

И.А. Сукманова, ... Метаболические нарушения и ЭФ при ХСН у пожилых...

Метаболические нарушения и функция эндотелия у пациентов с систолической и диастолической хронической сердечной недостаточностью пожилого возраста

И.А. Сукманова^{1*}, Д.А. Яхонтов², И.В. Осипова³

¹КУЗ Краевая клиническая больница. Барнаул, Россия; ²Новосибирский государственный медицинский университет. Новосибирск, Россия; ³Алтайский государственный медицинский университет. Барнаул, Россия

Metabolic disturbances and endothelial function in elderly patients with systolic and diastolic chronic heart failure

I.A. Sukmanova^{1*}, D.A. Yakhontov², I.V. Osipova³

¹Regional Clinical Hospital. Barnaul, Russia; ²Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk, Russia; ³Altay State Medical University. Barnaul, Russia

Цель. Изучить взаимосвязи метаболических нарушений, уровень цитокинов, мозгового натрийуретического пептида (МНП), маркеров функции эндотелия при различных типах хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов пожилого возраста.

Материал и методы. В исследование включены 127 мужчин в возрасте 60–75 лет (средний возраст 67,4±0,3), распределенных на 2 группы. I группу составили 77 пациентов с рестриктивным типом диастолической ХСН (дХСН), во II группу вошли 50 человек с систолической ХСН (сХСН). Группу контроля (ГК) составили 30 здоровых добровольцев. Определяли содержание про- и противовоспалительных цитокинов, неактивного С-концевого фрагмента МНП (Nt-proМНП), оксида азота.

Результаты. В разной степени метаболические нарушения развиваются у пациентов пожилого возраста при всех типах ХСН. При дХСН и сХСН имеются признаки дисфункции эндотелия, что подтверждается высокими уровнями микроальбуминурии, С-реактивного белка, интерлейкина 1β, фактора некроза опухоли α (ФНО-α) в обеих группах больных. Степень активации системы цитокинов различается при сХСН и дХСН.

Заключение. Высокие уровни ФНО-α и Nt-proМНП у лиц пожилого возраста с обоими типами ХСН указывают на выраженные нарушения функциональной способности левого желудочка, причем достоверно более высокие значения ФНО-α, Nt-proМНП, мочевой кислоты в группе сХСН свидетельствуют о большей тяжести и неблагоприятном прогнозе у этой категории больных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, провоспалительные цитокины, пожилой возраст.

Aim. To study the associations between metabolic disturbances, cytokine levels, brain natriuretic peptide (BNP), and endothelial function markers in elderly patients with various types of chronic heart failure (CHF).

Material and methods. The study included 127 men aged 60–75 years (mean age 67,4±0,3 years), divided into two groups. Group I consisted of 77 patients with restrictive diastolic CHF (dCHF). Group II included 50 patients with systolic CHF (sCHF). The control group (CG) consisted of 30 healthy volunteers. The levels of pro- and anti-inflammatory cytokines, N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide (Nt-proBNP), and NO were measured.

Results. Metabolic disturbances of varying severity were observed in all elderly patients with CHF. In both dCHF and sCHF, endothelial dysfunction was present, which manifested in high levels of microalbuminuria, C-reactive protein, interleukin 1β, and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α). Cytokine system activation differed in dCHF and sCHF.

Conclusion. High levels of TNF-alpha and Nt-proBNP in elderly patients with both types of CHF pointed to a marked left ventricular dysfunction. In sCHF group, significantly higher levels of TNF-alpha, Nt-proBNP, and uric acid were an evidence of more severe clinical course and adverse prognosis of CHF.

Key words: Chronic heart failure, diastolic dysfunction, pro-inflammatory cytokines, elderly age.

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: vdovinai@yandex.ru
Тел.: (3852)41-25-27

[^{1*}Сукманова И.А. – заведующая кардиологическим отделением, ²Яхонтов Д.А. – заведующий курсом доказательной медицины, ³Осипова И.В. – заведующая кафедрой факультетской терапии].

По данным отечественного исследования ЭПОХА-ХСН (Эпидемиологическое Обследование больных в Европейской части России – хроническая сердечная недостаточность в реальной практике) и европейского IMPROVEMENT-HF (Improvement PROgram in eValuation and management Heart Failure) распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в России составляет в среднем 5,3%; причем средний возраст больных с клинически манифестированной ХСН – 70 и 69 лет, соответственно [9]. Возрастные изменения сердечно-сосудистой системы во многом определяют особенности развития ХСН у пациентов старших возрастных групп [14]. У 49,6% пациентов с ХСН > 75 лет отмечают сохраненную систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), тогда как у лиц < 65 лет она сохранена лишь в 14,5% случаев, а у лиц в возрасте 66-75 лет – в 32,6% [9-13].

