

Эндотелиальная дисфункция в развитии диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа

Ю.Б. Бельчина¹,
Л.К. Соколова²,
Н.Д. Тронько²,
А.С. Ефимов²

¹НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев;

²Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. В статье представлены современные данные о влиянии эндотелиальной дисфункции на развитие диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа. Изучены показатели основных про- и противовоспалительных цитокинов у больных сахарным диабетом 1 типа с признаками диабетической кардиомиопатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, диабетическая кардиомиопатия, эндотелиальная дисфункция, эндотелин, цитокины.

Согласно современным представлениям, диастолическая дисфункция, развивающаяся у молодых пациентов, страдающих сахарным диабетом 1 типа (СД-1), является отражением диабетической кардиомиопатии и проявляется нарушениями как гемодинамики, так и нарушениями нейроэндокринной регуляции [1-4].

Установлено, что у пациентов с поражением миокарда недиабетического генеза одним из факторов, приводящих к развитию сердечной недостаточности (СН) является активация иммунных механизмов. Была предложена цитокиновая модель развития СН, согласно которой гемодинамическая перестройка и гипоксия, являющиеся важными звеньями патогенеза развития СН,

индуцируют иммунологические изменения. При этом образуются провоспалительные цитокины: фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6) [5, 6]. В 1990 г. Levine показал, что ФНО- α является как одним из маркеров, так и одной из причин развития СН. Было установлено, что повышенный уровень ФНО- α активирует ренин-ангиотензин-адреналовую систему, ассоциируется с IV функциональным классом СН и является независимым предиктором неблагоприятного прогноза течения заболевания [7].

Гипотеза миокардиальной продукции цитокинов объясняет их образование с позиций гемодинамической перестройки, т.е. повышения уровня конечно-диастолического давления в полости левого желудочка, приводящего к состоянию диастолического стресса. Согласно гипотезе экстрामीокардиальной продукции цитокинов, их выработку объясняют с позиций возникновения

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail; zdovado@ukr.net

эндотелиальной дисфункции, нарушения эндотелийзависимой дилатации сосудов, тканевой гипоксии, увеличения уровня свободных радикалов вследствие повреждения миокарда и снижения сердечного выброса [1, 5, 8, 9].

Роль провоспалительных цитокинов в развитии СН сложна и может быть объяснена несколькими механизмами. К ним относятся: отрицательное инотропное действие, развитие ремоделирования сердца вследствие разрушения коллагенного матрикса, возникновение дилатации желудочков, гипертрофия кардиомиоцитов, усиление явлений апоптоза, нарушение эндотелийзависимой релаксации артерий [8].

Цитокиновая модель развития СН тесно связана с теорией эндотелиальной дисфункции [9].

В настоящее время развитие СН объясняют повреждением не только миокарда, но и эндотелия сосудистой стенки. Важной функцией эндотелия является локальный (независимый) механизм регуляции сосудистого тонуса. Причинами развития эндотелиальной дисфункции являются гемодинамическая перегрузка проводящих артерий, гиперактивация ренин-ангиотензин-адреналовой и симпато-адреналовой систем, нарушение рецепторного аппарата эндотелия, нарушение образования или блокада действия систем брадикинина, оксида азота и эндотелиального фактора релаксации. В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции выступают снижение эндотелийзависимой вазодилатации, увеличение десквамированных эндотелицитов, повышение уровня эндотелина-1, повышение активности эндотелиального ангиотензинпревращающего фермента, ослабление влияния брадикинина, подавление экспрессии/инактивации NO-синтазы [8, 10].

Как указывалось выше, одной из причин развития кардиомиопатии у пациентов с СД-1 может быть нарушение функции эндотелия. Дисфункция эндотелия кровеносных сосудов является одной из главных причин инициации развития поражения сердечно-сосудистой системы и дальнейшего его прогрессирования. Увеличение вазоконстрикторной реакции, с одной стороны, может быть обусловлено снижением образования эндотелинзависимого расслабляющего фактора, с другой – увеличением высвобождения эндотелина-1 эндотелием сосудов. Для действия эндотелина характерна медленно нарастающая вазоконстрикция, что и обуславливает ишемию миокарда [8, 11]. В связи с этим интересным и важным представлялось изучение функции эндотелия у больных СД с диабетической кардиомиопатией.

