© Т.А.Барабанова, Н.А.Пенчул, 1998
УДК 616.61-008.64-036.12-092.9

Т.А. Барабанова, Н.А. Пенчул

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ФУРОСЕМИД И СОКРАТИМОСТЬ МИОКАРДА. СООБЩЕНИЕ I

T.A. Barabanova, N.A. Penchul

EXPERIMENTAL CHRONIC RENAL FAILURE, FUROSEMIDE AND MYOCARDIAL CONTRACTILITY. COMMUNICATION I

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова; Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Неоднозначное отношение нефрологов к использованию фуросемида при почечной недостаточности и появление противоречивых литературных данных о его действии на сердечно- сосудистую систему побудило нас исследовать влияние фуросемида на параметры сократимости миокарда крыс линии Вистар следующих групп: 1) интактные животные; 2) крысы с экспериментальной уремией I степени; 3) крысы с ХПН, получавшие в течение 5 нед 0,3 и 1,8 мг/кг через зонд раствор фуросемида. Результаты показали, что: 1) фуросемид в дозе 0,3 и 1,8 мг/кг у крыс с экспериментальной уремией предотвращает развитие гиперактивности сократительного миокарда, характерной для I степени ХПН; 2) миокард крыс с уремией, получавших 0,3 мг/кг фуросемида, обладает прогностически более благоприятными свойствами.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, фуросемид, механическая активность миокарда.

ABSTRACT

Contractile activity of the myocardium was investigated in the experimental groups: 1) intact animals; 2) rats with chronic renal failure (CRF); 3) uremic rats which received 0,3 and 1,8 mg per kg furosemide daily during five weeks. Results of isometric myocardial twitches suggested that both 0,3 and 1,8 mg per kg furosemide prevent the hyperfunctional status typical for the first stage of CRF.. More perfect and adequate assessment of heart activity by the method permissing immitation of work of the whole heart on the isolated papillary muscle indicates that the myocardium of uremic rats which received furosemide 0,3 mg per kg has more auspicious prognostic properties.

Key words: chronic renal failure, furosemide, mechanical activity of myocardium.

ВВЕДЕНИЕ

Фуросемид — удивительное лекарство, больше напоминающее по комплексному характеру своих эффектов гормон [1] .

Фуросемид — широко известный петлевой диуретик, используется при сердечной недостаточности, циррозе печени, хронической почечной недостаточности (ХПН), нефротическом синдроме и других заболеваниях. Основная цель применения препарата сводится к выведению из организма избыточной жидкости путем ингибирования реабсорбции хлорида натрия и воды в почечных канальцах. Однако, наряду с этим^ широко известным и используемым эффектом фуросемида в последнее время возрос интерес к изучению его недиуретического действия. Поскольку фуросемид часто применяется при состояниях так или иначе связанных с несостоятельностью сердечной деятельности, бесспорный интерес приобретают его влияния непосредственно на сердечно- сосудистую систему.

Доказано, что диуретический эффект фуросемида связан с блокадой $Na^+/K^+/2Cl^-$-котранспортера в толстом нисходящем колене петли Генле [15]. Однако этот же электрически нейтральный транспорт ионов присутствует и физиологически себя проявляет в различных тканях и органах: паращитовидных железах [31], эритроцитах [12], аксонах [4, 27], кардиомиоцитах [19, 22], гладкомышечных клетках сосудов [11] . Блокируя в миокарде $Na^+/K^+/2Cl^-$-котранспортер, фуросемид снижает содержание натрия внутри клетки, уменьшает внутримитохондриальный и внутриклеточный отек, являющиеся критерием ишемического повреждения [26]. Последствием уменьшения внутриклеточной аккумуляции натрия является снижение

внутриклеточного свободного кальция, что связано с Na^+ — Ca^{2+}-обменом. Кроме того, ингибируя котранспорт ионов, диуретик препятствует действию гиперкатехоламинемии на сердце [19]. Фуросемид оказывает ингибирующее действие на оубаин нечувствительную Na^+ — АТФазу кардиомиоцитов [9] (похожую на таковую в почках), что приводит к уменьшению внутриклеточного кальция [25].

