

К.А. МАТЕЕСКУ¹, П.А. ЛЕБЕДЕВ¹, Н.Ф. ЩЕРБАКОВА²

¹Самарский государственный медицинский университет

²Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина

УЧАСТИЕ АДИПОКИНОВ В КАСКАДЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ В ДИНАМИКЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ ST

Острый инфаркт миокарда известен как состояние, связанное с комплексом гемодинамических, воспалительных, метаболических последствий. Патогенетическая роль лептина, резистина, адипонектина исследовалась на 65 мужчинах в остром и раннем постинфарктном периодах инфаркта миокарда. Исследования показали динамические изменения адипокинов при остром инфаркте. Адипокины принимают участие в реакциях постинфарктного воспаления и способствуют инсулинорезистентности. Существующий адипокиновый дисбаланс обуславливает снижение качества жизни пациентов. Выявлено положительное воздействие адипонектина на параметры состава тела, по данным биоимпедансометрии.

Ключевые слова: адипокины, лептин, резистин, адипонектин, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, биоимпедансометрия, качество жизни

Матееску Ксения Александровна – очный аспирант кафедры терапии ИПО.
E-mail: kseniya_mateesku@mail.ru.

Лебедев Петр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии ИПО. E-mail: lebedcard@rambler.ru.

Щербакова Наталья Федоровна – врач-диетолог СОКБ им. В.Д. Середавина.
E-mail: dietolog63@yandex.ru.

K.A. MATEESKU¹, P.A. LEBEDEV¹, N.F. SCHERBAKOVA²

¹Samara State Medical University

²Samara Regional Clinical Hospital n.a. V.D. Seredavin

IMPLICATION OF ADIPOKINES IN THE CASCADE OF INFLAMMATORY AND METABOLIC REACTIONS IN THE DYNAMICS OF ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

Acute myocardial infarction is a condition associated with a complex of haemodynamic, inflammatory and metabolic sequelae. In 65 males the pathogenic role of leptin, resistin, adiponectin was investigated in acute myocardial infarction and early recovery period. Studies revealed the dynamic changes of adipokines in acute myocardial infarction. These adipokines are involved in postinfarction inflammation and contribute to insulin resistance. The imbalance of adipokines causes decrease of patients' life quality. Authors revealed positive effect of adiponectin on the body composition parameters according to bioimpedance.

Keywords: adipokines, leptin, resistin, adiponectin, acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, bioimpedance, quality of life

Kseniya Mateesku – Postgraduate student of the Therapy Chair, PEI.
E-mail: kseniya_mateesku@mail.ru

Petr Lebedev – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Therapy Chair, IPE.
E-mail: lebedcard@rambler.ru.

Natalia Scherbakova – Dietitian of Samara Regional Clinical Hospital n.a. V.D. Seredavin.
E-mail: dietolog63@yandex.ru

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) входит в число ведущих причин смертности и инвалидности населения во всем мире [2]. Среди традиционных факторов риска развития инфаркта миокарда (ИМ), важная роль отводится абдоминальному ожирению. Однако, за последние несколько лет появились сведения о том, что люди с избыточной массой тела (ИМТ

25-29,9 кг/м²) и ожирением 1 степени (ИМТ 30-34,9 кг/м²) после перенесенного ИМ имеют более высокую продолжительность жизни, чем лица с нормальным весом [12]. Жировая ткань служит не только местом накопления и хранения энергетических субстратов, но и отвечает за синтез гормоноподобных веществ – адипокинов, которые и определяют ее участие

в метаболической функции. В последнее время немаловажная роль в патогенезе острого инфаркта отводится дисбалансу адипокинов, который взаимосвязан с такими патофизиологическими механизмами, как инсулинорезистентность (ИР), дислипидемия, воспаление и атерогенез.

Результаты ряда клинических исследований указывают на возможное прогностическое значение гиперлептинемии и гипoadипонектинемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Однако в исследованиях за последние четыре года были получены противоположные результаты. Например, высокий уровень адипонектина был сопряжен с более высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности [15, 19, 21].