Материалы и методы

В клинической практике оценить сосудодвигательную функцию эндотелия при различных состояниях позволяют неинвазивные методы, основанные на измерении диаметра сосуда с помощью ультразвуковых аппаратов высокого разрешения в доплерографическом режиме [3, 7, 8, 10]. С целью изучения функции эндотелия больным проводилась проба с реактивной гиперемией (проба с манжетой или тест Целермайера-Соренсена). После снятия манжеты о сохраненной функции эндотелия свидетельствовало расширение плечевой артерии с локальным приростом кровотока на 10% и более (эндотелийзависимая вазодилатация). Отсутствие прироста кровотока или прирост эндотелийзависимой вазодилатации, составляющий менее 5%, рассматривали как показатель дисфункции эндотелия [8].

В исследование сосудодвигательной функции эндотелия было включено 70 больных СД-1 – 27 мужчин и 43 женщины в возрасте от 19 до 39 лет (средний возраст $28,84 \pm 0,73$) с длительностью заболевания от 1 года до 36 лет (в среднем $13,46 \pm 1,06$). На момент обследования больные находились в состоянии субкомпенсации СД – уровень гликозилированного гемоглобина составлял в среднем $7,57 \pm 0,19\%$. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц в возрасте от 19 до 39 лет (в среднем $29,47 \pm 1,46$).

Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвукового аппарата «АЛОКА 5000» (Япония) с линейным датчиком частотой 7,5 МГц по методике Celermajer и соавт. [8]. Плечевую артерию визуализировали в продольном сечении на 2-5 см проксимальнее локтевого сгиба. Диаметр оценивали в покое после 15 мин. отдыха. Стимулом, вызывающим зависимую от эндотелия дилатацию периферических артерий, являлась реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, наложенной проксимальнее места измерения. На 5-й минуте создавалось давление в 200 мм рт. ст. Диаметр оценивали через 60 с после снятия манжеты.

Для определения уровня эндотелина-1 и Big-эндотелина иммуноферментным методом использовали наборы «Endothelin» и «Endothelin big» производства фирмы «Biomedica» (Австрия). Для определения уровней ИЛ-10, ИЛ-6 и ФНО- α энзимсвязывающим иммуносорбентным методом (ELISA) применяли наборы фирмы «Diacclone» (Франция).

Статистическая обработка полученных дан-

Оригінальні дослідження

ных проводилась с помощью методов вариационной статистики. Для сравнения средних абсолютных величин в различных исследуемых группах применялся параметрический критерий t Стьюдента. При сравнительном анализе относительных величин между разными группами исследуемых пациентов использовались методы Fisher и χ^2 -тест в зависимости от количества наблюдений в сравниваемых группах. Различия считались достоверными при вероятности ошибки менее 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

При анализе сосудистой реактивности плечевой артерии установлено, что исходный диаметр плечевой артерии у лиц контрольной группы составлял $0,410 \pm 0,011$ см. После проведения пробы с манжетой он увеличился на $0,080 \pm 0,003$ см, т.е. прирост диаметра составил 18,2%. У пациентов с СД-1 исходный диаметр плечевой артерии составил $0,430 \pm 0,080$ см, после проведения пробы он увеличился на $0,030 \pm 0,007$ см, или на 7,55% ($p < 0,05$). Таким образом, увеличение диаметра плечевой артерии на вызванную манжетой ишемию у больных СД-1 было снижено в 2,4 раза по сравнению с группой контроля, что может свидетельствовать о нарушении ответа эндотелия на ишемические стимулы, т.е. является отражением эндотелиальной дисфункции у больных СД. Более того, у 56 больных (80% от всех обследуемых) диаметр плечевой артерии во время реактивной гиперемии увеличивался менее чем на 10%, т.е. выявлена умеренная сосудодвигательная дисфункция, зависящая от эндотелия.