Основное действие фуросемида на сердечно-сосудистую систему связано с его вазодилатационным эффектом, одним из ведущих механизмов которого является увеличение синтеза и секреции кининов эндотелиального происхождения. Так, показано, что фуросемид в концентрации $3 \cdot 10^{-7}$—10^{-6} моль/л увеличивает эндотелиальный синтез и секрецию брадикинина и родственных кининов [13]. Известно, что брадикинин действует как вазодилататор аутокринным способом, стимулирует B_2-кининовые рецепторы, что является пусковым механизмом образования окиси азота (NO) и простациклина [29, 32], эффект которых отчасти сводится к увеличению содержания цГМФ. Увеличение концентрации NO под действием фуросемида может оказывать дальнейшее биологическое действие. Так, NO уменьшает агрегацию тромбоцитов [7], нарушает их взаимодействие с сосудистой стенкой [24], снижает адгезию моноцитов на эндотелии [6], а также ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [14, 20, 30], что оказывает антиатеросклеротический эффект. Однако можно по-разному относится к увеличению продукции NO: с одной стороны, эндогенный вазодилататор облегчает компенсаторную реакцию на нейрогуморальную вазоконстрикцию, имеющую место при сердечной недостаточности любого генеза, с другой стороны, избыточное образование NO может оказывать неблагоприятное влияние на сердце вследствие прямого отрицательного инотропного эффекта [33]. Кроме того, известно, что фуросемид, улучшая коронарный кровоток, уменьшает толщину стенок интрамиокардиальных артерий и увеличивает их просвет у крыс с уремией [5].

Ранее считалось, что вазодилатационный эффект фуросемида осуществляется только при посредничестве почек, т. е. именно простагландины почечного происхождения вовлекаются в гемодинамический эффект, и поэтому дилатационное действие препарата отсутствует у больных с ХПН [17] и у нефрэктомированных животных [8]. Однако в работах последних десяти лет было установлено, что фуросемид является стимулятором синтеза и секреции эндотелий расслабляющих факторов в емкостных и резистивных сосудах [29], в том числе и в коронарных сосудах [21]. Этот гемодинамический эффект диуретика наблюдается после перорального назначения 40 мг фуросемида через 5 мин и держится 30 мин [13]. Такая концентрация фуросемида мала для проявления достаточного диуретического эффекта. Однако концентрация диуретика в почечных канальцах становится выше, так как там имеют место активная секреция его в просвет и последующая реабсорбция воды [13].

Кроме того, необходимо отметить отрицательные эффекты фуросемида, которые могут быть обусловлены:1) избыточной продукцией NO [16]; 2) стимуляцией образования ангиотензина-II, что приводит к увеличению объема клубочка за счет пролиферации мезангиальных клеток, увеличению объема кортикальных канальцев [18], увеличению внутриклубочкового давления за счет подавления активности канальцево-клубочкового механизма обратной связи [10]; 3) повышением уровня паратиреоидного гормона, возможно, вследствие увеличения почечной экскреции кальция [23] , а также уменьшения входа этого иона в паратиреоциты при блокаде котранспортера [31].

Задачей настоящей работы является исследование действия фуросемида на механическую активность миокарда в условиях, имитирующих работу целого сердца, у крыс с экспериментальной ХПН I степени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использованы самцы крыс линии Вистар следующих групп: 1) интактные животные массой 230±30 г; 2) крысы с резекцией $^5/_6$ почечной ткани (хирургическая модель ХПН); 3) крысы с экспериментальной ХПН, получавшие ежедневно через зонд спустя 2 нед после второго этапа нефрэктомии в течение 5 нед раствор фуросемида в дозе 0,3 и 1,8 мг/кг. Забой животных производили на 7-й неделе после второго этапа нефрэктомии. Исследовали сократительную активность миокарда в изометрическом режиме и в режиме с физиологической последовательностью нагрузки. Эксперименты выполнены на тонких (диаметром 0,2—0,3 мм) папиллярных мышцах правого желудочка крыс. После быстрого иссечения препараты сердечной мышцы помещали в ванночку с физиологическим раствором стандартного состава (pH 7,0—7,2). Температура раствора в экспериментах с миокардом теплокровных — 28 °С. Стимуляцию проводили через широкие платиновые электроды, расположенные вдоль мышцы, сверхпороговыми импульсами длительностью 1—2 мс.