Также недостаточно данных о влиянии показателей адипокинов и ИР на качество жизни в постстационарном периоде инфаркта миокарда.

Таким образом, данные предыдущих исследований весьма противоречивы, а изучение роли адипокинов как в развитии, так и в течении постинфарктного периода ОИМ, чрезвычайно актуально и перспективно.

Цель исследования: определить участие адипокинов (лептина, резистина и адипонектина) в патогенезе воспалительных, метаболических реакций у пациентов с ОИМ.

Задачи: определить взаимосвязь адипокинов с тропонином, СКМВ, параметрами воспалительной активности крови, ИР.

Сравнить концентрацию адипокинов и показателей ИР у мужчин с ИМ в остром периоде и через 1 месяц после госпитализации.

Определить взаимосвязь адипокинов с параметрами состава тела по данным биоимпедансометрии, качеством жизни у мужчин после ИМ.

Определить взаимосвязь адипокинов крови с прогностической тяжестью состояния больных с ОИМ при поступлении, рассчитанной по Шкале GRACE.

Материалы и методы

Обследованы 65 мужчин с ОИМ в возрасте 40-75 лет (средний возраст 57,23±1,2 лет), поступившие в Сосудистый центр ГБУЗ СОКБ им. Середавина в течение полугода. В связи с тем, что существуют гендерные различия в течении и прогнозе ОИМ [17], в наше исследование были включены лица только мужского пола.

Пациенты были обследованы не позднее 12 часов с момента начала болей. При поступлении всем больным были про-

ведены исследования, оказана помощь в соответствии с принятыми стандартами – исследовались маркеры некроза миокарда (тропонины, КФК, КФК-МВ), глюкоза, холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды), ЭКГ, Эхо-КГ, коронароангиография (КАГ), при необходимости выполнялось ЧКВ со стентированием. Кроме того, исследовался уровень адипокинов сыворотки крови (лептина, резистина, адипонектина), интерлейкина-6, С-реактивного белка (СРБ), инсулина, вычислялся индекс НОМА-IR. Критерии включения: мужской пол, поступление в стационар не позднее 12 часов с начала ангинозных болей, подъем ST-сегмента на ЭКГ, положительные маркеры некроза миокарда, согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: тяжелые заболевания, определяющие прогноз - онкопатология, хроническая почечная, тяжелая хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, скорость клубочковой фильтрации менее 40 мл/мин. Концентрация адипокинов в сыворотке крови определялась методом ИФА с использованием коммерческих наборов фирмы DBC (США) (лептин) и BioVendor (Чехия) (резистин и адипонектин).

Перед выпиской проводилась биоимпедансометрия с определением метаболических параметров на аппарате Мед-АСС. Определялись такие показатели как фазовый угол биоимпеданса, отражающий состояние мембран клеток организма, уровень общей работоспособности и интенсивности обмена веществ; основной обмен, характеризующий уровень метаболических процессов в организме; соотношение жировой, тощей (безжировой), активной клеточной (характеризующей общую тренированность организма) и скелетно-мышечной массы, общей и внеклеточной жидкости в организме.

Прогностическую вероятность летального исхода общую и от ОИМ в течение 6 месяцев рассчитывали по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [11].

Через месяц всем пациентам повторно исследовался уровень адипокинов, липидный спектр, интерлейкин, глюкоза, инсулин, индекс НОМА-IR; проводились ЭхоКГ, исследовалось качество жизни с помощью стандартного опросника SF-36 по 8 шкалам (физическое функционирование, ролевое функционирование, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, психическое здоровье).

Для статистической обработки данных использовался пакет Excel. Все данные представлены в виде М+м. Силу связи между переменными определяли методом парной корреляции по Спирмену. Достоверность оценивали с помощью критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Инфаркт миокарда передней локализации был диагностирован у 34 больных (52%), нижней стенки – у 31 (48%) (рис. 1).

