

ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ БІЛКІВ І АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ДІТЕЙ ІЗ РІЗНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ МІОКАРДА

М.М. Коренев, Л.І. Рак

Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», м. Харків

Метою дослідження стало вивчення характеру змін показників перекисного окислення білків і антиоксидантного захисту у дітей з патологією міокарда на ранніх етапах формування ХСН. Обстежено 283 дитини 10-18 років (середній вік склав $14,86 \pm 0,15$ років) із патологією міокарда (ПМ): міокардіофіброзом (54), диспластичною кардіоміопатією (56), дилатаційною кардіоміопатією (6), гіпертрофічною кардіоміопатією (12), порушеннями ритму (141), синдромом перенапруження міокарда (14). Групу контролю склали 67 практично здорових дітей такого ж віку. Вивчалися морфофункціональні характеристики серця (ЕКГ, ЕХОКГ) та вміст у крові карбонілованих білків, активність супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази. Встановлено, що при всіх варіантах патології міокарда у дітей спостерігається активація перекисного окислення білків, більше виражена при первинних кардіоміопатіях. Цей процес супроводжується різноспрямованими змінами в системі антиоксидантного захисту: підвищенням активності глутатіонпероксидази при гіпертрофічній кардіоміопатії, тенденцією до зниження активності супероксиддисмутази при первинних кардіоміопатіях, зниженням активності глутатіонпероксидази при синдромі перенапруження міокарда. При початкових ознаках серцевої недостатності спостерігається активація антиоксидантної системи, що непрямомо може свідчити про посилення вільнорадикальних процесів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: перекисне окислення білків, антиоксидантний захист, діти, патологія міокарда

ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ БЕЛКОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ДЕТЕЙ С РАЗНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ МИОКАРДА

Н.М. Коренев, Л.И. Рак

Государственное учреждение «Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины», г. Харьков

Целью исследования стало изучение характера изменений показателей перекисного окисления белков и антиоксидантной защиты у детей с патологией миокарда на ранних этапах формирования хронической сердечной недостаточности. Обследовано 283 ребенка 10-18 лет (средний возраст составил $14,86 \pm 0,15$ лет) с патологией миокарда (ПМ): миокардиофиброзом (54), диспластической кардиомиопатией (56), дилатационной кардиомиопатией (6), гипертрофической кардиомиопатией (12), нарушениями ритма (141), синдромом перенапряжения миокарда (14). Группу контроля составили 67 практически здоровых детей такого же возраста. Изучались морфофункциональные характеристики сердца (ЭКГ, ЭХОКГ) та содержание в крови карбонилированных белков, активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Установлено, что при всех вариантах патологии миокарда у детей происходит активация перекисного окисления белков, больше выраженная при первичных кардиомиопатиях. Этот процесс сопровождается разнонаправленными изменениями в системе антиоксидантной защиты: повышением активности глутатионпероксидазы при гипертрофической кардиомиопатии, тенденцией к снижению активности супероксиддисмутазы при первичных кардиомиопатиях, снижением активности глутатионпероксидазы при синдроме перенапряжения миокарда. На ранних этапах сердечной недостаточности наблюдается активация антиоксидантной системы, что косвенно свидетельствует о стимуляции свободнорадикальных процессов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: перекисное окисление белков, антиоксидантная защита, дети, патология миокарда

THE FINDINGS OF PROTEIN PEROXIDATION AND ANTIOXIDATIVE DEFENSE IN CHILDREN WITH DIFFERENT MYOCARDIAL PATHOLOGIES

M.M. Korenev, L.I. Rak

State establishment «Institute of children and adolescents health care affiliated to the AMS of Ukraine», Kharkov

Objective: To establish the character of changes in protein peroxidation (PP) and antioxidative defense (AD) in children with myocardial pathologies (MP) at early stages of chronic cardiac insufficiency formation. There were examined 283 children, aged 10-18 (mean age $14,86 \pm 0,15$ yr), with MP: myocardiofibrosis (n=54), dysplastic cardiomyopathy (n=56), dilatational cardiomyopathy (n=6), hypertrophic cardiomyopathy