Одним концом мышцу прикрепляли к датчику силы, другим — к рычагу прецизионного

эргометра, с помощью которого осуществляли нагружение. В режиме с физиологической последовательностью нагрузок одновременно регистрировали изменение силы и длины. В этом режиме мышца вначале сокращалась изометрически до тех пор, пока сила не становилась равной заданному грузу. Затем она укорачивалась под переменной нагрузкой, пропорциональной изменению длины и скорости ее изменения (ауксотоническое укорочение). После достижения конечно-систолической длины ($L_{кс}$) мышца изометрически расслаблялась до уровня предварительной нагрузки, а затем растягивалась по линейному закону. Описание сервосистемы и деталей эксперимента дано ранее [2]. При статистической обработке материала использовали метод Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Механическая активность миокарда крыс с экспериментальной ХПН I степени (изометрический режим). Миокард крыс с ХПН I степени (мочевина крови 11,2±2,6 ммоль/л) при увеличении массы сердца, в среднем, на 64,3 % характеризуется ростом силы изометрических сокращений почти в 2,5 раза, характерное время расслабления t_{30} при этом увеличивается на 65,2±9,5 %, а время достижения максимума сокращений (ВДМ) — на 40,4±10,4% по сравнению с контрольными животными (таблица). Таким образом, при мочевине крови 11,2±2,6 ммоль/л отмечается увеличение всех параметров изометрического сокращения миокарда.

По мере роста мочевины (16,6±1,3 ммоль/л) масса миокарда увеличивается в 2 раза, а амплитуда изометрических сокращений уменьшается, в среднем, на 50%, в то время как характерное время расслабления значительно увеличивается, т.е. наблюдается падение силы сокращений и замедление релаксации.

Механическая активность миокарда крыс с ХПН, получавших фуросемид (изометрический режим). У крыс с ХПН, получавших в течение 5 нед 0,3 мг/кг фуросемида (мочевина крови 9,6±1,5 ммоль/л), отмечается уменьшение выраженности гипертрофии миокарда (прирост массы сердца составляет 28,6±4,4%), при этом амплитуда изометрических сокращений возрастает на 34,3±9,3%, а время расслабления t_{30}, в среднем, на 43,2%, увеличение ВДМ составляет 24,9±4,6%. Это свидетельствует о том, что фуросемид в дозе 0,3 мг/кг, достоверно не изменяя уровень мочевины крови, уменьшает выраженность гиперфункционального состояния миокарда, характерного для I степени ХПН.

Животные с уремией, получавшие 1,8 мг/кг фуросемида, характеризуются более высоким уровнем мочевины крови (12,9±2,5 ммоль/л) по сравнению с крысами , получавшими в 6 раз меньшую дозу препарата. У этой группы животных масса сердца увеличивается на 21,4±3,5%, на столько же, в среднем, повышается и сила изометрических сокращений, характерное время расслабления t_{30} увеличивается на 34,7±5,8%, а ВДМ — на 10,2±4,2%. Это указывает на то, что фуросемид в дозе 1,8 мг/кг, несмотря на более высокий уровень мочевины крови у крыс с ХПН, способствует нормализации параметров изометрического сокращения миокарда.