В последние годы в дополнение к кардиальной, кардиоренальной, гемодинамической и нейрогуморальной концепциям прогрессирования ХСН получила развитие теория иммунной активации, согласно которой одним из ключевых звеньев патогенеза ХСН является дисфункция эндотелия (ДЭ) [2,14]. Причинами угнетения синтеза оксида азота (NO) эндотелием как основного компонента его дисфункции при ХСН являются свободнорадикальный стресс, повышение активности ангиотензина II (АТ II) и провоспалительных цитокинов [5,8,10]. Негативная роль ДЭ у больных с ХСН пожилого и старческого возрастов имеет особое значение, поскольку пропорционально возрасту ухудшается NO-продуцирующая функция, а под действием NO ускоряется активное расслабление ЛЖ [3,6,13]. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина 1,6 (ИЛ-1, ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови больных ХСН [12,15].

Высокое содержание провоспалительных цитокинов не всегда сопровождается соответствующим повышением уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, ИЛ-4, трансформирующего фактора роста- β , что может усиливать воспалительную реакцию. Уровень провоспалительных цитокинов находится в прямой зависимости от функционального класса (ФК) ХСН и степенью дисфункции ЛЖ [4,10,12,13]. В настоящее время пристальное внимание уделяется изучению неивазивных маркеров ХСН, в частности натрийуретическим пептидам (НУП). Наиболее информативным и прогностически ценным в диагностике СН признан мозговой НУП (МНП). Биологически активный человеческий МНП состоит из 32 С концевых аминокислотных остатков (pro МНП). В плазме крови циркулирует МНП-32, высокомолекулярный МНП (в настоящее время до конца не идентифицирован),

МНП-фрагмент и аминотерминальная часть pro-МНП. МНП – наиболее информативный маркер прогрессирования и дисфункции ХСН, коррелирует с ФК СН, его уровень повышается пропорционально угрозе остановки сердца. Основные механизмы повышения уровня МНП не до конца изучены, однако известно, что повышение конечно-диастолического давления в камерах сердца является важным фактором его синтеза и секреции [9]. При ХСН имеют место расстройства эндокринной регуляции, нарушающие углеводный, липидный и белковый обмен у больных с систолической и диастолической кардиальной дисфункцией.

Основными причинами изменений углеводного обмена, связанных с инсулинорезистентностью (ИР) и гиперинсулинемией, являются: активация симпатoadреналовой системы (САС), системы цитокинов; ДЭ с нарушением продукции NO и образования брадикинина; морфофункциональные изменения в органах и тканях [5]. Поэтому изучение взаимосвязей метаболических нарушений с содержанием цитокинов и ДЭ у пациентов с различными типами ХСН является в настоящее время наиболее актуальным.

Целью работы явилось изучение показателей углеводного, липидного обменов, маркеров функции эндотелия, уровня МНП и их взаимосвязей между собой и с морфофункциональными параметрами сердца при различных типах ХСН у пациентов пожилого возраста.

Материалы и методы

В исследование были включены 127 мужчин в возрасте 60-75 лет (средний возраст $67,4 \pm 0,3$), распределенных в 2 группы. I группу составили 77 пациентов с рестриктивным типом диастолической ХСН (дХСН) – фракция выброса (ФВ) по Тейхольцу $\geq 50\%$, отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости раннего диастолического наполнения в систолу предсердий (А) (Е/А) > 2 , времени изовольтметрического расслабления (ВИВР) < 70 , различной этиологии II-III ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА). Во II группу вошли 50 пациентов с систолической ХСН (сХСН) – ФВ по Тейхольцу $\leq 45\%$, также II-III ФК НУНА. Не менее года 98% больных с сХСН и 98,5% с дХСН получали базисную терапию: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов к АТ II, β -адреноблокаторы, в меньшей степени – верошпирон, 15% – сердечные гликозиды. Больным с дХСН несколько чаще назначали антигипертензивную терапию (АГТ) в связи с большей частотой артериальной гипертензии (АГ), в т.ч. диуретики: 60% – тиазидные: гидрохлортиазид (Гхт) в дозе 12,5-25 мг/сут. и тиазидоподобные (тпД) – индапамид 2,5 мг/сут., в группе сХСН диуретики принимали 30% пациентов, из них 10% при наличии отеочного синдрома – фуросемид в дозе 40 мг/сут., остальные Гхт – большинство 25 мг/сут., эти препараты назначали под контролем уровня мочевой кислоты.