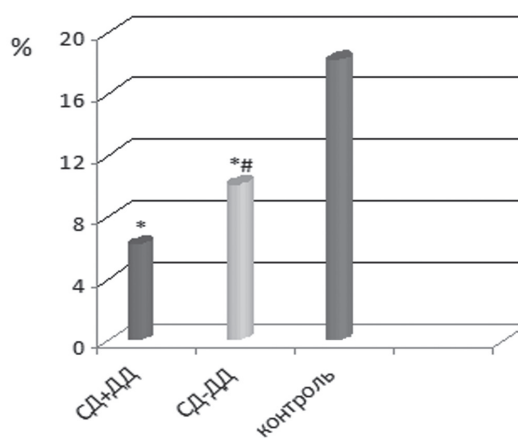
С целью выяснения возможной роли эндотелиальной дисфункции в генезе диабетической кардиомиопатии у больных СД-1 пациенты, страдающие СД, были разделены на 2 группы: первая группа состояла из 46 больных СД-1 с признаками диабетической кардиомиопатии, пациенты второй группы ($n=24$) не имели нарушений диастолической функции. При сравнении сосудодвигательной функции установлено наличие достоверного ухудшения эндотелийзависимой вазодилатации у больных с признаками диастолической дисфункции по сравнению с группой больных, не имеющих признаков диабетической кардиомиопатии – $6,24 \pm 0,24\%$ и $10,11 \pm 0,38\%$ соответственно, $p < 0,05$ (рис. 1). Необходимо отметить, что во время проведения манжеточной пробы у 12 из 24 пациентов с СД-1 без признаков диастолической дисфункции диаметр увеличивал-

ся более чем на 10%, тогда как у пациентов с признаками диабетической кардиомиопатии только у 2 больных из 46 (4,3%) сохранялась сосудодвигательная функция, т.е. диаметр во время проведения манжеточной пробы увеличивался более чем на 10 %.

Таким образом, на основании приведенных данных мы можем говорить о том, что по сравнению с группой контроля у пациентов с СД-1 нарушен нормальный физиологический ответ эндотелия на ишемическое повреждение, причем наиболее значимые нарушения отмечены у пациентов, страдающих СД-1 в сочетании с диабетической кардиомиопатией.

Известно, что эндотелиальная дисфункция может быть определена как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ. Одним из методов оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является оценка содержания в крови этих веществ или исследование содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией [10].

Рисунок 1. Показатели эндотелийзависимой вазодилатации (в %) после проведения манжеточной пробы у больных СД-1 с диастолической дисфункцией (СД+ДД) и без признаков диастолической дисфункции (СД-ДД)



* - $p < 0,05$ - различия между группой больных СД+ДД и контрольной группой достоверны; # - $p < 0,05$ – различия между группой больных СД-ДД и контрольной группой достоверны.

Эндотелин-1 рассматривается как маркер и предиктор тяжести поражения сосудистой стенки, чем в значительной мере может быть объяснен практический интерес к определению содержания этого пептида в крови [7, 11].

В исследование уровня эндотелина-1 вошли пациенты с СД 1 типа в количестве 61 человек, и 18 пациентов составили контрольную группу. Пациенты были сравнимы по возрасту и основным антропометрическим характеристикам.

Установлено, что уровень эндотелина-1 в плазме крови был повышен у больных СД и составил $1,33 \pm 0,23$ фмоль/мл по сравнению со здоровыми лицами, у которых этот показатель был равен $0,12 \pm 0,02$ фмоль/мл ($p < 0,05$). Наиболее высокий уровень эндотелина-1 обнаружен у больных с длительностью заболевания СД более 10 лет. У больных этой группы он составил $2,67 \pm 0,38$ фмоль/мл, достоверно отличаясь как от аналогичного показателя в контрольной группе ($0,12 \pm 0,02$ фмоль/мл), так и у больных с длительностью заболевания СД до 5 лет ($0,24 \pm 0,09$ фмоль/мл, $p < 0,05$). Таким образом, уровень эндотелина-1 у больных СД был повышен 11 раз по сравнению с контрольной группой, что, безусловно, свидетельствует о глубоких нарушениях функции эндотелия у больных СД-1.

Помимо этого, мы установили, что уровень эндотелина-1 был достоверно выше у больных СД с признаками диастолической дисфункции и составил $1,61 \pm 0,32$ фмоль/мл, что превышало аналогичный показатель в группе больных СД без признаков диастолической дисфункции в 2 раза ($0,86 \pm 0,25$ фмоль/мл, $p < 0,05$) и было в 13,4 раза выше, чем в контрольной группе, где уровень эндотелина-1 составил $0,12 \pm 0,02$ фмоль/мл (рис. 2).