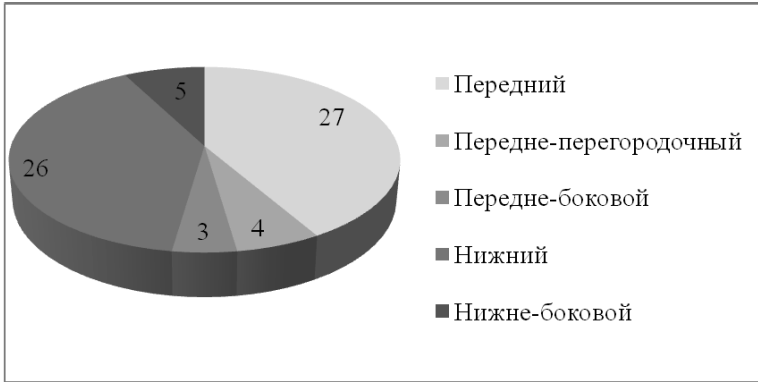


Рис. 1. Распределение пациентов по локализации ИМ

Определение размера инфаркта по ЭКГ для каждого пациента производилось по методу D.G. Strauss, R.H. Selvester [22], и он составил в среднем 21,84±1,47%. Было зарегистрировано значительное увеличение тропонина сыворотки крови, 28,46±5,76 мкг/л, что соответствовало критериям ОИМ и отражало размер некроза миокарда, r=0,47, p<0,05, вычисленного по данному методу [22]. Воспалительная активность крови по параметрам СРБ 15,67±2,09 мг/л также существенно была увеличена, что отражает интенсивность системной воспалительной реакции. Было отмечено снижение индекса НОМА-IR с 6,04±0,6 в остром периоде ИМ до 3,99±0,62 (p<0,05) через 1 месяц после него (таб. 1).

Таблица 1

Индекс НОМА, глюкоза, инсулин, интерлейкин-6, СРБ, тропонин в острый период и через 1 месяц после ИМ

Параметр	Острый период ИМ М+м	Через 1 месяц после ИМ М+м
НОМА-IR	6,04±0,6	3,99±0,62*
Глюкоза, ммоль/л	8,32±0,52	5,53±0,32**
Инсулин, мкЕд/мл	18,17±1,67	15,94±1,89

продолжение таблицы 1

Интерлейкин-6, пг/мл	7,79±0,46	3,58±0,29**
СРБ	20,11±4	
Тропонин, мкг/л	28,46±5,76	

Примечание: *p<0,05; **p<0,001 в сравнении с параметрами в острый период.

Снижение наблюдается и для глюкозы, инсулина и интерлейкина-6, что объясняется каскадом воспалительных, стрессорных, гемодинамических последствий, запускаемых некротическими процессами в миокарде. Лептин и резистин также достоверно сни-

зили свои значения с 26,5±1,27 и 9,06±0,86 нг/мл до 16,75±0,79 и 6,85±0,3 нг/мл, а адипонектин повысился с 8,98±0,33 до 11,7±0,4 мкг/мл. (таб. 2). Механизмы и биологическое значение лептинемии при ишемическом повреждении вызывают большой интерес и обсуждаются в литературе. Например, при ОИМ обнару-

жена сильная взаимосвязь лептина с интерлейкином-6 [10], который рассматривается как важный проатерогенный цитокин, а его уровни независимо предсказывают сердечно-сосудистую летальность. В настоящем исследовании значительных корреляций лептина с интерлейкином-6 получено не было.

Таблица 2

Показатели адипокинов в острый период и через 1 месяц после ОИМ

Адипокины	Острый период ИМ М+м	Через месяц после ИМ М+м
Лептин, нг/мл	26,5±1,27	16,75±0,79**
Резистин, нг/мл	9,06±0,86	6,85±0,32*
Адипонектин, мкг/мл	8,98±0,33	11,7±0,4**

Примечание: *p<0,05; **p<0,001 в сравнении с параметрами в острый период.

