

Моноамины крови при хронической почечной недостаточности: эффект гемодиализа

М.А. Гилинский¹, С.И. Анохин², Н.А. Зеунова², С.А. Королева², Т.В. Латышева¹, Г.М. Петракова¹

¹ НИИ физиологии СО РАМН,

² ФГУ «Сибирский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства» (ФГУ «СОМЦ ФМБА»), г. Новосибирск

Blood monoamines in chronic renal failure: effect of hemodialysis

M.A. Gilinsky¹, S.I. Anokhin², N.A. Zeunova², S.A. Koroleva², T.V. Latysheva¹, G.M. Petrakova¹

¹ Institute of Physiology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences;

² Siberian Medical Centre of Federal Medical-Biological Agency, Novosibirsk

Ключевые слова: серотонин, 5-гидроксииндолуксусная кислота, норадреналин, адреналин, плазма, тромбоциты, гемодиализ.

При помощи ЖХВД с электрохимическим детектором определяли концентрацию серотонина и его метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты в плазме крови и в тромбоцитах, а также норадреналина и адреналина в плазме пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе, и в группе контроля. Показано существенное снижение уровня серотонина в тромбоцитах и повышение в бедной тромбоцитами плазме по сравнению с контролем. В плазме пациентов уровень 5-гидроксииндолуксусной кислоты многократно превосходил таковой в контроле. В результате диализа концентрации серотонина и его метаболита в бедной плазме снижались. При этом норадреналин и адреналин значимо не менялись. В группе гемодиализа обнаружена корреляция величин серотонина и катехоламинов, а также отсутствие корреляций между уровнями серотонина в плазме и тромбоцитах. Обсуждаются возможные клинические проявления наблюдавшихся при почечной недостаточности и диализе изменений моноаминов крови. Работа поддержана грантом РФФИ 08-04-00951.

Concentrations of serotonin and its metabolite, 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), were determined using HPLC with ED in platelets and plasma of patients with CRF on program haemodialysis (HD) and in control group. Plasma adrenalin and noradrenalin levels were also determined. A significant decrease in platelet serotonin and an increase in serotonin and 5-HIAA levels in platelet free plasma were found in HD patients compared to control. Dialysis procedures decreased plasma levels of serotonin and 5-HIAA, but did not change platelet serotonin or plasma catecholamines. A correlation between serotonin and catecholamine values was found in HD patients, but not between plasma and platelet serotonin. Possible clinical manifestations of observed changes in blood monoamines are discussed. This work was supported with RFBR Grant 08-04-00951.

Key words: serotonin, 5-hydroxyindolvinegar acid, noradrenalin, adrenaline, plasma, platelets, haemodialysis.

Нарушение фильтрационной функции почек приводит к существенному изменению концентрации в крови как серотонина [3, 4, 20], так и катехоламинов [23]. При этом уровни некоторых моноаминов могут служить маркерами тяжести заболевания и даже предвестниками гибели пациентов [12, 23]. Главным источником серотонина (5-гидрокситриптамиин – 5-ОТ) в периферической крови считаются энтерохромаффинные клетки желудочно-кишечного тракта [22]. Основной адреналин (А) поставляется в кровь надпочечниками, а норадреналин (НА) – окончаниями симпатических нервов [2, 9]. Однако существенные сдвиги уровня моноаминов в крови часто связаны именно с нарушением функции почек.

Изменение концентрации моноаминов в плазме или в форменных элементах крови сопровождается значительными сдвигами как в функциях периферических органов [8, 17, 21], так и в активности центральной нервной системы [14]. Эти факты определяют потребность в оценке влияния гемодиализа (ГД) на уровни серотонина и катехоламинов крови. Большой интерес представляет также информация о связи этих показателей между собой, с доступными биохимическими параметрами крови и с некоторыми особенностями течения заболеваний у пациентов, страдающих хронической

почечной недостаточностью (ХПН) в терминальной стадии и находящихся на плановом гемодиализе (ГД). Выяснению этих вопросов посвящена настоящая работа.

