

Калиев Р.Р., Жолдошов К.Ы., Алдашев А.А., Султакеева Ч.Р., Айылчиева В.М.

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВНУТРИПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

**Цель исследования.** Изучение показателей внутрипочечной гемодинамики у больных эссенциальной артериальной гипертонией (ЭАГ) в зависимости от полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в кыргызской популяции.

**Материал и методы исследования.** Обследованы 83 больных ЭАГ в возрасте  $41,78 \pm 1,2$  лет. Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Проводились общеклинические исследования, определение суточной протеинурии, скорости клубочковой фильтрации, электрокардиография, ЭХО-кардиография, УЗИ и триплексное сканирование сосудов почек. Генотип гена АПФ исследован методом полимеразной цепной реакции.

**Результаты исследования.** У больных ЭАГ с DD-генотипом гена АПФ объем почек оказался наименьшим. У всех обследованных больных отмечалось повышение экзогенности паренхимы в сравнении с данными лиц из контрольной группы. При этом показатели уплотнения ткани почек были особенно высокими у пациентов – носителей D-аллеля гена АПФ. Кроме того, у больных гомозигот по D-аллелю и длительностью артериальной гипертонии (АГ) до 5 лет параметры скоростных показателей почечной гемодинамики оказались сниженными, а у пациентов с давностью АГ 5 лет и более, наоборот, высокими и имели тесную отрицательную корреляцию с уровнем креатинина плазмы крови.

**Заключение.** Носители DD-генотипа гена АПФ при ЭАГ отличаются заметным снижением объема, нарастанием экзогенности паренхимы и скорости кровотока в сосудах почек.

**Ключевые слова:** эссенциальная артериальная гипертония, хроническая почечная недостаточность, полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента, триплексное сканирование сосудов почек.

**Aim.** Studying of indicators of intranephritic haemodynamics at the patients with essential hypertension (EH) depending on the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene in the Kyrgyz population.

**Material and methods.** 83 patients with EH in the age of  $41.78 \pm 1.2$  years are investigated. 26 healthy subjects comparable on a sex and age have made control group. Routine analyses, daily proteinuria, glomerular filtration rate (GFR), electrocardiograph, the ECHO-cardiograph, ultrasound imaging of vessels of kidneys were performed. Method of polymerize chain reaction used for definition of a genotype of ACE gene.

**Results.** At patients EH with a DD-genotype of gene ACE the volume of kidneys has appeared the least. At all surveyed patients rising echostructure of parenchyma in comparison with data of persons from control group became perceptible. Thus indicators of inspissation of a tissue of kidneys were especially high at patients - carriers D-allele of gene ACE. Besides, at sick homozygotes on D-allele and duration of an arterial hypertonia (AH) till 5 years parametres of high-speed indicators of a renal hemodynamic have appeared lowered, and at patients with prescription AH of 5 years and more, on

the contrary, high and had close negative correlation with level of a creatinine of a blood plasma.

**Conclusion.** Carriers of a DD-genotype of gene ACE at EH differ appreciable decrease in volume and increase echostructure and speeds of a blood-groove in vessels of kidneys.

**Key words:** Essential hypertension, chronic renal failure, angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms, duplex scanning of vessels of kidneys.

В настоящее время ЭАГ является самым распространенным хроническим заболеванием в мире. Частота ее составляет от 27 до 55% среди населения разных стран [1]. В Кыргызской Республике ЭАГ выявляется у 38,4% лиц старше 18 лет [2]. Результаты исследований последних лет убедительно показали, что активное лечение ЭАГ позволяет снизить общую смертность (на 30–45%) и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (на 35–40%), а также частоту развития инсульта (на 40–60%) и инфаркта миокарда (на 30–50%) [3].

Другой особенностью ЭАГ является неуклонное увеличение (почти втрое с 1982 по 1995 г.) частоты развития терминальной стадии почечных заболеваний и недостаточности кровообращения [4]. В США и странах Западной Европы ЭАГ уже выступает причиной развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) в 15–20% случаев, а по некоторым данным – до 30% [5]. По наблюдениям Ю.Б. Белоусова, в России гипертоническая почка приводит к формированию хронической почечной недостаточности (ХПН) у 18–19% больных [4].