(n=12), rhythm disorders (n=141), and myocardium overstrain syndrome (n=14). 67 practically healthy children of the same age served as a control group. There were studied cardiac morphofunctional characteristics (ECG, echoCG), carbonylated proteins content, as well as superoxiddismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GP) activity. It was established that in all variants of myocardial pathology in children there was observed an activation of PP process, more pronounced in cases of primary cardiomyopathy. The process was accompanied by differently directed changes in the system of AD: an increase in GP activity in cases of hypertrophic cardiomyopathy, a tendency to a certain decrease in SOD activity in cases of primary cardiomyopathy, and a decrease in GP activity in the myocardium overstrain syndrome. At the initial signs of cardiac insufficiency an activation of antioxidative system was observed that could be an indirect evidence of intensification of free radical processes.

KEY WORDS: protein peroxidation, antioxidative defense, children, myocardial pathology

Вільнорадикальні процеси є одними із гомеостатичних механізмів організму. Сьогодні оксидативний стрес, при якому спостерігається дисбаланс між активованими вільнорадикальними процесами та системою антиоксидантного захисту, вважається однією з ланок патогенезу хронічної серцевої недостатності (ХСН). Нейрогуморальна гіперактивності та індукція цитокінів сприяють гіперпродукції радикалів кисню, пероксидів і гідрпероксидів та активації систем антиоксидантного захисту. Неконтрольоване вивільнення активних форм кисню та інших вільних радикалів призводить до пошкодження ліпідного та білкового шару клітин і таким чином оказує цитотоксичний ефект на кардіоміоцити, клітини ендотелію судин тощо. В останні роки доведена роль оксидативного стресу в активації процесів апоптозу, внаслідок чого також зменшується маса нормально функціонуючих кардіоміоцитів, і запускається процес формування ХСН [1-5]. Багато досліджень присвячено вивченню перекисного окислення ліпідів при кардіальній патології, завдяки чому отримані переконливі дані щодо впливу оксидативного стресу на розвиток або перебіг ішемічної хвороби серця, атеросклерозу, гіпертонічної хвороби [5-7]. В останні роки виявлена важна роль перекисного окислення білків у розвитку ряду захворювань, навіть вважається, що ці процеси передують активації перекисного окислення ліпідів і є маркерами оксидативного стресу [9, 10, 13].

У дитячому віці серцева недостатність часто ускладнює стан дітей із вродженими та набутими вадами серця, запальними захворюваннями міокарда, первинними та вторинними кардіоміопатіями, тяжкими хронічними порушеннями серцевого ритму. Дослідження останніх п'яти років показали, що в дітей, незалежно від нозологічної форми патології міокарда також відбуваються процеси морфофункціональної перебудови серця, зміни показників систем нейрогуморальної регуляції та імунзапальної активації. [11, 12]. Проте ми не знайшли роботи, присвячені вивченню особливостей вільнорадикальних процесів у дітей із ХСН.

Метою даного дослідження стало встановити характер змін показників перекисного окислення білків і антиоксидантного захисту у дітей з патологією міокарда на ранніх етапах формування ХСН.

Дослідження виконувалося в рамках комплексної науково-дослідної роботи ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України» «Визначити механізми формування та прогресування хронічної серцевої недостатності у дітей і підлітків із патологією міокарда», № державної реєстрації 0104U004249.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під наглядом перебували 283 дитини 10-18 років (середній вік склав $14,86 \pm 0,15$ років) із патологією міокарда (ПМ). Серед них 54 дитини перенесли міокардит ревматичного чи неревматичного генезу; у 56 дітей діагностована диспластична кардіоміопатія (ДКП), у 6 – дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП), у 12 – гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП). Хронічні порушення провідності й ритму відзначалися у 141 дитини. У 14 дітей-спортсменів діагностовано синдром перенапруження міокарда (СПМ). Групу контролю склали 67 практично здорових дітей такого ж віку.