Механическая активность миокарда крыс с экспериментальной ХПН I степени (физиологический режим нагрузок). Исследование механиче-

Параметры изометрических сокращений миокарда крыс с экспериментальной ХПН

Группы исследуемых животных	Параметры ($\bar{X}$±m)				
	Мочевина крови, ммоль/л	Гипертрофия миокарда, %	Амплитуда изометрических сокращений, %	Время достижения максимума изометрических сокращений,%	Характерное время расслабления t_{30}, %
ХПН — 1-я группа, n=9	11,2±2,6	164,3±8,5**	226,5±13,8***	140,4±10,4*	165,2±9,5**
ХПН — 2-я группа, n=9	16,6±1,3	207,1±5,7***	50,8±4,8**	101,8±9,7	164,0±10,2**
ХПН — 3 группа, получавшие 0,3 мг/кг фуросемида, n=9	9,6±1,5	128,6±4,4*	134,3±9,3*	124,9±4,6*	143,2±8,3*
ХПН — 4-я группа, получавшие 1,8 мг/кг фуросемида, n=7	12,9±2,5	121,4±3,5*	125,5±4,2*	110,2±4,2	134,7±5,8*

* p<0,05.
** p<0,01.
*** p<0,001.
Примечание. Исследуемые параметры контрольных крыс приняты за 100%.

ской функции препаратов миокарда крыс при мочевине крови 9,5±1,3 ммоль/л в физиологическом режиме показало увеличение тангенса угла наклона нормирований связи конечно-систолическая длина — конечно-систолическая сила ($L_{кс}$—$P_{кс}$) на 49 % по сравнению с контролем (рис. 1, Б) . Поскольку тангенс угла наклона нормирований связи ($L_{кс}$—$P_{кс}$) отражает сократимость миокарда, т. е. можно говорить об увеличении сократимости миокарда крыс данной группы. При изучении связи конечно-систолическая длина — характерное время расслабления t_{30} ($L_{кс}$—t_{30}) было показано, что увеличению сократимости сопутствует увеличение параметра t_{30}, т. е. уменьшение относительной скорости изометрического расслабления по сравнению с контролем (рис. 2, Б) . У крыс с более высоким уровнем мочевины (12,6± 1,4 ммоль/л) отмечается снижение сократимости миокарда, сопровождающееся увеличением скорости релаксации при меньших конечно-систолических длинах (см. рис. 1; 2, Б). При уровне мочевине крови 16,6±1,3 ммоль/л в связи с низкой сократимостью миокарда, характерной для II степени ХПН, снять параметры физиологического режима не удается.

Механическая активность миокарда крыс с экспериментальной ХПН, получавших фуросемид (физиологический режим). У крыс, получавших 0,3 мг/кг фуросемида, не наблюдалось роста сократимости миокарда, характерного для животных с уровнем мочевины крови 9,5± 1,3 ммоль/л. Снижению сократимости сопутствовало увеличение относительной скорости изометрического расслабления при всех фиксированных $L_{кс}$ (см. рис. 1; 2, Г). У крыс, получавших в 6 раз большую дозу фуросемида, отмечалось увеличение сократимости миокарда , сопровождающееся замедлением релаксации при всех $L_{кс}$. При этом уровень мочевины был достоверно выше (см. рис. 1; 2, Д).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования сократительной активности миокарда в изометрическом режиме показали, что фуросемид в исследованных дозах предотвращал гиперфункциональное состояние миокарда крыс, характерное для первой стадии развития ХПН. Это действие фуросемида выражалось в уменьшении гипертрофии миокарда и близкой к норме сократительной активности. При изучении механической функции миокарда в физиологическом режиме механических нагрузок были получены более полные данные о влиянии фуросемида на эту функцию у крыс с экспериментальной ХПН. Падение сократимости и ускорение релаксации у крыс с ХПН, получавших меньшую дозу фуросемида, можно объяснить снижением входа Са в кардиомиоциты, ускорением распада кальцийтропониновых комплексов и сохранностью кальций-