В нашем исследовании в остром периоде инфаркта миокарда у пациентов концентрация лептина и резистина прямо связана с тропонином и лептина с СРБ (табл. 3). Концентрация же адипонектина была тем ниже, чем выше был тропонин крови. Очевидно, протекторные свойства

Значимые корреляции адипокинов с тропонином, глюкозой, инсулином, индексом НОМА-IR, СРБ в остром периоде ИМ, $p < 0,03$

Адипокины	Тропонин I, мкг/л	Глюкоза, ммоль/л	Инсулин, мкЕд/мл	НОМА-IR	СРБ, мг/л
Лептин, нг/мл	0,4	0,43	-	0,29	0,39
Резистин, нг/мл	0,30	-	0,72	-	-
Адипонектин, мкг/мл	- 0,27	-0,3	-	-0,5	-

адипонектина уменьшаются у пациентов с тяжелым, распространенным ОИМ. Получены достоверные прямые корреляции лептина в остром периоде ИМ с глюкозой $r=0,39$, $p<0,001$, с индексом НОМА-IR $r=0,29$, $p<0,001$ и обратные для адипонектина - с НОМА-IR $r=-0,5$, $p<0,001$ и с глюкозой $r=-0,42$, $p<0,001$, что говорит о непосредственной связи этих адипокинов с ИР и позволяет рассматривать гиперлептинемия и гипoadипонектинемия как дополнительные факторы риска постинфарктного ремоделирования миокарда.

Следующей задачей нашего исследования была оценка роли адипокинов в метаболических процессах организма. Биоимпедансометрия широко вошла в медицинскую практику как неинвазивная методика, позволяющая получать информацию, не внося в организм изменений, без риска развития осложнений. Метод сравнительно прост, недорог и дает возможность оценки широкого спектра морфологических и физиологических показателей. Он основан на закономерностях, связывающих уровень электрического импеданса с параметрами компонентного состава тела. Кроме того, на основе данных биоимпедансометрии можно рассчитывать такие характеристики, как жировая, тощая, клеточная и скелетно-мышечная масса, общая жидкость [5].

Общая жидкость включает в себя внутриклеточную и внеклеточную. Внеклеточная жидкость представляет собой наиболее мобильный компонент жидких фракций организма: межклеточную жидкость и плазму крови, включая отеки. Метод биоимпедансометрии позволяет анализировать данные показатели и выявлять их ранние нарушения, что используется для оценки эффективности диуретической терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [3].

При определении метаболических параметров методом биоимпедансометрии, из всех исследуемых адипокинов корреляции были получены только для адипонектина, и носили они обратный характер. Обнаружена слабая корреляция адипонектина с жировой массой, нормиро-

ванной по росту $r=-0,27$, $p<0,01$ и более выраженной с общей и внеклеточной жидкостями $r=-0,3$ и $r=-0,36$, $p<0,01$ соответственно. Это согласуется с данными исследования [3], где отмечено повышение общей и внеклеточной жидкости у пациентов с ОИМ, что свидетельствует о позитивном воздействии адипонектина в отношении метаболических параметров организма.

Еще одним важным показателем импедансометрии является фазовый угол, отражающий состояние клеточного метаболизма. Были проведены исследования у пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями, такими как почечная недостаточность, сахарный диабет [8], цирроз печени [20], онкологические заболевания [23], сепсис [13], полимиозит и боковой амиотрофический склероз [18]. Установлено, что следствием множественных нарушений состояния клеточных мембран являются пониженные значения величин фазового угла, имеющие прогностическое значение в отношении продолжительности жизни больных.

В нашем исследовании достоверные корреляции фазового угла биоимпеданса наблюдались с прогностической тяжестью состояния пациентов, которую оценивали по вероятности летального исхода, рассчитанной в соответствии со шкалой GRACE. Корреляционный анализ обнаружил отрицательную связь величины фазового угла с вероятной шестимесячной общей летальностью ($r=-0,55$; $p<0,01$) и летальностью от ИМ ($r=-0,45$; $p<0,01$), что согласуется с исследованием В.А. Рябины с соавт. [4] и свидетельствует о независимой прогностической значимости данного показателя. Однако в отношении адипокинов и вероятности смерти, в том числе от ОИМ, вычисленной по Шкале GRACE, в настоящем исследовании значимых корреляций получено не было.