Традиционные лабораторные методы оценки функционального состояния почек становятся достаточно информативными лишь в том случае, когда нефункционирующими оказываются уже 60–70% нефронов. В связи с этим вопросы разработки методов ранней диагностики и лечения поражения почек при ЭАГ приобретают особое значение. Так, в последние годы серьезно исследуется внутрипочечная гемодинамика при заболеваниях почек различного генеза (диабет, гломерулонефрит, урологические заболевания). В большинстве научных работ предпочтение отдается изучению углозависимых доплерометрических параметров: индекса резистентности (RI) и пульсационного индекса (PI) [6]. При этом встречаются лишь единичные работы, посвященные изучению внутрипочечной гемодинамики у больных ЭАГ, данные которых порой весьма противоречивы [7, 8].

Изучение гена АПФ, относящегося к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), у больных ЭАГ перспективно, так как РААС играет ведущую роль в патогенезе повышения артериаль-

ного давления (АД) и повреждения почечных сосудов. В то же время нет работ, посвященных анализу изменений гемодинамики почек при ЭАГ с учетом полиморфизма гена АПФ в популяции людей кыргызской национальности.

Целью работы явилось изучение клинико-физиологической роли ультразвуковых показателей почек у больных ЭАГ в зависимости от полиморфизма гена АПФ в кыргызской популяции.

**Материал и методы исследования**

Обследованы 83 пациента (42 мужчины и 41 женщина) с ЭАГ в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст –  $41,78 \pm 1,2$  лет). Длительность АГ составила в среднем  $67,04 \pm 8,28$  месяцев. На момент обследования уровень систолического артериального давления (САД) равнялся в среднем  $192,15 \pm 3,72$  мм рт. ст., а диастолического (ДАД) –  $116,17 \pm 1,98$  мм рт. ст. Распределение больных по степени АГ (в соответствии с классификацией ВОЗ) представлено в табл. 1.

Таблица 1

**Характеристика больных в зависимости от степени артериальной гипертензии**

Степень артериальной гипертензии	Кол-во больных (n=83)	% от общего Кол-ва больных
I (менее 160/100 мм рт. ст.)	12	14,46
II (160/100–180/110 мм рт. ст.)	17	20,48
III (более 180/110 мм рт. ст.)	54	65,06

Из табл. 1 следует, что свыше половины пациентов имели тяжелую степень АГ.

Отягощенный наследственный анамнез по гипертонической болезни (ГБ) имел 41 человек (49,40%), клинически выраженную коронарную болезнь сердца – два человека (2,41%). 16 субъектов (19,28%) из числа всех обследованных – курили.

Индекс Кетле рассчитывался по стандартной формуле и составил более  $28 \text{ кг/м}^2$  у 54 индивидуумов (65,06%), т.е. более половины больных имели избыточную массу тела.

Обследование пациентов включало: общеклинические анализы крови и мочи; пробу Нечипоренко; биохимические исследования сыворотки крови с измерением концентрации общего белка и его фракций, электролитов, глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, общего холестерина, липопротеидов, трансаминазы; показатели, отражающие функциональное состояние почек (микроальбуминурия с помощью стандартной тест полоски, суточная протеинурия и экскреция мочевой кислоты, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), определенная по пробе Реберга-Тареева и/или рассчитанная по формуле Кокрофта-Гольта); электрокардиографию (ЭКГ), эхо-кардиографию

(ЭХО-КГ), УЗИ и триплексное сканирование сосудов почек.

Критериями исключения пациентов из исследования служили наличие у них: вторичных форм артериальной гипертензии, сахарного диабета, гемодинамически значимых нарушений ритма, сердечной недостаточности II-IV функционального класса по NYHA и печеночной патологии.

Концентрация креатинина сыворотки крови составила в среднем  $100,17 \pm 8,06$  мкмоль/л. При этом у 31 (37,35%) больного СКФ была в пределах нормы (90–120 мл/мин/м<sup>3</sup>). В то же время 15 пациентов (18,07%) имели гиперфильтрацию (более 120 мл/мин/м<sup>3</sup>), а 37 человек (44,58%) – СКФ более 90 мл/мин/м<sup>3</sup>, что соответствует состоянию гипофильтрации, из них у троих больных СКФ была заметно низкой (от 29,08 до 11,53 мл/мин/м<sup>3</sup>).