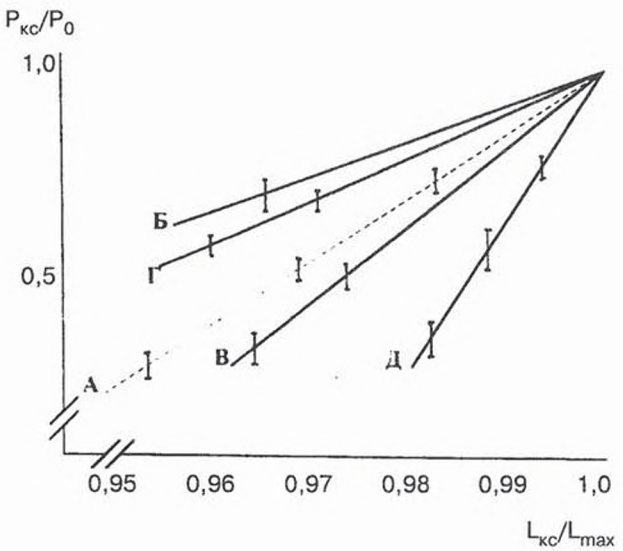

Рис. 1. Связь «длина—сила» в миокарде.

А — контрольные крысы; Б — крысы с ХПН, мочевина крови 9,5±1,3 ммоль/л; В — крысы с ХПН, мочевина крови 12,6±1,4 ммоль/л; Г — крысы с ХПН, получавшие 0,3 мг/кг фуросемида; Д — крысы с ХПН, получавшие 1,8 мг/кг фуросемида.

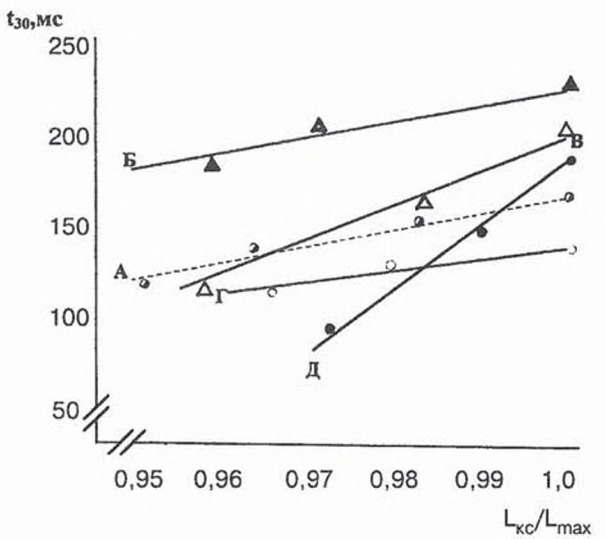

Рис. 2. Связь «длина — характерное время расслабления t_{30}».

А — контрольные крысы; Б — крысы с ХПН, мочевина крови 9,5±1,3 ммоль/л; В — крысы с ХПН, мочевина крови 12,6±1,4 ммоль/л; Г — крысы с ХПН, получавшие 0,3 мг/кг фуросемида; Д — крысы с ХПН, получавшие 1,8 мг/кг фуросемида.

обменивающих энергетически зависимых систем кардиомиоцитов. Увеличение сократимости у второй группы животных, получавших большую дозу фуросемида, свидетельствует об увеличении входа кальция, видимо, вследствие повреждающего действия длительного введения больших доз фуросемида на заведомо измененную мембрану кардиомиоцитов. Уменьшение скорости расслабления миокарда у крыс данной группы является следствием замедления распада кальцийтропониновых комплексов и неспособности энергетических систем обеспечить внутриклеточный метаболизм. Учитывая, что замедление релаксации является одним из ранних признаков сердечной недостаточности, можно предположить, что состояние миокарда крыс, получавших меньшую дозу фуросемида, является прогностически более благоприятным . Результаты показали, что действие фуросемида на миокард определяется его дозой и не является результатом снижения объемной нагрузки на сердце, вызванной усилением диуреза, так как мы не обнаружили его усиления, что согласуется с данными литературы [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Фуросемид в дозе 0,3 и 1,8 мг/кг у крыс с экспериментальной уремией предотвращает развитие гиперактивности сократительного миокарда, характерной для I степени ХПН.