Группу контроля (ГК) составили 30 добровольцев. У 4 (13,3%) выявлена АГ I степени, не требующая назна-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель		I группа – дХСН (n=77)	II группа – сХСН (n=50)	ГК (n=30)	p ₁₋₂
Возраст, лет		68,1±0,3	67,6±0,4	41,2± 0,7	p>0,05
Этиология ХСН	ИБС	17 (22%)	7 (14%)	-	-
	ИБС и АГ	16 (20,7%)	25 (50%)	-	-
	Кардиомиопатии и миокардит	0	2 (4%)	-	-
	АГ	44 (57,1%)	16 (32%)	4 (13,3%)	-
Длительность ХСН, годы		2,2±0,2	2,1±0,3	-	p>0,05
ФК ХСН (NYHA)	II	75 (97,4%)	22 (44,0%)	-	
	III	2 (2,6%)	28 (56%)	-	
Тбмх, м		374,1 ±6,2	310,7±14,6	-	p<0,001
Средняя ЧСС, уд/мин		76,3± 1,3	79,8±3,2	68±0,2	p>0,05
САД, мм рт.ст.		161,2± 3,9	134,0±3,6	125± 0,4	p<0,001
ДАД, мм рт.ст.		96,8 ±2,3	84,6 ±2,3	82±0,4	p<0,05
ФВ ЛЖ, %		69,1 ±1,2	36,2± 1,5	73,3±1,4	p<0,001
ИМТ, кг/м		30,8 ± 0,8	25,3± 0,6	23,2 ±0,9	p<0,001

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений.

чения медикаментозной терапии, у остальных 26 – заболевания сердечно-сосудистой системы отсутствовали. Средний возраст в ГК составил 41,2±0,7 лет (таблица 1).

В исследование не включались больные с нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда (ОИМ) давностью менее мес., перикардитами, ревматическими пороками сердца, инфекционным эндокардитом, больные с тяжелыми расстройствами функции печени, почек, аутоиммунными заболеваниями, некомпенсированными гипо- и гипертиреозом, тяжелыми заболеваниями органов дыхания, хроническим легочным сердцем, сахарным диабетом, тяжелыми последствиями ишемического инсульта, онкологической патологией.

Для определения ФК ХСН использовали тест с 6-минутной ходьбой (Тбмх). Состояние углеводного обмена оценивалось путем определения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) иммунотурбодиметрическим методом с помощью наборов фирмы “Roche”, Швейцария. Для определения чувствительности тканей к инсулину у всех пациентов рассчитывался индекс НОМА. Чем выше индекс НОМА, тем ниже чувствительность тканей к инсулину и выше ИР [1]. Всем пациентам определяли неактивный С-концевой фрагмент МНП (Nt-proMNP) иммуноферментным методом в плазме крови набором БИОХИММАК (ВСМ), Россия. Данные о нормах Nt-proMNP в литературе отсутствуют, поэтому, учитывая полученные результаты в ГК, вероятно, значения Nt-proMNP у мужчин не должны превышать 0,069 фмоль/мл. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов ВЕКТОР БЕСТ определяли уровни про- (ИЛ1-β, ФНО-α) и противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов. Концентрацию СРБ оценивали иммунотурбодиметрическим методом с помощью набора СРБ-ВИТАЛ, Россия. Для определения содержания NO использовался метод количественного определения общего нитрита (NO₂) в сыворотке с помощью набора БИОХИММАК, Россия. Всем пациентам проводилась трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с определением ФВ ЛЖ по Тейхольцу, основных параметров диастолической дисфункции: ВИВР, E, A.

При статистической обработке полученных резуль-

татов использовали пакет программ STATISTICA 6.0. Для сравнения независимых выборок применяли непараметрический критерий Mann-Whitney Test. Различия между выборками считались достоверными при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1. Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту и полу. Преобладающими этиологическими факторами ХСН в обеих группах была ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее сочетание с АГ. У 2 пациентов с сХСН диагностированы дилатационная кардиомиопатия и постмиокардитический кардиосклероз. По длительности ХСН пациенты сравниваемых групп не различались. Больные с дХСН имели индекс массы тела (ИМТ) = 30,8 кг/м², превышающий нормальные значения, что соответствует ожирению I степени, показатель ИМТ в группе с сХСН был на границе с нормальными значениями и избыточной МТ – 25,3 кг/м². Уровни систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) были достоверно выше у пациентов с дХСН. Среди больных с дХСН преобладали больные со II ФК (97,4%) ХСН, среди больных с сХСН – с III ФК (56%). У пациентов с сХСН была достоверно меньшая дистанция при выполнении Тбмх по сравнению с больными с дХСН.