Методика

В работе использованы данные лабораторных анализов крови 20 пациентов отделения гемодиализа и гемокоррекции ФГУ «СОМЦ ФМБА» с ХПН, использующих программный ГД (14 мужчин, 6 женщин). Средняя длительность использования ГД составляла 31 месяц (медиана 41, SD = 17,5). Группа контроля состояла из 20 здоровых мужчин. После первичного анализа данных было проведено сокращение групп до 18 человек, при котором исчезли значимые различия в возрасте. В результате оказалось, что различия в возрасте

Телефон: (383) 333-4874. Гилинский Михаил Абрамович
E-mail: m.a.gilinsky@physiol.ru

не отражались на направлении и значимости различий биохимических показателей групп контроля и диализа. Различий в данных, полученных у мужчин и женщин группы диализа, также не обнаружено. Для оценки динамики моноаминов забор крови производился у всех пациентов через 2 и 4 часа диализа, после чего у некоторых из них (в зависимости от веса и типа диализаторов) процесс диализа продолжался.

Методика определения катехоламинов, серотонина и его метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) крови описана ранее [1]. Основные моменты представлены ниже.

Аппаратура. Хроматографическое оборудование для рутинной работы состояло из шприцевых насосов, узлов ввода пробы и колонок хроматографа «Миличром-1» (Научприбор, г. Орел), потенциостатов LC-4A и стеклоуглеродных электродов TL-4 (Bioanalytical Systems Inc., США). Потенциал рабочего электрода устанавливался на уровне +0,6 В относительно хлорсеребряных референтных электродов.

Колонки 2 × 65 мм упаковывались сорбентом Nucleosil C18, 5 мкм (Macherey-Nagel, Германия). В качестве подвижной фазы использовался 0,1 М фосфат-цитратный буфер при pH 5,6, содержащий 0,5 г октилсульфоната натрия и 70 мг ЭДТА (Sigma, США). В элюент добавляли 12% метанола. Для анализа серотонина к буферу добавляли 0,15 г октилсульфоната, устанавливали pH 3,2 и доливали 14–15% метанола. Скорость подачи элюента составляла 100 мкл/мин.

Пробоподготовка. Испытуемые информировались о необходимости воздержаться за сутки до забора крови от включения в рацион ряда продуктов и препаратов, употребление которых могло повлиять на уровень катехоламинов и серотонина. Кровь для анализов собирали в вакуетинер с ЭДТА и центрифугировали 15 мин при +4 °С с ускорением 150 g для осаждения эритроцитов и получения богатой тромбоцитами плазмы. 0,5 мл богатой плазмы центрифугировали в течение 10 мин при 5000–7000 g для получения тромбоцитарной таблетки и бедной тромбоцитами плазмы [18]. После осаждения белков 5 мкл закисленной бедной плазмы инжескировали в хроматограф. Тромбоцитарная таблетка гомогенизировалась в 0,1 М хлорной кислоте, и после центрифугирования 5 мкл супернатанта также инжескировалась в хроматограф.

Для анализа катехоламинов к 0,5 мл плазмы добавляли 0,2 мл трис-буфера (1,0 М, pH 8,6), 20 мкл внутреннего стандарта дигидроксибензиламина (Sigma) в концентрации 10 нг/мл и 10 мг активированной окиси алюминия. Также формировали растворы стандартов (по 10 нг/мл). Пробирки встряхивали 15 минут и центрифугировали 3 минуты при 5–7 тыс. g. Окись алюминия промывали бидистиллированной водой. Катехоламины элюировали с окиси алюминия, встряхивая 15 секунд с 20 мкл 0,1 М HClO₄. Суспензию центрифугировали 2 мин при 5–7 тыс. g, 5 мкл супернатанта инжескировали в хроматограф.

Данные анализов собирались комплексом «Мультихром» (Амперсенд, Москва) и обрабатывались статистически при уровне достоверности $p < 0,05$. В связи с тем, что данные в основном были распределены не нормально, сравнение групп проводилось методами непараметрической статистики.

Результаты

В табл. 1 сопоставлены результаты анализов крови групп пациентов и контроля, выполненных в клинических лабораториях. Данные показывают, что, за исключением количества тромбоцитов, показатели форменных элементов крови в исследованных группах отличаются сравнительно мало. В то же время биохимические данные отличаются высокозначимо при сравнении по Колмогорову–Смирнову для групп с ненормально распределенными переменными. Концентрации креатинина и мочевины характерны для пациентов, рекомендованных для планового гемодиализа. Интересно, что уровень норадреналина плазмы в этом исследовании не различался с контролем. Напротив, адреналин в группе пациентов с ХПН более чем в два раза превышал уровень контроля, что свидетельствует о напряжении висцеральных систем.

