al.] // *Semin Dial.* 2011. Vol. 24 (3). P. 327–337.
7. Лутай М.И. Исследование JUPITER: новые горизонты первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // *Здоров'я України.* 2009. № 3 (1). С. 11–12.

8. Krane V., Wanner C. Statins, inflammation and kidney disease // *Nat. Rev. Nephrol.* 2011. Vol. 7 (7). P. 385–397.

9. Assmann G., Cullen P., Heinrich J., Schulte H. Hemostatic variables in the prediction of coronary risk: results of the 8 year follow-up of healthy men in the Munster Heart Study (PROCAM): Prospective Cardiovascular Munster Study // *Isr. J. Med. Sci.* 1996. Vol. 32 (6). P. 364–370.

10. European best practice Guidelines for Haemodialysis (EBPG) / M. Kessler, B. Canaud, L.A. Pedrini [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17 (Suppl. 7). P. 8–111.

11. Рандомизированное исследование «ФАРВАТЕР»: эффект аторвастатина 10 и 20 мг/сут. на уровень липидов, С-реактивного белка и фибриногена у больных с ИБС и дислипидемией / А.В. Сусеков, М.Ю. Зубарева, М.И. Трипотень [и др.] // РМЖ. 2006. № 10. С. 790–794.

12. Прогностическое значение концентрации фибриногена у больных с ишемическим инсультом без проведения тромболитической терапии / А.Г. Кочетов, В.И. Скворцова, Н.А. Шамалов [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт.* 2010. № 12. С. 46–51.

13. Sen U., Tyagi N., Patibandla P.K. Fibrinogen-induced endothelin-1 production from endothelial cells // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2009. Vol. 296 (4). P. 840–847.

#### Translit

1. Susekov A.V. Giperlipidemija: sovremennoe sostojanie problemy i metody ee medikamentoznoj korrekcii // *RMZh.* 2003. № 5. S. 267–270.
2. Heimbürger O. Statins and lipid-lowering strategies in PD // *Contrib Nephrol.* 2012. Vol. 178. P. 106–110.
3. Gluba A., Rysz J., Banach M. Statins in patients with chronic kidney disease: why, who and when? // *DeshmuExpert Opin. Pharmacother.* 2010. Vol. 11 (16). P. 2665–2674.
4. Fesenko Je. V., Proshhaev K. I., Poljakov V. I. Plejotropnye jeffekty statinov i ih rol' v preodolenii problemy polimorbidnosti // *Covremennye problemy nauki i obrazovanija.* 2012. № 2. С. 1–8.
5. Bonetti P.O., Lerman L.O., Napoli C., Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering — are they clinically relevant? // *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24 (3). P. 225–248.
6. Vascular incompetence in dialysis patients-protein-bound uremic toxins and endothelial dysfunction / N. Jourde-Chiche, L. Dou, C. Cerini [et al.] // *Semin Dial.* 2011. Vol. 24 (3). P. 327–337.
7. Lutaj M.I. Issledovanie JUPITER: novye gorizonty pervichnoj profilaktiki serdechno-sosudistyh zabolevanij // *Zdorov'ja Ukraїni.* 2009. № 3 (1). С. 11–12.
8. Krane V., Wanner C. Statins, inflammation and kidney disease // *Nat. Rev. Nephrol.* 2011. Vol. 7 (7). P. 385–397.
9. Assmann G., Cullen P., Heinrich J., Schulte H. Hemostatic variables in the prediction of coronary risk: results of the 8 year follow-up of healthy men in the Munster Heart Study (PROCAM): Prospective Cardiovascular Munster Study // *Isr. J. Med. Sci.* 1996. Vol. 32 (6). P. 364–370.
10. European best practice Guidelines for Haemodialysis (EBPG) / M. Kessler, B. Canaud, L.A. Pedrini [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17 (Suppl. 7). P. 8–111.
11. Randomizirovannoe issledovanie «FARVATER»: jeffekt atorvastatina 10 i 20mg/sut. na uroven' lipidov, S-reaktivnogo belka i fibrinogena u bol'nyh s IBS i dislipidemiej / A. V. Susekov, M. Ju. Zubareva, M. I. Tripoten' [i dr.] // *RMZh.* 2006. № 10. S. 790–794.
12. Prognosticheskoe znachenie koncentracii fibrinogena u bol'nyh s ishemicheskim insulstom bez provedenija tromboliticheskoj terapii / A. G. Kochetov, V. I. Skvorcova, N. A. Shamalov [i dr.] // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii. Insul't.* 2010. № 12. S. 46–51.
13. Sen U., Tyagi N., Patibandla P.K. Fibrinogen-induced endothelin-1 production from endothelial cells // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2009. Vol. 296 (4). P. 840–847.