Ультразвуковые исследования почек проводились на сканерах Acuson Sequoia 512 (Япония) с использованием конвексных и фазированных датчиков с частотами 2,5–5,0 МГц. Комплексное исследование осуществлялось в режиме триплексного сканирования с использованием импульсноволновой доплерографии, режимов цветового и энергетического кодирования. Определялись объемы почек, толщина паренхимы и ее коркового слоя, оценивалась кортикальная эхогенность по двухбалльной системе (1–2), и результат представлял собой сумму всех полученных баллов.

В режиме импульсноволновой доплерографии определялись скоростные показатели: пиковая систолическая ( $V_s$ ), конечная диастолическая ( $V_d$ ) и средняя за цикл ( $V_{ave}$ ) скорости кровотока на уровнях основной почечной, междольевых, дуговых и междольковых артерий. Исследование основных почечных сосудов проводилось с целью исключения их стеноза, аномалии количества и положения.

ДНК была выделена из лимфоцитов венозной крови с использованием набора для экстракции ДНК Nucleon BACC3 kit («Amersham Pharmacia Biotech», Швеция). Анализ I/D-полиморфизма гена АПФ производился методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием пары олигонуклеотидных праймеров 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTT-3' и 5'-TGGCCATCACATTCGTTCAGAT-3'. В результате ПЦР-амплификации синтезировались фрагменты ДНК, содержащие в себе вставку (I-аллель) или не содержащие ее (D-аллель), размером ~490 п.н. и ~190 п.н. соответственно. Полученные ПЦР-продукты были разделены с помощью горизонтального электрофореза в 2% агарозном геле, содержащем бромистый этидий. Сканирование геля, визуализация и анализ результатов электрофореза производился на имидж-денситометре Fluor-S MultiImager («Bio-Rad», USA).

Таблица 2  
Клиническая характеристика больных гипертонической болезнью и контрольной группы

Показатель	Больные с ГБ (n=83)	Контрольная группа (n=26)
Соотношение муж : жен	42 : 41	13 : 13
Возраст (лет)	41,78 ± 1,20	37,31 ± 1,24
САД (мм рт. ст.)	192,15 ± 3,72	123,0 ± 2,28
ДАД (мм рт. ст.)	116,17 ± 1,98	80,0 ± 1,47
ЧСС (ударов в мин.)	75,59 ± 1,05	74,00 ± 1,48
Давность АГ (мес.)	67,04 ± 8,28	–

Для изучения ассоциации I/D полиморфизма гена АПФ и изменения почечной гемодинамики все пациенты с ЭАГ были разделены на три группы: первая – носители II-генотипа, вторая – ID-генотипа и третья – DD-генотипа. В группу контроля вошли 26 практически здоровых лиц в возрасте от 29 до 52 лет, сопоставимых по полу и возрасту с больными ЭАГ (табл. 2).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием t-критерия Стьюдента. Данные представлены в виде M±m. При проверке статистических гипотез нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости менее 0,05. Все статистические процедуры осуществлялись с использованием пакетов прикладных программ Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., USA).

**Результаты исследования и их обсуждение**

Сравнительная характеристика основных параметров почек, обнаруженных при ультразвуковом исследовании у больных и здоровых лиц с различными генотипами гена АПФ приведена в табл. 3.

Из представленных данных следует, что у больных с DD-генотипом гена АПФ объем почек оказался значительно меньше, чем у лиц контрольной группы (p<0,05).

Основные параметры почек при ультразвуковом исследовании у больных ЭАГ с разными генотипами гена АПФ

Параметры	Генотипы гена АПФ	Контрольная группа (n=26)	Больные эссенциальной артериальной гипертонией (n=83)
Длина, см	II	10,83 ± 0,47	10,74 ± 0,16
	ID	10,48 ± 0,15	10,77 ± 0,08
	DD	10,94 ± 0,11	10,69 ± 0,11
Ширина, см	II	4,10 ± 0,26	4,36 ± 0,10
	ID	4,38 ± 0,05	4,29 ± 0,10
	DD	4,41 ± 0,07	4,05 ± 0,13*
Толщина, см	II	5,27 ± 0,26	5,48 ± 0,18
	ID	4,95 ± 0,10	5,34 ± 0,13
	DD	5,23 ± 0,16	5,02 ± 0,11
Объем почек, см <sup>3</sup>	II	237,52 ± 27,30	259,17 ± 14,63
	ID	227,21 ± 7,87	250,40 ± 11,70
	DD	252,44 ± 10,02	219,14 ± 11,57*

\*p<0,05 по сравнению с контрольной группой

При изучении паренхимы почек у всех больных ЭАГ наблюдалась повышенная эхогенность паренхимы в сравнении с УЗИ картиной у субъектов из контрольной группы (рис.1).