Концентрация 5-ОТ в богатой тромбоцитами плазме группы контроля более чем в 5 раз превышала таковую у пациентов с ХПН. В то же время 5-ОТ бедной плазмы, уровень которого в норме составляет не более 5% от совокупного уровня 5-ОТ крови [20], оказался при ХПН повышенным более чем до 40%. Впечатляющей оказалась высокая концентрация 5-ГИУК в бедной плазме, которая превышала уровень контроля в 32 раза. Содержание 5-ГИУК в богатой плазме оказалось пренебрежительно малым (0,5 нг/мл до и 1,2 нг/мл после диализа). Последний факт свидетельствует о малом вкладе содержимого бедной плазмы в измеряемую величину показателей плазмы богатой.

Значительный интерес представляют данные об изменении биогенных аминов на фоне гемодиализа. Применение дисперсионного анализа для ненормальных распределений с повторными измерениями (Friedman ANOVA) показывает значимый эффект процедуры диализа (снижение концентрации) в отношении 5-ОТ и 5-ГИУК бедной плазмы (Chi Sq. = 16,67; $p = 0,00024$). Достоверных различий в концентрации серотонина богатой плазмы до и после диализа не обнаружено. Значения моноаминов до и после диализа с достоверностью различий по критерию Вилкоксона для парных вариантов

Таблица 1
Результаты анализов крови групп хронической почечной недостаточности и контроля

	ХПН	Контроль	Достоверность различий
Возраст лет	43 (20)	33,4 (18)	$p=0,1$
Эритроциты ($10^{12}/л$)	3,82 (20)	4,56 (14)	$p<0,10$
Гематокрит (%)	32,91 (14)	42,00 (14)	$p>0,10$
Лейкоциты ($10^9/л$)	11,37 (20)	6,63 (14)	$p>0,10$
Гемоглобин (г/л)	110,90 (20)	138,50 (14)	$p<0,025$
Тромбоциты ($10^9/л$)	221,70 (20)	309,83 (18)	$p<0,005$
Общий белок (г/л)	67,25 (20)	78,00 (14)	$p<0,001$
Мочевина (ммоль/л)	31,40 (20)	5,76 (14)	$p<0,001$
Креатинин (мкмоль/л) до диализа	818,6 (20)	82,43 (14)	$p<0,001$
после	350,4 (20)		$p<0,001$
АЛТ (ед/л)	11,64 (20)	36,81 (14)	$p<0,001$
АСТ (ед/л)	7,48 (20)	40,44 (14)	$p<0,001$
Холестерин (ммоль/л)	4,95 (18)	5,06 (14)	$p>0,10$

(repeated measures) сведены в табл. 2. На основании данных этой таблицы можно заключить, что в группе ХПН: 1) диализ не влиял значительно на концентрацию катехоламинов в крови; 2) в бедной тромбоцитами плазме за первые 2 ч диализа происходило значительное падение уровней 5-ОТ и 5-ГИУК. В дальнейшем сниженные концентрации этих веществ оставались неизменными.

Часть пациентов (8 из 20) выявила признаки депрессии. У 9 пациентов была обнаружена интрадиализная гипотензия. Сравнение измерявшихся показателей в группах с депрессией и без нее показало существование достоверных различий в концентрации постдиализной 5-ГИУК в бедной плазме (соответственно 116 и 74 нг/мл, $p = 0,034$). Различий в уровнях моноаминов и метаболитов между группами интрадиализной гипотонии и отсутствия таковой не выявлено. В этих группах различались значительно только уровни фосфора ($p < 0,01$) и креатинина крови ($p = 0,029$).