2. Исследование механической функции сердца в физиологическом режиме нагрузок показало, что состояние миокарда крыс, получавших меньшую (0,3 мг/кг) дозу фуросемида, прогностически более благоприятно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багров Я.Ю. Взаимодействие негормональных лекарств с гормонами в лечении заболеваний почек (от побочного эффекта к направленному действию) // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 1.—С. 18—26.

2. Бляхман Ф.А., Изаков В.Я., Мих А.Д. Метод задания физиологического режима нагрузок в изолированных полосках миокарда (имитация сердечного цикла)// Физиол. журн. СССР.—1984.—Т. 70, № 11.—С. 1581 —1583.

3. Проценко Ю.Л., Мархасин В.С., Изаков В.Я. и др. Оценка сократимости миокарда в ауксотоническом режиме сокращений // Физиол. журн. СССР.—1986.—Т. 72, № 1.—С. 79—86.

4. Altamirano A.A., Rassell J.M. Coupled Na/K/Cl efflux reverse undirectional fluxes in sonid giant axon // J. Gen. Physiol.—1987.—Vol. 89.—P. 669—689.

5. Amann K., Neusub R., Ritz E. et al. Changes of vascular architecture independent of blood pressure in experimental uremia // Amer. J. Hyperten.—1995.—Vol. 8, Pt. 1.—P.409—417.

6. Bath P.M., Hassall D.M., Gladwin A.C. et. al. Nitric oxide and prostacyclin: divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhession to endothelium in vitro // Atheroscler. Thromb.—1991.—Vol. 11.—P. 254—260.

7. Barrios A., Sanabria F. Oxido nitrico : una aproximacion a su utilidad clinica // Rev. Colomb. Anestesiol.—1994.—Vol. 22, № 1.—P. 33—39.

8. Bourland W.A., Day D.K., Williamson H.E. The role of the kidney in the early nondiuretic action of furosemide to reduce elevated left arterial pressure in the hypervolemic dog // J. Pharmacol. Exp. Ther.—1977.—Vol. 202.—P. 221—229.

9. Camejo J.L., Proverbio T., F. Oubain — insensitive Na+ stimulated ATPase activity in rabbit cardiac sarcolemma // Compar. Biochem. and Physiol.—1995.—Vol. 10, № 2.—P. 345—348.

10. Christian T., Persson A., Eric G. Inhibition of locally produced nitric oxide resets tubuloglomerular feedback mechanism // Amer. J. Physiol.—1994.—Vol. 267, № 4.—P. 606—611.

11. Donnell M.E., Owen N.E. Reduced NaKCl cotransport in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats // Amer. J. Physiol.—1988.—Vol. 255.—P. 169—180.

12. Duhm J., Gobel B.O. Role of the furosemide -sensitive Na/K transport system in determining the steady -state Na and K content and volume of human erythrocytes in vitro and in vivo // J. Memb. Biol.—1984.—Vol. 77.—P. 243—254.

13. Gabriele W., Fink E., Liuz W. Furosemide enhances the release of endothelial kinins, nitric oxide and prostacyclin // J. Pharmacol. Exp. Ther.—1994.—Vol. 271, № 3.—P. 1611—1615.

14. Grag U.C., Hassid A. No -generating vasodilatators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate of cultured rat vascular smooth muscle cells // J. Clin. Invest. 1989.—Vol. 83.—P. 1774—1777.

15. Greger R. Ion transport mechanisms in thick ascending limb of Henle's loop mammalian nephron // Physiol. Rev.—1985.—Vol. 65.—P. 760—797.

16 . Habid F., Dutka D., Crossman D. et al. Enhanced basal nitric oxide production in heart failure: another failed counter - regulatory vasodilator mechanism? // Lancet.—1994.—Vol. 344, № 8919.—P. 371—373.