Особенно высокие показатели уплотнения ткани почек выявлены у пациентов – носителей D-аллеля гена АПФ. Так, в группах с ID- и DD-генотипами индекс эхогенности составил 1,47 ± 0,09 (p>0,05) и 1,43 ± 0,14 у.е. (p<0,05) соответственно, что значительно больше подобных параметров у индивидуумов из контрольной группы. В группе с II-генотипом эхогенность паренхимы была близка значениям здоровых лиц и находилась в пределах 1,13 ± 0,09 у.е. (p>0,05).

В известной нам литературе, мы не нашли работ, изучавших изменения размера и эхогенности паренхимы почек в зависимости от полиморфизма гена АПФ.

Таблица 3

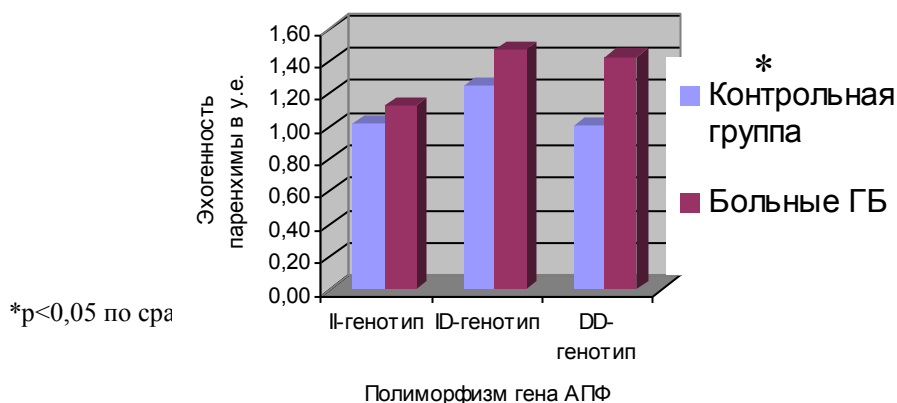


Рис. 1. Эхогенность паренхимы почек у больных гипертонической болезнью с разными генотипами гена АПФ

Поскольку исследование величин кровотока в основной почечной артерии дает суммарную информацию о состоянии почечной гемодинамики, мы провели анализ этих параметров в зависимости от давности АГ в анамнезе.

Таблица 4

**Скоростные показатели в основной почечной артерии у больных ЭАГ с разными генотипами гена АПФ в зависимости от длительности артериальной гипертонии**

Параметры	Генотипы гена АПФ	Контроль-ная группа (n=26)	Длительность артериальной гипертонии		p между группами
			До 5 лет (n=48)	5 лет и больше (n=35)	
V <sub>s</sub> , м/сек	II	1,29 ± 0,13	1,06 ± 0,05	1,11 ± 0,08	>0,05
	ID	1,28 ± 0,08	1,12 ± 0,04	1,18 ± 0,05	>0,05
	DD	1,26 ± 0,25	1,06 ± 0,06	1,28 ± 0,07	>0,05
V <sub>d</sub> , м/сек	II	0,43 ± 0,03	0,39 ± 0,03	0,35 ± 0,03	>0,05
	ID	0,42 ± 0,04	0,39 ± 0,02	0,39 ± 0,01	>0,05
	DD	0,44 ± 0,05	0,37 ± 0,02	0,45 ± 0,04	>0,05
V <sub>ave</sub> , м/сек	II	0,71 ± 0,07	0,62 ± 0,03	0,60 ± 0,04	>0,05
	ID	0,70 ± 0,04	0,63 ± 0,03	0,65 ± 0,02	>0,05
	DD	0,71 ± 0,12	0,60 ± 0,03	0,73 ± 0,05	0,0422

Больные были разделены на две подгруппы: первая подгруппа с продолжительностью АГ до 5 лет, а вторая – 5 лет и более (табл. 4).