В попытке проследить связь различных параметров крови и параллелизм их изменений были рассчитаны коэффициенты корреляции между наборами данных. Распределения многих параметров не были нормальными, в связи с чем коэффициенты корреляции определялись по Спирмену (Spearman). Основные результаты сводятся к следующему:

1) Значения 5-ОТ и 5-ГИУК, полученные после 4 ч диализа, значительно ($p < 0,01$) коррелируют с исходными значениями. Данные, полученные после 2 ч диализа, коррелируют с исходными только для 5-ОТ, связанного в тромбоцитах. 5-ОТ и 5-ГИУК бедной плазмы на этом этапе с исходными величинами не коррелируют. Последнее свидетельствует о существенных индивидуальных различиях в скорости диализа и/или возможности компенсации уровней 5-ОТ и 5-ГИУК. Однако средние значения параметров по группе ХПН не различались значительно между измерениями через 2 и 4 часа диализа.

2) 5-ОТ богатой и 5-ОТ бедной плазмы не коррелируют на этапах исследования. Следовательно, ни возможная деградация под влиянием моноаминоксидазы А (МАО А), ни выход 5-ОТ из тромбоцитов в плазму, ни обратный транспорт медиатора у больных ХПН в терминальной стадии не связаны между собой.

3) 5-ОТ богатой плазмы до и после диализа значительно коррелирует с уровнями печеночных ферментов АЛТ и АСТ ($r = 0,55$; $p < 0,008$ для обоих).

4) Уровни 5-ОТ и 5-ГИУК в плазме пациентов до диализа не коррелируют с уровнями катехоламинов. Серотонин и 5-ГИУК бедной плазмы после диализа значительно коррелируют с исходным НА (соответственно: $r = 0,51$, $p < 0,025$ и $r = 0,58$, $p < 0,012$). В контрольной группе только уровень 5-ГИУК надежно коррелирует с уровнем НА ($r = 0,66$, $p < 0,005$). Предположительно, корреляция может реализоваться за счет участия МАО А, определяющей формирование части метаболитов как НА, так и 5-ОТ.

Обсуждение результатов

Существенное снижение тромбоцитарного 5-ОТ и увеличение концентрации 5-ОТ и 5-ГИУК в бедной плазме при почечной недостаточности описано в литературе [4, 11, 16, 20]. Есть, однако, и авторы, описавшие рост концентрации 5-ОТ в тромбоцитах у пациентов, использующих гемодиализ [13]. Наши данные по серотонину наиболее близко соотносятся с наблюдениями К. Себековой и соавт. [20]. В приведенных выше работах сравнительно скромные различия между концентрацией 5-ОТ в бедной плазме больных ХПН и группы контроля связаны с относительно высокими концентрациями 5-ОТ в плазме контрольных испытуемых. В основном этот факт объясняется нарушением целостности тромбоцитов при подготовке образцов [1, 18]. Аналогичные нашим концентрации серотонина в норме приведены в обзоре Lechin [15].

Обращает на себя внимание тот факт, что процедура диализа действует только на 5-ОТ и 5-ГИУК бедной плазмы, оставляя неизменным содержание 5-ОТ тромбоцитов. Это значит, что обмена серотонином между плазмой и тромбоцитами непосредственно в условиях диализа не происходит. Сегодня неясно, на каком этапе развития ХПН складывается наблюдаемое в исследованиях соотношение тромбоцитарного и плазменного 5-ОТ и когда столь существенно возрастает концентрация 5-ГИУК в плазме. Гипотензия, часто развивающаяся при гемодиализе, ассоциируется в литературе с нарушением серотонинового обмена [7]. В ее основе может лежать усиление продукции эндотелиального оксида азота, вызванное высвобождением 5-ОТ из активированных диализом тромбоцитов [6]. Активация тромбоцитов происходит как в результате контакта с капиллярами диализатора, так и за счет других факторов, например за счет влияния низкомолекулярного гепарина [10]. В наших исследованиях достоверной связи интрадиализной гипотензии с моноаминами не обнаружено. Причиной этого может быть ограниченность выборки.

Значительная часть (от 20 до 35%) пациентов в терминальной стадии ХПН, по данным литературы, страдает коморбидной депрессией [14, 19]. Количество депрессивных пациентов могло быть и более 60% [5]. Анализ литературы позволил связать депрессию с уровнем смертности диализных больных [14], что придает особую важность ранней диагностике и определению путей воздействия. Мы зарегистрировали депрессию в 40% случаев, причем показана четкая связь депрессии с нарушением обмена серотонина. Основным фармакологическим путем противостояния депрессии на сегодня является применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Применявшиеся с этой целью трициклические антидепрессанты употребляются реже из-за неприятных, а подчас угрожающих побочных эффектов [19].