В таблице 2 представлены метаболические показатели пациентов исследуемых групп. Уровень мочевины оказался достоверно выше у пациентов с сХСН, чем дХСН – 5,3±0,1 и 4,5±0,1 ммоль/л, соответственно, (p<0,001). Средние значения общего холестерина (ОХС) оказались выше нормы в обеих группах больных; другие показатели липидного обмена оставались в пределах нормы. HbA_{1c} был достоверно выше в I группе, что может

Метаболические показатели пациентов исследуемых групп

Показатель	I группа – дХСН (n=77)	II группа – сХСН (n=50)	ГК (n=30)
Мочевая кислота, мкмоль/л	4,5±0,07	5,3±0,1***	3,54 ±0,1
ОХС ммоль/л	5,3±0,2	5,5±0,1	3,3±0,9
ХС ЛНП, ммоль/л	3,5±0,2	3,0±0,1	2,5±0,09
ТГ, ммоль/л	1,7±0,08	1,7±0,1	1,04±0,001
ХС ЛВП, моль/л	0,9±0,04	1,1±0,04	1,3±0,03
Индекс НОМА	2,5±0,1	3,4±0,2*	1,1±0,1
HbA1c, %	4,5±0,6	6,0±0,1*	-

Примечание: * – $p < 0,05$ и ***- $p < 0,001$ – при сравнения пациентов I и II групп; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

быть связано с преобладанием пациентов с различными компонентами метаболического синдрома (МС), в первую очередь – АГ и ожирением. Показатель, характеризующий ИР – индекс НОМА, оказался достоверно выше у пациентов II группы, что, вероятно, связано с более выраженной гиперактивацией САС, развивающимися морфофункциональными изменениями в поджелудочной железе у этой категории больных. Нарушений углеводного и липидного обменов у пациентов ГК не было.

С целью изучения функции эндотелия оценивались уровни микроальбуминурии (МАУ), СРБ, NO, цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-4, ФНО- α (таблица 3). Показатели МАУ у пациентов сравниваемых групп не различались, но были достоверно выше контрольных. Содержание СРБ было выше нормы в обеих группах, что свидетельствует о наличии воспалительной реакции эндотелия, независимо от типа ХСН, и тоже не различалось между группами. Активация системы цитокинов выявляется по данным литературы у 17,5-46% больных с ХСН [7,9]. Отрицательное инотропное действие провоспалительных цитокинов на изолированную папиллярную мышцу опосредуется NO, который является эффективной молекулой цитокинов [17]. Полученные характеристики NO были значительно ниже у пациентов в группе с сХСН, чем с дХСН – 5,9±0,2 и 8,1±0,2 мкг/л, соответственно, ($p < 0,001$), что может подтвердить возможность активации иммунных механизмов (например, системы цитокинов), опосредованных действием NO, уже на этапе дХСН. Сведения о причинах активации

системы цитокинов весьма многогранны, в т.ч. известно, что стимулировать продукцию цитокинов могут САС, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), а также хроническая гипоксия [13,15,16]. Концентрация ФНО- α оказалась достоверно выше нормы в обеих группах пациентов с ХСН, причем при сХСН этот показатель превышал соответствующие значения у пациентов с дХСН – 4,6±0,1 и 3,4±0,1 нг/мл, соответственно ($p < 0,001$). Наоборот, содержание в крови противовоспалительного цитокина ИЛ-4 было достоверно выше у пациентов с дХСН, чем с сХСН.

Достоверно более высокие, чем в ГК, показатели Nt-proMNP выявлены у пациентов как с сХСН, так и с дХСН, что определяет серьезные нарушения функционального состояния миокарда. Полученные данные обнаружили при дХСН более высокий уровень Nt-proMNP, чем при сХСН – 0,4±0,03 vs 0,15±0,02 соответственно, ($p < 0,001$), что свидетельствует о высокой степени напряжения сердечной мышцы и при данном типе ХСН. Корреляционные взаимоотношения метаболических показателей, маркеров функции эндотелия, системного воспаления между собой и с морфофункциональными параметрами сердца выявили при дХСН положительные взаимосвязи уровня мочевой кислоты и Nt-proMNP ($r=0,39$, $p < 0,001$), ИМТ и ИЛ-4 ($r=0,25$, $p < 0,05$), и отрицательные связи показателей ВИВР и СРБ ($r=-0,34$, $p < 0,01$), Е/А и мочевой кислоты ($r=-0,32$, $p < 0,01$), ФНО- α и массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) ($r=-0,23$, $p < 0,05$). В группе сХСН имела место отрицательная связь концентрации NO