Как видно из табл. 4, все скоростные величины (V<sub>s</sub>, V<sub>d</sub> и V<sub>ave</sub>) внутрпочечной гемодинамики в основных почечных артериях у больных АГ имели пониженные показатели сравнительно с контрольной группой. Однако у пациентов с длительностью АГ более 5 лет наблюдалась тенденция к нарастанию их значений при наличии D-аллеля гена АПФ, а в группе гомозиготных больных с D-аллелью скоростные показатели почечного кровотока оказались заметно выше, чем у лиц в контрольной группе.

Таблица 5

**Значения средней скорости кровотока (м/сек) на уровне паренхиматозных ветвей почечных артерий у больных ЭАГ с разными генотипами гена АПФ в зависимости от длительности артериальной гипертонии**

Уровень оценки кровотока	Генотипы гена АПФ	Контрольная группа (n=26)	Длительность артериальной гипертонии		p между группами
			До 5 лет (n=48)	5 лет и больше (n=35)	
Междолевые артерии	II	0,50 ± 0,04	0,43 ± 0,01*	0,48 ± 0,03	>0,05
	ID	0,50 ± 0,03	0,44 ± 0,01	0,44 ± 0,01*	>0,05
	DD	0,50 ± 0,04	0,43 ± 0,02	0,47 ± 0,02	>0,05
Дуговые артерии	II	0,36 ± 0,03	0,31 ± 0*	0,32 ± 0,01	>0,05
	ID	0,35 ± 0,02	0,31 ± 0,01	0,31 ± 0,01*	>0,05
	DD	0,35 ± 0,02	0,29 ± 0,02*	0,32 ± 0,01	>0,05
Междольковые артерии	II	0,17 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,17 ± 0,01	>0,05
	ID	0,16 ± 0,01	0,17 ± 0,01	0,17 ± 0,01	>0,05
	DD	0,16 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,19 ± 0*	0,0072

\*p<0,05 по сравнению с контрольной группой

При изучении средней скорости кровотока в более крупных паренхиматозных ветвях почечных артерий (междолевые и дуговые), в связи с длительностью гипертензионного анамнеза, скоростные показатели у пациентов с ЭАГ были ниже, чем у людей в контрольной группе (табл. 5). В первой подгруппе с давностью АГ до 5 лет достоверно наименьшие скоростные значения имели пациенты с II- и DD-генотипами гена АПФ, а во второй подгруппе с длительностью АГ более 5 лет – с ID-генотипом. В то же время на уровне междольковых артерий происходило заметное увеличение средней скорости кровотока, особенно в последней подгруппе больных с длительностью АГ более 5 лет и при наличии DD-генотипа гена АПФ (p<0,05).

Эти данные свидетельствуют о том, что при ЭАГ и наличии D-аллеля гена АПФ склеротические изменения более выражены на уровне мелких сосудов, и нарастает скорость кровотока в основных почечных артериях.

По мнению Y. Makino, J.F. Platt и соавт. прогрессирование ХПН неизбежно сопряжено с изменениями внутрпочечных артериол и капилляров, а также тубулоинтерстициального компонента, что приводит к повышению периферического циркуляторного сопротивления и проявляется ростом систолической скорости кровотока в основных сосудах [9, 10].

Таблица 6

**Значения коэффициентов корреляции (r) между доплерографическими показателями сосудов почек И уровнем креатинина сыворотки крови (134,4 ± 38,99 мкмоль/л) у больных ЭАГ при наличии DD-генотипа гена АПФ**