Серед дітей із запальною патологією міокарда 7 хворіли на міокардит зі строком хвороби один-три місяця. 47 дітей перенесли гострий період міокардиту (19 з них – гостру ревматичну лихоманку) від одного до 17 років тому, середня тривалість захворювання склала $4,64 \pm 0,54$ року. Хронічна ревматична хвороба серця була констатована у $84,21 \pm 8,59\%$ дітей на підставі змін стулок мітрального клапану. Постміокардитичний міокардіофіброз (МФ) підтверджувався інструментальними феноменами: низьким вольтажом ЕКГ, порушеннями провідності й реполяризації, абсолютним зниженням 1 тону при ФКГ, ущільненням стулок і фіброзом мітрального та в поодиноких випадках – аортального клапану при ЕХО-КГ. Ураховуючи одиничні випадки гострого варіанту хвороби, для аналізу всі діти із запальними захворюваннями серця були об'єднані в групу МФ.

Діагноз ДКМП встановлювався на основі прогресуючого розширення лівого шлуночка серця із прогресивним зниженням скорочувальної здатності міокарда.

ГКМП діагностовано у 12 хлопчиків при наявності характерних змін на ЕКГ, потовщенні міокарда задньої стінки лівого шлуночка чи міжшлуночкової перетинки, змін показників діастолічної функції.

Серед дітей із аритміями у 19 була пароксизмальна тахікардія, у 15 – хронічна непароксизмальна тахікардія, у інших – суправентрикулярна (53), шлуночкова (25), або політопні (7) екстрасистолії.

Для дітей із ДКП основною діагностичною ознакою була наявність множинних малих структурних аномалій серця (міксоматоз стулок мітрального клапана, пролабування клапанів з/без регургітації, аномальні хорди), які досить часто поєднувались з розширенням порожнин серця. Ці діти також мали ознаки сполучнотканинної дисплазії з боку опорно-рухового апарату, шкіри, жовчного міхура, нирок.

Синдром перенапруження міокарда діагностовано у 11 хлопчиків та в трьох дівчат. Всі ці діти упродовж 3-7 років займалися в спортивних секціях. Половина з них при звертанні до лікаря скарг не мали, проте були направлені на консультацію з-за змін на ЕКГ.

Морфофункціональні показники серця вивчалися за загальноприйнятою методикою за допомогою ЕХОКГ+Доплер-ЕХОКГ (на апараті SA-8000 Live фірми «Medison», Корея). Порушення ритму верифікувались на підставі добового моніторингу ЕКГ за допомогою апарату «ЕС-3Н/АВР» з програмним забезпеченням «CARDIOSPY» фірми «LAVTECH» (Угорщина).

Показники вільнорадикальних процесів визначалися за вмістом в крові карбонілованих білків (КБ) за методом Дубініної Е.Е. і співавт. [13], активності супероксиддисмутази (СОД) – за Костюк В.А. [14]; активності глутатіонпероксидази (ГПО) – за методом Mills [15].

Статистичний аналіз проводився за допомогою параметричних при нормальному розподілі показників (t-критерій Стьюдента) і непараметричних (Вілкоксона-Манна-Уїтні) методів математичної статистики за допомогою пакета прикладних програм Excell і Statgrafics-5. Визначали такі статистичні показники: середнє значення ряду, стандартне квадратичне відхилення, максимальне й мінімальне значення рядів, стандартні показники ексцесу та нахилення рядів. Результати представлено у вигляді середніх значень із помилкою середніх ($M \pm m$). Розбіжності вважались достовірними при значеннях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз показників перекисного окислення білків виявив, що рівень КБ у дітей із ПМ перевищував показники здорових дітей і становив $0,99 \pm 0,03$ Од/мл, $p_w = 0,05$. У дівчаток із ПМ рівень КБ був $1,03 \pm 0,05$ Од/мл ($p < 0,01$ проти контролю), у хлопчиків – $0,98 \pm 0,04$ Од/мл ($p < 0,01$). У той же час середні значення ферментів антиоксидантного захисту не відрізнялися від групи контролю. Не виявлено статево-вікових розбіжностей цих показників як у групі контролю, так і при патології міокарда, що свідчить про те, що вільнорадикальні процеси не залежать від статі дітей і їх віку в межах від 10 до 18 років.