Таблица 3

Маркеры функции эндотелия у пациентов исследуемых групп

Показатель	I группа – дХСН (n=77)	II группа – сХСН (n=50)	ГК (n=30)	P1-2	P1-3	P2-3
МАУ, мг/л	14,1±0,9	14,2±1,0	2,6±0,2	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
СРБ, мг/л	7,3±0,6	7,3±0,9	3,9±0,1	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
NO ₂ , мкг/л	8,1±0,2	5,9±0,2	1,9±0,1	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
ФНО- α , нг/мл	3,4±0,1	4,6±0,1	1,4±0,2	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
ИЛ-1 β , нг/мл	0,3±0,1	0,34±0,03	0,05±0,01	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,001$
ИЛ-4, нг/мл	2,1±0,3	1,2±0,2	0,9±0,1	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Таблица 4

Уровни МНП фрагмента Nt-proMNP в сравниваемых группах

Показатель	I группа – дХСН (n=77)	II группа – сХСН (n=50)	ГК (n=30)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Nt-proMNP, фмоль/мл	0,4±0,03	0,15±0,02	0,069±0,006	P<0,001	p<0,05	p<0,001

и мочевой кислоты ($r=-0,29$, $p<0,05$), мочевой кислоты и дистанции Тбмх ($r=-0,34$, $p<0,01$), а также положительная связь индекса НОМА и дистанции Тбмх ($r=0,35$, $p<0,01$), ФВ ЛЖ и дистанции Тбмх ($r=0,50$, $p<0,001$).

Заключение

В группе с дХСН преобладают пациенты с повышенным ИМТ и АГ, что объясняет имеющиеся у них более выраженные изменения уровня ХС ЛНП, но в группе с сХСН более выражены нарушения углеводного обмена — достоверно выше показатель ИР — индекс НОМА и уровень HbA_{1c}, что отягощает течение ХСН.

Большинство пациентов с сХСН имеют более высокий ФК ХСН, достоверно меньшую дистанцию Тбмх (клинически, вероятно, более “тяжелая” категория больных). Как при сХСН, так и при дХСН у пациентов пожилого возраста имеются признаки ДЭ, что подтверждается высокими уровнями МАУ, СРБ, ИЛ-1 β , ФНО- α в обеих группах больных.

Литература

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Я.В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. Санкт-Петербург, изд-во Санкт-Петербургского гос мед университета 1999.
2. Визир В.А., Березин А.Е. Роль иммунной воспалительной активации в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности. Укр мед ж 1999; 6(14): 51-8.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб.: Питер 1995; 298 с.
4. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при патологии сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000; 40(7): 48-61.
5. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Роль системы цитокинов в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Тер архив 2001;12: 82-4.
6. Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А., Шарошина И.А. Хроническая сердечная недостаточность лиц пожилого и старческого возраста. Москва 2005; 156 с.
7. Терещенко С.Н., Павликова Е.П. Место мозгового натрийуретического пептида в диагностике сердечной недостаточности. Серд недостат 2003; 2(18), том 4: 103-4.
8. Blum A, Miller H. Role of cytokines in heart failure. Am Heart J 1998; 135: 81-186.
9. Cline C. Heart failure in elderly / Tailoring heart Failure Therapy. Eds.R.Willenheimer, K.Swedberg. London: Martin Dunitz 2003; 15-30.
10. Kpadia S. Cytokines and heart failure. Cardiol Rev 1999;7: 196-206.
11. Mc Murray J, Abdullian L, Dargie HJ. Increased concentrations of tumor necrosis factor in «cachectic» patients with severe chronic heart failure. Br Heart J 1991; 66: 356-8.
12. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1990; 323: 236-382.
13. Oxenham H, Sharpe N. Cardiovascular aging and heart failure. Eur J Heart Failure 2003; 5: 427-34.
14. Schraufstatter IU, Hyslop PA, Jackson J, Cochrane CC. Oxidant injury of cells. Int J Tissue React 1987; 9: 317-24.
15. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, et al. Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. Circulation 1996; 93: 704-11.
16. Yamaguchi H, Yoshida K. Elevation of brain natriuretic peptide of plasma is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. JACC 2004; 43(1): 55.
17. Finbel SM, Oddis CV. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. Science 1992; 257: 387-9.

Поступила 29/10-2008