Уровень почечной артерии	Параметры	Скорость кровотока (м/сек)	r
Основная почечная артерия	V <sub>s</sub>	1,12 ± 0,05	-0,28; p<0,05
	V <sub>d</sub>	0,39 ± 0,02	-0,47; p<0,05
	V <sub>ave</sub>	0,64 ± 0,03	-0,35; p<0,05
Междольковые артерии	V <sub>s</sub>	0,77 ± 0,02	-0,61; p<0,05
	V <sub>d</sub>	0,29 ± 0,01	-0,62; p<0,05
	V <sub>ave</sub>	0,45 ± 0,01	-0,66; p<0,05
Дуговые артерии	V <sub>s</sub>	0,51 ± 0,02	-0,69; p<0,05
	V <sub>d</sub>	0,20 ± 0,01	-0,67; p<0,05
	V <sub>ave</sub>	0,30 ± 0,01	-0,79; p<0,05
Междольковые артерии	V <sub>s</sub>	0,27 ± 0,01	-0,76; p<0,05
	V <sub>d</sub>	0,12 ± 0,01	-0,68; p<0,05
	V <sub>ave</sub>	0,17 ± 0,01	-0,79; p<0,05

Полученные нами результаты свидетельствуют об определенной значимости для оценки прогрессирования гипертензивной нефропатии у носителей D-аллеля гена АПФ скоростных показателей кровотока на уровне почечной паренхимы в сравнении с аналогичными показателями в пределах основной почечной артерии. Тем более, что у больных ЭАГ с DD-генотипом гена АПФ (n=16) обнаружена отрицательная корреляционная связь скоростных величин внутривисочечной гемодинамики на уровне паренхимы с таким основным лабораторным параметром выявления прогрессирования ХПН, как уровень креатинина сыворотки крови (табл. 6). Л.О. Глазун и соавт. [11] также показали тесную отрицательную связь между уровнем плазменного креатинина и средней скоростью кровотока в междольковых артериях у больных с ХПН.

**Выводы**

1. У больных ЭАГ носительство DD-генотипа гена АПФ часто приводит к уменьшению размеров почек (нефросклерозу).
2. У всех больных ЭАГ отмечается повышение эхогенности паренхимы. При этом показатели уплотнения ткани почек оказываются особенно выраженными у носителей D-аллеля гена АПФ.
3. Пациенты ЭАГ с DD-генотипом гена АПФ и давностью артериальной гипертензии свыше пяти лет имеют умеренные сужения паренхиматозных

артерий почек, что сопровождается повышением скоростных показателей кровотока в основных ренальных сосудах.

4. Среди больных ЭАГ с DD-генотипами гена АПФ отмечена тесная отрицательная связь скоростных показателей паренхиматозных сосудов почек с уровнем креатинина сыворотки крови и объемом почек.

**Литература:**

1. Свищенко Е.П. Гипертоническая болезнь: реальность проблемы и перспективы ее решения в XXI столетии. *Здоровье Украины* 2007; 12(1): 39–40.
2. Полупанов А.Г., Халматов А.Н., Ческидова Н.Б., Романова Т.А. Эпидемиология артериальной гипертензии у сельских жителей Кыргызстана. *Центрально-Азиатский Медицинский журнал* 2006; XII(6): 328–331.
3. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ*. 1985; 291: 97–104.
4. Белоусов Ю.Б. Поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии. *Тер. архив*. 1997; 69: 12–15.
5. US Renal Data System annual data report. Incidence and prevalence of ESRD. *Am. J. Kidney Dis*. 1996; 28(2): 34–47.
6. Ishimura E., Nishizawa Y. Intrarenal hemodynamic abnormalities in diabetic nephropathy measured by duplex Doppler sonography. *Kidney Int*. 1997; 51(6): 192–207.
7. Конечная Е.Я., Нанчикеева М.Л., Гладкая А.А., Буланов М.Н. Значение показателей внутривисочечной гемодинамики у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2001; 2: 83–89.
8. Буланов М.Н., Нанчикеева М.Л., Конечная Е.Я., Боницкая Ю.Ю., Гладкая А.А. Показатели внутривисочечной гемодинамики как маркеры доклинической стадии гипертензивной нефропатии. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2002; 2: 18–23.
9. Makino Y., Ogawa M., Ueda S. et al. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with various renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. 1992; 34(2): 207–212.
10. Platt J.F., Ellis J.H., Rubin J.M. et al. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy finding. *Am. J. Roentgenol*. 1990; 154(6): 1223–1227.
11. Глазун Л.О., Митьков В.В., Полухина Е.В., Митькова М.Д. Допплерографическая оценка нарушений внутривисочечной гемодинамики у больных с хронической почечной недостаточностью. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2003; 4: 21–27.