Показники вільнорадикальних процесів дітей із ПМ представлені в таблиці.

Таблиця

Показники вільнорадикальних процесів у дітей з патологією міокарда

Група дітей	СОД, Од/хв.*мл		ГПО, мкмоль/мл/хв.		КБ, Од/мл	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m
Група контролю	41	1,41±0,04	43	10,69±0,46	32	0,82±0,05
Патологія міокарда	197	1,42±0,02	197	10,37±0,19	197	0,99±0,03*
МФ	45	1,42±0,04	45	10,25±0,35	45	0,95±0,08
ДКП	39	1,41±0,04	39	10,69±0,54	39	1,02±0,08**
Аритмії	94	1,42±0,03	94	10,36±0,26	94	0,98±0,05* ^w
ГКМП	7	1,29±0,06	7	12,09±0,60*	7	1,42±0,14***
ДКМП	5	1,21±0,14	5	10,38±1,04	5	1,35±0,26**
Синдром перенапруження міокарда	7	1,32±0,11	7	9,04±0,69*	7	1,22±0,23* ^w

Порівняно з контролем: * $p < 0,05$; *^w $p_w < 0,05$; ** $p_w < 0,01$; *** $p_w < 0,001$

Підвищені рівні КБ (від 0,91 до 2,54 Од/мл) відзначалися у 49,48±3,59% дітей із ПМ. При цьому у 19,79±4,07% з них спостерігалися низькі значення активності СОД і ГПО, що може свідчити про прояви оксидативного стресу в них. У 11,46±3,25% дітей з високими рівнями КБ показники СОД і ГПО

були в межах нормальних значень. Лише в кожного десятого підлітка (10,42±3,12%) відзначалося підвищення активності СОД і ГПО, яке можна розцінити як адекватну активацію системи антиоксидантного захисту у відповідь на активацію перекисного окислення білків. У інших дітей спостерігалися

різнонаправлені зміни з боку антиоксидантних ферментів, що вивчалися.

У третини досліджуваних ($31,44 \pm 3,33\%$) відзначалися низькі рівні КБ (від 0,2 до 0,7 Од/мл). Підвищена активність СОД виявлена у половини з них ($55,74 \pm 6,36\%$), підвищення активності СОД і ГПО разом – у $13,11 \pm 3,12\%$ дітей. Можна припустити, що антиоксидантні ферменти вже нейтралізували процес перекисного окислення білків, внаслідок чого відбулося зниження рівнів КБ. Проте також можливо, що система антиоксидантного захисту активувалася в даному випадку у відповідь на інші окислювальні процеси, наприклад, перекисне окислення ліпідів, нуклеїнових кислот.

Слід зазначити, що підвищення рівня КБ відзначалося при всіх варіантах патології міокарда, проте воно не досягало рівня достовірності порівняно з контролем у дітей із МФ ($p=0,08$) (табл.). Показники антиоксидантного захисту при МФ, ДКП, аритміях суттєво не відрізнялися від контролю. Можна констатувати, що в цілому при даній патології виявлена активація окислення білків не супроводжувалася суттєвим підвищенням активності СОД та ГПО.

Найбільш високі рівні КБ відмічалися у хлопчиків із ГКМП ($p<0,005$, $p_w<0,001$) на тлі достовірної активації системи ГПО ($p<0,05$) та помірного зниженні активності СОД ($p<0,07$; $p_w=0,08$). Вірогідно, посилення перекисного окислення білків притаманне посиленню систолічної функції міокарда та формуванню його гіпертрофії. У той же час відбувається дисоціація показників антиоксидантного захисту – активація системи ГПО та деяке пригнічення системи СОД.

У дітей із ДКМП значне підвищення рівня КБ у крові ($p=0,05$; $p_w<0,01$) також супроводжувалося тенденцією до зниження активності СОД ($1,21 \pm 0,14$ Од/хв.*мл; $p_w<0,09$).

Отримані дані дозволяють припустити, що при первинних кардіоміопатіях відбуваються процеси активації перекисного окислення білків на тлі зниження активації однієї з ланок антиоксидантного захисту – СОД.