Основной эффект СИОЗС сводится к увеличению кон-

Таблица 2

Моноамины крови до диализа, через 2 и 4 часа гемодиализа

Моноамины	До диализа	2 ч. диализа	После 4 ч. диализа	Достоверность различий до/после диализа
Норадреналин (пкг/мл)	456,06	342,50	363,64	$p=0,157$
Адреналин (пкг/мл)	139,71	103,00	105,50	$p=0,974$
5-ОТ богатой плазмы (нг/мл)	44,43	42,39	52,30	$p=0,180$
5-ОТ бедной плазмы (нг/мл)	30,06	15,78	12,61	$p=0,00002$
5-ГИУК бедной плазмы (нг/мл)	320,39	101,50	128,63	$p=0,00003$

центрации медиатора в синаптической щели. По литературным и нашим данным, уровень тромбоцитарного 5-ОТ при ГД значительно снижен, а концентрация свободного 5-ОТ плазмы существенно превышает таковую в норме. Однако эффект СИОЗС проявляется в таких условиях и остается дозозависимым [19]. Следовательно, есть основания считать, что у больных ХПН депрессия в основном определяется не уровнями свободного и тромбоцитарного серотонина, а клеточными процессами с формированием 5-ГИУК.

Весьма высокий уровень 5-ГИУК бедной плазмы в нашем исследовании отражает резкое снижение почечной фильтрации при ХПН. При нормальной работе почек такая концентрация 5-ГИУК заставила бы подозревать существование карциномы. Однако основным признаком последней является повышенное содержание 5-ОТ в тромбоцитах, чего мы не наблюдали.

Выводы

1. У больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на плановом гемодиализе, уровень адреналина превышал в 2,5 раза уровень контроля. Норадреналин плазмы у этих пациентов не отличался значимо от уровня контроля. 4 часа диализа не привели к достоверным изменениям уровня катехоламинов в плазме.

2. Число тромбоцитов (в 1 л плазмы) у пациентов с ХПН по сравнению с контролем снижено на 40%, а концентрация тромбоцитарного серотонина снижена в 6,5 раз. В отличие от этого концентрация серотонина в бедной тромбоцитами плазме в группе ХПН в 15 раз, а концентрация метаболита серотонина – 5-ГИУК в 32 раза выше уровня контроля. В нашем исследовании обнаружен более высокий уровень различий в концентрациях 5-ОТ бедной плазмы пациентов и контроля по сравнению с данными ряда авторов. Это является следствием принятых мер по сохранению целостности тромбоцитов.

3. Процедура диализа не повлияла на уровень серотонина тромбоцитов. Концентрация серотонина бедной плазмы уже через 2 часа диализа упала почти в два раза, а 5-ГИУК – более чем в три раза. За 2 последующих часа значимых изменений не обнаружено. Сниженные диализом уровни 5-ОТ и 5-ГИУК, тем не менее, превышали уровни контроля соответственно в 6 и 12 раз.

4. Концентрации серотонина бедной плазмы и тромбоцитов не коррелируют на протяжении диализа, что свидетельствует об отсутствии в это время обмена плазмы с тромбоцитами.

5. Обнаружено достоверное превышение концентрации 5-ГИУК в плазме пациентов с ХПН, обнаруживших признаки депрессии, по сравнению с теми, у кого депрессии не было. Таким образом, только концентрация 5-ГИУК, но не катехоламинов и не серотонина сопутствует, а возможно, является одной из причин изменения поведения, сопутствующего ХПН.

Работа поддержана грантом РФФИ 08-04-00951.

Литература

1. Гилинский М.А., Латышева Т.В., Семенова Л.П. Определение катехоламинов, серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты в одной пробе крови // Клини. лаб. диагностика. 2007. № 6. С. 25–28.
2. Матлина Э.Ш. Обмен катехоламинов в гормональном и ме-

диаторных звеньях симпатoadренальной системы при стрессе // Усп. физиол. наук. 1972. Т. 3. № 4. С. 92–130.