Качество жизни пациентов оценено у всех пациентов с помощью стандартного опросника SF-36 по 8 шкалам (физическое функционирование, ролевое функционирование, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненная ак-

Значимые корреляции лептина, адипонектина, интерлейкина с показателями качества жизни через 1 месяц после ОИМ, $p < 0,05$

	Лептин, нг/мл	Адипонектин, мкг/мл	Интерлейкин, пг/мл
PF (физическое функционирование)	-0,25	0,34	-0,4
RP (ролевое физическое функционирование)	-0,26	0,33	-
GH (общее здоровье)	-0,3	-	-
VT (жизненная активность)	-0,3	-	-0,25
SF (социальное функционирование)	-0,4	0,36	-
MH (психологическое здоровье)	-0,38	-	-

тивность, социальное функционирование, ролевое функционирование, психическое здоровье). Была выявлена взаимосвязь уровней адипокинов и интерлейкина с показателями как физического, так и с психологического компонентов здоровья (таб. 4) Адипонектин прямо коррелировал с показателями физического и ролевого функционирования $r=0,34$ и $r=0,33$, $p < 0,05$, отражающими степень физической активности, социального функционирования $r=0,36$, $p < 0,05$. Лептин обратно коррелировал практически со всеми шкалами опросника. Для интерлейкина также была отмечена обратная связь с такими шкалами, как физическое функционирование и жизненная активность. Таким образом, вероятно, адипокиновый дисбаланс в определенной степени предопределяет снижение качества жизни пациентов после инфаркта – как физической, так и психологической составляющих здоровья.

Таким образом, проведенные исследования показали, что лептин, резистин и адипонектин динамически изменяются при остром инфаркте миокарда, принимают участие в реакциях постинфарктного воспаления и способствуют ИР. Существующий адипокиновый дисбаланс обуславливает снижение качества жизни пациентов, как физического, так и психологического ее компонентов.

Выводы

В остром периоде инфаркта миокарда концентрация лептина и резистина у пациентов прямо связана с размерами некроза (по тропонину) и лептина с системной воспалительной реакцией. Концентрация же адипонектина тем ниже, чем выше тропонин крови: очевидно, протекторные свойства адипонектина уменьшаются у пациентов с тяжелым, распространенным ОИМ.

Выявлена прямая взаимосвязь глюкозы, индекса НОМА-IR с лептином и обратные взаимосвязи с адипонектином в

остром периоде ИМ, что говорит о непосредственной связи этих адипокинов с ИР и позволяет рассматривать гиперлептинемия и гипoadипонектинемия как дополнительные факторы прогрессирования постинфарктного ремоделирования миокарда.

В результате корреляционного анализа установлено положительное влияние адипонектина на метаболические параметры организма.

Концентрация адипокинов сыворотки крови и риск летального исхода по Шкале GRACE в нашем исследовании не были взаимосвязаны. Однако обнаружена отрицательная связь величины фазового угла биоимпеданса с вероятной шестимесячной общей летальностью и летальностью от ИМ, что может свидетельствовать о независимой прогностической значимости данного показателя.

Лептин обратно коррелировал практически со всеми шкалами опросника качества жизни. Адипонектин прямо коррелировал с показателями физического и ролевого функционирования, отражающими степень ограничения физической активности, социального функционирования, что свидетельствует о роли адипокинового дисбаланса в снижении качества жизни пациентов после инфаркта.

Список литературы

1. Дворяшина И.В., Супрядкина Т.В. Адипонектин, дислипидотеинемии, инсулин: взаимосвязи и влияние на риск развития рецидива стенокардии у мужчин после реваскуляризации миокарда // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. – № 4. – С. 25-31.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11(1). – С. 5-10.
3. Павлович А.А. Диагностика нарушений водного баланса у больных с различными формами ишемической болезни сердца методом мультиметрической импедансометрии // Дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2008.