Известно, что эндотелин-1 образуется в результате ограниченного протеолиза из «большого эндотелина» (Big-эндотелин) под влиянием эндоте-

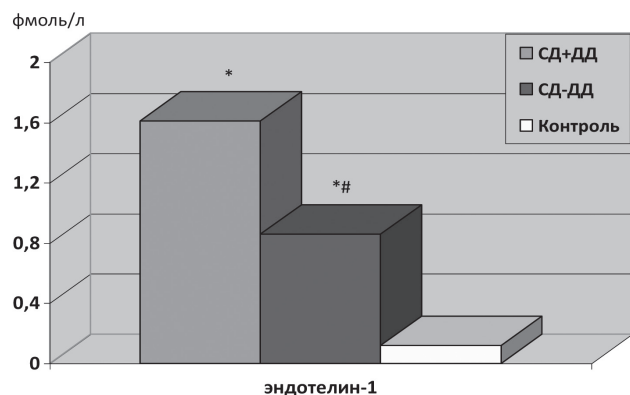
линпревращающего фермента. Нами предпринята попытка установить взаимосвязь между уровнями Big-эндотелина и эндотелина-1. Уровень Big-эндотелина в плазме венозной крови у больных СД-1 был повышен по сравнению с контрольной группой и составил $0,25 \pm 0,03$ фмоль/мл и $0,03 \pm 0,01$ фмоль/мл соответственно. Содержание Big-эндотелина, так же как и уровень эндотелина-1, был достоверно выше у больных СД-1 с признаками диастолической дисфункции и составил $0,37 \pm 0,04$ фмоль/мл, в то время как в группе больных с сохраненной диастолической функцией левого желудочка этот показатель равнялся $0,11 \pm 0,01$ фмоль/мл ($p < 0,05$). На основании полученных данных можно предположить наличие прямой зависимости между уровнем Big-эндотелина и эндотелина-1. Согласно литературным данным, оба пептида обладают вазоконстрикторными свойствами, что способствует усилению вазоконстрикции и изменению функции эндотелия.

На основании полученных данных мы можем утверждать, что у молодых больных СД-1 в генезе диабетической кардиомиопатии эндотелиальная дисфункция является одним из факторов, определяющих развитие поражений миокарда. При этом нарушение функции эндотелия проявляется как в нарушении эндотелийзависимой релаксации при проведении пробы с реактивной гиперемией, так в повышении уровня вазоконстрикторных пептидов, в частности, эндотелина-1 и Big-эндотелина.

Таким образом, процесс нарушения сосудодвигательной функции начинается с повреждения эндотелия. Его причиной могут быть различные аллергические, аутоиммунные, воспалительные, инфекционные процессы, механическое повреждение, повреждение эндогенными веществами (например, окисленными ЛПНП) и т.д. Как указывалось выше, одним из механизмов, ответственных за нарушение функции эндотелия, является активация иммунных комплексов и гиперпродукция про- и противовоспалительных цитокинов [9].

В последние годы нарушения сосудодвигательной функции все чаще связывают с иммунологическими процессами. В прогрессировании сердечно-сосудистой патологии важная роль отводится цитокинам ФНО- α и ИЛ-6. Эти цитокины вызывают нарушения тканевой микроциркуляции и гипоксию, провоцирующую активацию и накопление свободных радикалов. В результате активируются циркулирующие макрофаги и моноциты с повышением синтеза провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины усугубляют повреждение сердца, возникает эндотели-

Рисунок 2. Уровень эндотелина-1 в крови пациентов с СД-1 с диастолической дисфункцией (СД+ДД) и без признаков диастолической дисфункции (СД-ДД)



* - $p < 0,05$ - различия между группой больных СД+ДД и контрольной группой достоверны; # - $p < 0,05$ - различия между группой больных СД-ДД и контрольной группой достоверны.

Оригінальні дослідження

альная сосудистая дисфункция, что еще больше способствует усилению тканевой гипоксии и нарушению окислительных процессов [4, 9].