У дітей із синдромом перенапруження міокарда паралельно з активацією вільнорадикального окислення білків спостерігалось достовірне зниження активності ГПО ($p<0,05$). Цей факт може констатувати наявність оксидативного стресу у дітей, які професійно займалися спортом.

При аналізі показників перекисного окислення білків залежно від функціональної здатності міокарда було встановлено, що при зниженні ФВ нижче 55% достовірно підвищувалась активність СОД ($1,47 \pm 0,04$ Од/хв.*мл проти $1,40 \pm 0,4$ Од/хв.*мл при

ФВ>56%; $p_w<0,05$). Проте рівень КБ у цих дітей в середньому був нижчим, ніж при значеннях ФВ в межах норми ($0,85 \pm 0,06$ Од/хв.*мл проти $1,05 \pm 0,04$ Од/хв.*мл; $p_w<0,02$), або знизився на тлі активації антиоксидантної системи. Тобто, при початкових ознаках серцевої недостатності спостерігається активація антиоксидантної системи, що непрямо може свідчити про посилення вільнорадикальних процесів.

При проведенні стресЕХОКГ з фізичним навантаженням виявлено, що в третини дітей, незалежно від ісходної ФВ ЛШ, має місце скрита систолічна дисфункція. Проте не виявлено різниці між рівнем КБ і активністю ферментів антиоксидантного захисту залежно від типу реакції на фізичне навантаження. Вірогідно, на цьому етапі, при відсутності клініко-інструментальних ознак серцевої недостатності в спокої, не спостерігається вираженої активації вільнорадикальних процесів.

Таким чином, при різних варіантах патології міокарда (крім МФ) у дітей відзначаються прояви оксидативного стресу. Вони проявляються істотною активацією перекисного окислення білків, більш вираженою при ГКМП. Цей процес супроводжується різноспрямованими змінами в системі антиоксидантного захисту: підвищенням активності ГПО при ГКМП, зниженням активності ГПО при синдромі перенапруження міокарда та тенденцією до зниження активності СОД при первинних кардіоміопатіях.

Вивчення перебігу вільнорадикальних процесів привертає увагу дослідників різних галузей медицини з метою визначення патогенетичних механізмів розвитку патології, удосконалення терапевтичних підходів і, можливо, розробкою профілактичних заходів. Ураховуючи захисну роль антиоксидантної системи, проводилися дослідження щодо ефективності препаратів антиоксидантної дії: вітамінів групи А, С, Е, кверцетину, тіотриазоліну тощо. Проте з позицій доказової медицини ефективність цих лік не доведена відносно хвороб серця [16-18]. Вивчаючи вміст маркерів оксидантного стресу в крові, ми лише приблизно можемо їх екстраполювати на внутріклітинні процеси. У той же час слід зазначити, що вивчення процесів перекисного окислення білків і стану антиоксидантної системи при патології міокарда сприятиме кращому розумінню патогенетичних механізмів пошкодження кардіоміоцитів, що призводить до їх ремоделювання та в подальшому – до формування ХСН.

Ураховуючи сучасні патогенетичні підходи щодо діагностики ХСН та лікування є доцільним визначення маркерів оксидатив-

ного стресу та виділення серед них факторів несприятливого перебігу патології. Перспективним вважаються дослідження стосовно доведення ефективності призначення антиоксидантних засобів при патології серцево-судинної системи, особливо в дитячому віці, в періоди інтенсивного росту та пубертатної перебудови. Розв'язання цих питань сприятиме удосконаленню терапії дітей із патологією міокарда, попередженню формування ХСН.

ВИСНОВКИ

1. У дітей із патологією міокарда відбува-

ється активація перекисного окислення білків, більше виражена при первинних кардіоміопатіях.

2. У дітей-спортсменів із синдромом перенапруження міокарда відмічено високі рівні карбонілованих білків у крові на тлі зниження активності глутатіонпероксидази.