4. Рябинин В.А. Возможности применения фазового угла биоимпеданса в оценке тяжести состояния больных инфарктом миокарда / Рябинин В.А., Клычникова Е.В., Годков М.А., Газарян Г.А., Голиков А.П. // Сборник материалов 14-й Научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы». – 28 марта 2012. – Москва. – С. 89-92.
5. Торнуев Ю.В. Диагностические возможности неинвазивной биоимпедансометрии / Торнуев Ю.В., Непомнящих Д.Л., Никитюк Д.Б., Лапий Г.А., Молодых О.П., Непомнящих Р.Д., Колдышева Е.В., Криницына Ю.М., Балахнин С.М., Манвелидзе Р.А., Семенов Д.Е., Чуринов Б.В. // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10(4). – С. 782-788.
6. Шпагина О. В., Бондаренко И. З. «Парадокс ожирения» – еще один взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний // Ожирение и метаболизм. – 2013. – № 4 (37). – С. 3-9.
7. Angeras O., Albertsson P., Karason K. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry // Eur. Heart J. – 2013. – № 34(5) – P. 345-353.
8. Chertow G.M., Lazarus J.M., Lew N.L. Bioimpedance norm for the hemodialysis population // Kidney Intern. – 1997. – Vol.52. – P.1617-1621.
9. Cavusoglu E., Ruvende C., Chopra V. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P.2300-2309.
10. Grusdeva O. Lipid, adipokine and ghrelin levels in myocardial infarction patients with insulin resistance / Grusdeva O., Uchasova E., Belik E., Dyleva Y., Shurygina E., Barbarash O. // BMC Cardiovascular Disorders. – 2014. – № 14. – P. 7.
11. Fox K.A., Anderson F.A., Jr., Dabbous O.H. Intervention in acute coronary syndromes: Do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // Heart. – 2007. – Vol. 93. – P.177-182.
12. Hassani S.E., Chu W.W., Wolfram R.M. Clinical outcomes after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in dialysis patients. // J. Invasive Cardiol. – 2006. – № 18(6). – P.273-277.
13. Kreyman G., Paplow N., Muller C. et al. Relation of total body reactance to resistance as a predictor of mortality in septic patients // Crit. Care Med. – 1995. – Vol. 23. – P.49.
14. Maahs D.M., Ogden L.G., Kinney G.L. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P.747-753.
15. Pilz S., Mangge H., Wellnitz B. Adiponectin and mortality in patients undergoing coronary angiography // J. Clin Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91. – P.4277-4286.
16. Pischon T., Girman C., Hotamisligil G.S. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P.1730-1737.
17. Rosengren A. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / Rosengren A., Hawken S., Ounpuu S., Sliwa K., Zubaid M., Almahmeed W.A., Blackett K.N., Sitthi-amorn C., Sato H., Yusuf S. // INTERHEART investigators. – 2004. – Vol. 364. – № 9438. – P.953-962.
18. Rutkove S.B., Aaron R., Schiffman C.A. Localized bioimpedance analysis in the evaluation of neuromuscular disease // Muscle Nerve. – 2002. – Vol. 2. – P.390-397.
19. Schabel R., Messow C.M., Lubos E. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AlberoGene Study // Eur Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P.649-657.
20. Selberg O., Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis // Eur. J. Appl. Physiol. – 2002. – Vol. 86. – P.509-516.
21. Shaw J.E., Zimmet P.Z., George K. Metabolic syndrome - do we need a new definition // Metabolic syndrome and related disorders. – 2005. – Vol. 3. – P.191-193.
22. Strauss D.G., Selvester R.H. The QRS complex – a biomarker that “images” the heart: QRS scores to quantify myocardial scar in the presence of normal and abnormal ventricular conduction // Journal of Electrocardiology. – 2009. – № 42. – P.85-96.
23. Toso S., Piccoli A., Gusella M. et al. Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis // Nutrition. – 2000. – Vol.16. – P.120-124.