Для выяснения роли цитокинов в развитии эндотелиальной дисфункции и диабетической кардиомиопатии нами проведено обследование 49 больных СД-1 (18 мужчин и 31 женщины), средний возраст которых составил $28,84 \pm 0,73$ лет. Мы определяли уровень провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6) и уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у пациентов с СД-1 и у лиц контрольной группы.

Согласно нашим данным, уровень провоспалительных цитокинов был выше у пациентов с СД-1 по сравнению с аналогичными показателями у лиц контрольной группы. Так, уровень ФНО- α составил у больных СД-1 $1,47 \pm 0,16$ пг/мл, у лиц контрольной группы – $0,31 \pm 0,09$ пг/мл ($p < 0,05$), ИЛ-6 – $1,82 \pm 0,19$ пг/мл и $0,58 \pm 0,12$ пг/мл, соответственно ($p < 0,05$). При анализе индивидуальных величин этих показателей повышение содержания ФНО- α отмечено у 32 из 49 больных (64%), ИЛ-6 – у 29 из 49 больных (59%).

Наибольшее повышение уровня провоспалительных цитокинов наблюдалось у пациентов, страдающих СД-1 с явлениями диабетической кардиомиопатии, у которых содержание ФНО- α составило $1,94 \pm 0,22$ пг/мл, что в 2,2 раза превышало аналогичный показатель в подгруппе больных СД-1 без признаков диабетической кардиомиопатии ($0,86 \pm 0,16$ пг/мл) и было в 6,3 раза выше, чем у лиц контрольной группы. Сходная тенденция наблюдалась и при определении уровня ИЛ-6. Так, уровень этого цитокина был в 1,5 раза выше, чем аналогичный показатель в подгруппе больных СД-1 без признаков диастолической дисфункции ($2,22 \pm 0,28$ пг/мл и $1,32 \pm 0,23$ пг/мл соответственно, $p < 0,05$), и 3,8 раза выше, чем у лиц, не болеющих СД.

Таким образом, такие провоспалительные цитокины, как ИЛ-6 и ФНО- α можно считать наиболее важными факторами риска развития диабетической кардиомиопатии [8, 9, 12].

Интересные и в некоторой степени неожиданные данные были получены при изучении уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у больных СД-1. Известно, что ИЛ-10, который продуцируется активированными лимфоцитами, макрофагами и тканевыми базофилами, является одним из основных ингибиторов синтеза провоспалительных цитокинов, а также подавляет активность макрофагов [9]. Более того, многие исследователи полагают, что ИЛ-10 должен быть

включен в критерии оценки статуса больных с сосудистыми катастрофами и что низкий исходный уровень ИЛ-10 является показанием для проведения любой экспериментальной цитопротекторной терапии [12].

Мы установили, что у больных СД-1 уровень ИЛ-10 был в 7 раз выше, чем у здоровых лиц, и равнялся $2,02 \pm 0,13$ пг/мл в отличие от такового у лиц, не болеющих СД, где этот показатель составил $0,29 \pm 0,05$ пг/мл ($p < 0,05$). Также отмечалось увеличение уровня ИЛ-10 в группе больных СД-1 с явлениями диастолической дисфункции по сравнению с больным СД без признаков диабетической кардиомиопатии, где анализируемые показатели составили $3,42 \pm 0,26$ пг/мл и $1,05 \pm 0,09$ пг/мл, соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, у пациентов, страдающих СД-1 с признаками диабетической кардиомиопатии, уровень ИЛ-10 был более чем в 3,2 раза выше, чем у больных СД без поражения миокарда и в 11 раз выше, чем у здоровых лиц.

Согласно данным литературы, уровень ИЛ-10 косвенно характеризует выраженность иммунного воспаления. Следовательно, мы можем предположить, что у молодых больных СД-1 отмечается гиперактивация иммунокомпетентных клеток и значительная секреция провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что сопровождается активацией системного иммунного воспаления, в отличие от пациентов старших возрастных групп, где напряженность системы иммунитета менее выражена и сопровождается снижением уровня противовоспалительных цитокинов с одновременным увеличением уровня провоспалительных агентов.

Выводы

У большинства (66%) молодых больных, страдающих сахарным диабетом 1 типа, отмечается субклиническая диастолическая дисфункция, являющаяся маркером диабетической кардиомиопатии. Основным фактором, ведущим к развитию данных изменений, является эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся нарушенной эндотелийзависимой релаксацией плечевой артерии в ответ на вызванную ишемию, что сопровождается повышением уровней вазоконстрикторных пептидов (эндотелина-1 и VEG-эндотелина) в плазме крови и напряжением системного воспаления со значительной секрецией про- и противовоспалительных цитокинов.