3. Сидельников Ю.Н., Сиворакиа Г.А. Концентрация серотонина в крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Клини. лаб. диагностика. 1996. № 5. С. 21–22.

4. Федорченко Ю.Л., Давидович И.М. Динамика общего, свободного и тромбоцитарного серотонина в плазме крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Клиническая медицина. 1990. Т. 68. № 6. С. 62–64.

5. Barisić I., Pivac N., Mück-Seler D., Jakovljević M., Sagud M. Comorbid depression and platelet serotonin in hemodialysis patients // Nephrol Clin Pract. 2004. V. 96 (1). P. 10–14.

6. Borgdorff P., Fekkes D., Tangelder G.J. Hypotension caused by extracorporeal circulation: serotonin from pump-activated platelets triggers nitric oxide release // Circulation. 2002. V. 106 (20). P. 2588–2593.

7. Brewster U.C., Ciampi M.A., Abu-Alfa A.K. et al. Addition of sertraline to other therapies to reduce dialysis-associated hypotension // Nephrology (Carlton). 2003. V. 8 (6). P. 296–301.

8. Esteve J.M., Launay J.M., Kellermann O. et al. Functions of serotonin in hypoxic pulmonary vascular remodeling // Cell Biochem Biophys. 2007. V. 47 (1). P. 33–44.

9. Euler von U.S., Lundberg U. Quantitation of stress by catecholamine analysis // Clin Pharmacol Ther. 1964. V. 5. P. 398–404.

10. Gritters M., Borgdorff P., Grooteman M.P. et al. Platelet activation in clinical haemodialysis: LMWH as a major contributor to bio-incompatibility? // Nephrol Dial Transplant. 2008. V. 23 (9). P. 2911–2917.

11. Kanai H., Ishii Y., Maezawa A. et al. Serotonin metabolism in patients undergoing hemodialysis // Clin Nephrol. 1996. V. 45 (4). P. 244–249.

12. Kema I.P., de Vries E.G.E., Muskie F.A.J. Clinical chemistry of serotonin and metabolites // J Chromatogr B. 2000. V. 747. P. 33–48.

13. Kerr P.G., Argiles A., Mion C. Whole blood serotonin levels are markedly elevated in patients on dialytic therapy // Am J Nephrol. 1992. V. 12 (1–2). P. 14–18.

14. Kimmel P.L., Cukor D., Cohen S.D. et al. Depression in end-stage renal disease patients: a critical review // Adv Chronic Kidney Dis. 2007. V. 14 (4). P. 328–334.

15. Lechin F., van der Dijs B., Lechin A.E. Circulating serotonin, catecholamines, and central nervous system circuitry related to some cardiorespiratory, vascular, and hematological disorders // J of Appl Res. 2005. V. 5 (4). P. 605–621.

16. Malyszko J., Malyszko J.S., Pawlak D. et al. Hemostasis, platelet function and serotonin in acute and chronic renal failure // Thromb Res. 1996. V. 83. P. 351–361.

17. Oberbeck R. Catecholamines: physiological immunomodulators during health and illness // Curr Med Chem. 2006. V. 13 (17). P. 1979–1989.

18. Picard M., Olichon D., Gombert J. Determination of serotonin in plasma by liquid chromatography with electrochemical detection // J Chromatogr. 1985. V. 341. P. 445–451.

19. Raymond C.B., Wazny L.D., Honcharik P.L. Pharmacotherapeutic options for the treatment of depression in patients with chronic kidney disease // Nephrol Nurs J. 2008. V. 35 (3). P. 257–263.

20. Sebekova K., Spustova V., Opatny K. Jr. et al. Serotonin and 5-hydroxyindole-acetic acid // Bratisl Lek Listy. 2001. V. 102 (8). P. 351–356.

21. Siddiqui E.J., Thompson C.S., Mikhailidis D.P. et al. The role of serotonin in tumor growth (review) // Oncol Rep. 2005. V. 14. № 6. P. 1593–1597.

22. Sole M.J., Madapallimattan A., Baines A.D. An active pathway for serotonin synthesis by renal proximal tubules // Kidney Int. 1986. V. 29. P. 359–394.

23. Zoccali C., Mallamaci F., Parlongo S. et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease // Circulation. 2002. V. 105. P. 1354–1359.