3. При зниженні фракції викиду лівого шлуночка нижче 55%, тобто, початкових ознаках серцевої недостатності спостерігається активація антиоксидантної системи, що непрямо може свідчити про посилення вільнорадикальних процесів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология.-2000.-№7.-С.48-61
2. Н.Г.Малюкова Возрастные особенности состояния перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы при хронической сердечной недостаточности //Пробл.старения и долголетия.-2005.-14,№2.-С.143-150
3. Nedeljkovic L.S. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction / L.S. Nedeljkovic, N. Gokce, J. Loscalzo // Postgrad. Med. J.-2003.-Vol.79, № 930.-P.195-199
4. Cook S.A., Pool-Wilson P.A. Cardiac myocyte apoptosis //Eur.Heart J.-1999.-V.20.-P.1619-1629
5. Erlasser A., Suzuki K., Schapper J. Unresolved issues regarding the role of apoptosis in the pathogenesis of ischemic injury and heart failure // J Moll Cell Cardiol.-2000.-№32.-P.711-724.
6. Залесский В.Н., Фильченков А.А., Дынник О.Б. Кардиолипид мембран митохондрий в контроле апоптоза кардиомиоцитов при ишемии миокарда и старении // Пробл. старения и долголетия.-2005.-Т.14,№2.-С.185-197
7. Залесский В.Н., Поливода С.Н. Апоптоз кардиомиоцитов, сердечная недостаточность и постинфарктное ремоделирование (проблемы и перспективы) // Запорож. мед. журн. - 2003. - № 5. - С. 55-59.
8. Роль перекисного окислення ліпідів у патогенезі артеріальної гіпертензії / І.С.Чекман, Н.О.Дацюк, О.М.Лук'янова, М.І.Загородній //Ліки України.-2008.-№6.- С.76-81
9. Оцінка особливостей вільнорадикального окислення ліпідів та білків у хворих на ішемічну хворобу серця за умов застосування антигіперліпідемічних та бета-адреноблокуючих фармакологічних впливів / Л.С. Мхітарян, Н.М.Орлова, І.М.Євстратова та ін. // Укр. кардіол. журн.-2007.-№ 3.- С.19-23.
10. Каримов И.З. Окислительная модификация белков и перекисное окисление липидов в развитии метаболической интоксикации при патологии // Лабораторная диагностика-2005.-№1 / <http://www.ld.org.ua/2005.htm>
11. Фактори прогресування хронічної серцевої недостатності при патології міокарда у дітей / Л.Ф. Богмат, Л.І. Рак, Е.Л. Ахназарянц та ін. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 4. – С.84.
12. Иммунохимические медиаторы повреждения миокарда у детей с хронической сердечной недостаточностью / Ю.В. Шматкова, Т.В. Бердова, Е.Н. Басаргина и др. // Педиатрия.-2008.-Т.87, № 2.-С.6-10
13. Дубинина Е.Е. Окислявальна модифікація білків плазми крові хворих на психічні розлади / Е.Е. Дубинина із співав. // Питання практичної хімії.-2000.- №4.-С.47-49.
14. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кварцетина / В.А.Костюк, А.К.Потапович, Ж.А.Ковалева // Вопр.мед.химии.- 1990.- Т.36, №2.- С. 88-91.
15. Mills G.C. The purification and properties of glutathione peroxidase of erythrocytes / G.C.Mills // G.Biol.Chem.-Vol.234, №3.-P.502-506
16. Звайд Ф.Р., Антигипоксический эффект витамина Е и его производного в условиях моделирования гипоксических состояний различного генеза у крыс / Ф.Р. Звайд, Г.В. Донченко, И.В. Кузьменко //Укр. Биохим. журн.-2003.-Т.75, №2.-С.67-71
17. Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure: increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle / Linke A, Adams V, Schulze PC, Erbs S et all. // Circulation.-2005. – Vol. 111(14).- P.1763-70.
18. Морозова. Т.Е. Метаболические лекарственные средства в кардиологической практике //Лечащий врач -2008.-№6 / <http://www.lvrach.ru/doctore/2008/06/5395063/>.

© Коренев М.М., Рак Л.І., 2009