Литература

1. Лутай М.И., Слободской В.А. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значение и возможные пути коррекции. Часть 1. Эндотелий – универсальный регулятор функции сердечно-сосудистой системы // Укр. кардіол. журн. 2001, № 4, 79-83.
2. Урбанович А.М., Сергієнко О.О. Діабетична автономна нейропатія серця: патогенез, діагностика і лікування // Експерим. та клін. фізіол. і біохімія. 1999, №5, 116-125.
3. Хомазюк А.І., Нещерет О.П., Глебова Л.І., Гончар І.В. Визначення показників метаболізму в окремих зонах міокарда в дослідженнях з екстракорпоральною перфузією вінцевих артерій // Укр. кардіол. журн. 1998, №5, 52-56.
4. Di Bonito, Cuomo S. Diastolic dysfunction in-patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus of short duration // Diab. Med. 1996, N13, 321-324.
5. Мироджов Г.К. Цитокины в патогенезе и патогенетической терапии хронического вирусного гепатита С. В кн: Клинические очерки по гепатологии и гастроэнтерологии. Душанбе, 2006, 74-84.
6. Остроумов Е.Н., Наумов В.Г., Саидова М.А. Сравнительный анализ параметрических изображений у больных дилатационной кардиомиопатией и ишемической болезнью сердца по данным радионуклидной вентрикулографии // Тер. арх. 1990, 62, №12, 24-28.
7. Anguera I., Magrina J., Setoain F.J. et al. Anatomopathological bases of latent ventricular dysfunction in insulin-dependent diabetics // Rev. Esp. Cardiol. 1998, 51, N1, 43-50.
8. Barry O.P., Practic D., Lawson J.A., Fitzgerald G.A. Transcellular activation of platelets and endothelial cells by bioactive lipids in platelet microparticles // J. Clin. Invest. 1997, 99, 2118-2127.
9. Crespo J., Cayon A., Fernandez-Gil P. et al. Gene expression of tumour necrosis factor α and TNF-receptors, p55 and p75, in unalcoholic steatohepatitis patients // Hepatology. 2001, N34, 1158-1163.
10. Chan N.N., Vallance P., Colhoun M. Nitric oxide and vascular responses in type 1 diabetes // Diabetologia. 2000, 43, N2, 137-148.
11. Cooper M.E., Gilbert R.E., Jerums G. Diabetic vascular complications // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1997, 24, N9-10, 770-775.
12. Dhalla N.S., Liu X., Panagia V., Takeda N. Subcellular remodeling and heart dysfunction in chronic diabetes // Cardiovasc. Res. 1998, 40, N2, 239-247.

Ендотеліальна дисфункція в розвитку діабетичної кардіоміопатії у хворих на цукровий діабет 1 типу

Ю.Б. Бельчина¹, Л.К. Соколова², А.С. Єфімов²,
М.Д. Тронько²

¹НМАПО ім. П.Л. Шупика;

²ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. У статті наведено сучасні дані про вплив ендотеліальної дисфункції на розвиток діабетичної кардіоміопатії у хворих на цукровий діабет 1 типу. Вивчено показники основних про- і протизапальних цитокінів у хворих на цукровий діабет 1 типу з ознаками діабетичної кардіоміопатії.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична кардіоміопатія, ендотеліальна дисфункція, ендотелін, цитокіни.

Endothelial dysfunction in the development of diabetic cardiomyopathy in patients with type 1 diabetes

Yu.B. Belchina¹, L.K. Sokolova², A.S. Efimov²,
N.D. Tronko²

¹P.L. Shchupryk Medical Academy of Postgraduate Education;

²State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. The authors present current data on the effect of endothelial dysfunction on the development of diabetic cardiomyopathy in patients with type 1 diabetes. A study has been carried out of the parameters of the main pro- and antiinflammatory cytokines in patients with type 1 diabetes with signs of diabetic cardiomyopathy.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, endothelial dysfunction, endothelin, cytokines.

(Надійшла 20.09.2012)