17. Johnstone G.D., Hiatt W.R., Nies A.S. et. al. Factors modifying the early nondiuretic vascular effects of the furosemide in man // Circ. Res.—1983.—Vol. 53.—P. 630—635.

18. Lane P.H. Furosemide treatment, angiotensin II and renal growth and development in the rat // Pediat. Res.—1995.—Vol. 37, № 6.—P. 747—754.

19. Liu S., Jacob R., Riwnica-Worms P. NaK2Cl co-transport in cultured embryonic chick heart cells // Amer. J. Physiol.—1987.—Vol. 253.—P. 721—730.

20. Morton J.J., Beattie E.C., Speirs A.H. Persistant hypertension following inhibition of nitric oxide formation in the young Wistar rat: role of renin and vascular hypertrophy // J. Hypertens.—1993.—Vol. 11.—P. 1083—1088.

21. Noda K., Sasaguri M., Ideishi M. et. al. Role of locally formed angiotensin II and bradycinin in the reduction of myocardial infarct size in dogs // Cardiovas. Res.—1993.—Vol. 27.—P. 334—340.

22. Panet R., Fixler R., Snyder D. et al. The role of Na+/K+/Cl- transporter in the positive inotropic effect on oubain in cardiac myocytes // J. Cell. Physiol.—1990.—Vol. 145.—P. 24—29.

23. Reichel H., Deibert B., Geberth S. et al. Forusemide therapy and intact parathyroid hormone plasma concentration in chronic renal insufficiency // Nephrol. Dial. Transplant.—1992.—Vol. 7, № 1.—P. 8—15.

24. Remuzzi G., Perico N., Zoja G. et al. Role of endotelium-derived nitric oxide in the bleeding tendency of uremia // J. Clin. Invest.—1990.—Vol. 86.—P. 1768—1771.

25. Rubin J., Kessler G., Navon G. The effect of furosemide on Ca ion concentration in myocardial cells // Cell. Calcium.—1995.—Vol. 18, № 2.—P. 135—139.

26. Rubin J., Skutelsky E., Amihai D. Improved hypothermic preservation of rat hearts by furosemide // J. Thorac. cardiovas. Surg.—1995.—Vol. 110, № 2.—P. 523—531.

27. Russell J.M. Cation coupled chloride influx in squid axon: role of potassium and stoichiometry of the process // J. Gen. Physiol.—1983.—Vol. 81.—P. 909—1025.

28. Saragoca M.A., Cezareti M.L., Amorim M.P. Ventricular function in animals undergoing renal mass ablation. Effect of blood pressure control // Revista Da Associacao Medica Brasil.—1993.—Vol. 39, № 2.—P. 77—82.

29. Schini V.B., Bourlanger G., Regoli D. et. al. Bradykinin stimulates the production of cyclic GMP via activation of B-2 Kinin receptors in cultured porcine aortic endothelial cells // J. Pharmacol. Exp. Ther.—1990.—Vol. 252.—P. 581—585.

30. Thiemermann G. Biosynthesis and interaction of endothelium-derived vasoactive mediators // Eicosanoids.—1991.—Vol. 4.—P. 187—202.

31. Turner R.J., George J.N., Baum B.J. Evidence for a NaKCl cotransport system in basolateral membrane vesicles from rabbit parotid // J. Memb. Biol.—1994.—Vol. 5.—P. 143—152.

32. Wiemer G., Wirth K. Production of cyclic GMP via activation of B-1 and B-2 kinin receptors in cultured bovine aortic endothelial cells // J. Pharmacol. Exp. Ther.—1992.—Vol. 262.—P. 729—733.

33. Winlaw D.S., Smythe A.S., Keogh A.M. Increased nitric oxide production in heart failure // Lancet.—1994.—Vol. 344, № 8919.—P. 373—374.

Поступила в редакцию 19.05.98 г.