
ЛЕКЦИЯ

УДК 616.15:616.379-008.64

КОНЦЕПЦИЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АНГИОПАТИИ

А. Р. Бабаева, А. А. Тарасов, Т. А. Безбородова, О. А. Захарьина

Кафедра факультетской терапии ВолГМУ

В статье отражена современная концепция патогенеза атеросклеротической ангиопатии при сахарном диабете. Приведены данные, свидетельствующие о ведущей роли воспаления в развитии и прогрессировании атеросклероза при сахарном диабете и наличии аутоиммунного компонента в патогенезе повреждения сосудистой стенки при сахарном диабете. Приведена характеристика основных провоспалительных цитокинов, рассмотрены возможные механизмы участия цитокинов в патогенезе ангиопатии при сахарном диабете.

Ключевые слова: воспаление, ангиопатия, атеросклероз, цитокины.

CONCEPT OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN DIABETIC ANGIOPATHY PATHOGENESIS

A. R. Babaeva, A. A. Tarasov, T. A. Bezborodova, O. A. Zaharina

Modern pathogenetic concept of angiopathy in diabetes mellitus is discussed in this article. It reports that inflammation is the leading mechanism of atherosclerosis development and progression in diabetes mellitus and that autoimmune reactions take part in the pathogenesis of vascular lesion. The main proinflammatory cytokines are characterized, a mechanism of their involvement in diabetic angiopathy pathogenesis is shown.

Key words: inflammation, angiopathy, atherosclerosis, cytokines.

Сахарный диабет (СД) продолжает оставаться одной из наиболее сложных и социально значимых проблем современной медицины. В последние несколько десятилетий сахарный диабет принял масштабы неинфекционной пандемии. Распространенность его каждые 10—15 лет удваивается. По данным Всемирной организации здравоохранения, численность больных СД во всем мире в 2000 г. составляла 160 млн человек, а к 2025 г. предполагается, что их число превысит 300 млн. Приблизительно 90 % всей популяции, страдающих этим эндокринным заболеванием, составят лица с СД типа 2 и около 10 % — с СД типа 1 [8, 16].

При этом к моменту постановки диагноза при СД типа 2 более чем у половины больных имеет место клинически выраженная диабетическая макроангиопатия. Это осложнение СД ассоциировано с риском раннего развития и быстрого прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС), поражения сосудов головного мозга и периферических артерий. Таким образом, сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частым осложнением СД. Так, при наличии ангиопатии риск развития ИБС и инсульта при СД типа 2 повышается у мужчин в 2 раза, у женщин в 3 раза, гангрены — более чем в 20 раз. По

данным статистики, 80 % больных СД типа 2 умирают от макрососудистых осложнений. При СД типа 1 у больных старше 30 лет кардиоваскулярные осложнения также выходят на первое место в структуре летальности [29]. Отсюда следует, что своевременная диагностика, коррекция и профилактика макроангиопатии при СД становится первостепенной задачей в лечении этой категории больных [8, 16].

Таким образом, в настоящее время проблема СД превратилась в проблему сосудистой патологии: судьбу, прогноз, трудоспособность и качество жизни больного определяют ангиопатии. Ряд зарубежных авторов [29] в настоящее время отдельно выделяют диабетическую кардиологию, подразумевая, что СД следует рассматривать не только как нарушение углеводного обмена, но и как кардиоваскулярную проблему [29, 32].

Термин ангиопатия традиционно применяется для обозначения комплекса патологических изменений в сосудистой системе. Под ним понимают различные процессы, развивающиеся в сосудах при тех или иных заболеваниях и патологических состояниях, патогенетически связанных с определенной нозологической формой или патологией. Морфологические и функциональные изменения в сосудистой сис-

теме, обусловленные атеросклерозом, обозначаются термином атеросклеротическая ангиопатия. Диабетическая макроангиопатия не имеет специфических отличий от атеросклеротических изменений у людей без нарушений углеводного обмена. В проведенных в течение последнего десятилетия экспериментальных исследованиях также показано, что атеросклероз и диабетическая макроангиопатия имеют общие патогенетические черты [22]. Поэтому большинство авторов ассоциируют макроангиопатию при СД с атеросклерозом [16, 17].

Тем не менее атеросклероз на фоне нарушенного углеводного обмена при СД имеет ряд особенностей, позволяющих оценивать хроническую гипергликемию как один из наиболее важных и прогностически значимых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Так, у больных СД поражение артерий прогрессирует значительно быстрее, атерогенез протекает на фоне выраженной гиперкоагуляции, при этом практически нивелируются гендерные различия в реализации предрасположенности к заболеванию, чаще отмечается генерализованное поражение сосудов сразу нескольких бассейнов [16].

В патогенезе макроангиопатии при СД важную роль играют как неспецифические факторы риска (возраст, наследственность, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, центральное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия), так и специфические факторы (гипергликемия, гиперинсулинемия, микроангиопатия, нарушение фибринолиза). В последние два десятилетия большое распространение получила теория, рассматривающая атерогенез с позиции хронического воспалительного процесса [3, 11, 12, 27].

Системное воспаление при атеросклерозе характеризуется определенными нарушениями биохимического и клеточного состава крови и отражает провоспалительные изменения, которые проявляются накоплением в крови хемокинов и цитокинов — медиаторов воспаления, растворенных форм их рецепторов, молекул адгезии, активацией клеточных элементов — моноцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов. При этом локальное воспаление, протекающее непосредственно в стенках сосудов, приводит к характерным для атеросклеротического процесса морфологическим изменениям (рис. 1).

В 2007 году Fabbri L. и Robe K. выделили группу клинических состояний (курение, гипергликемия, нарушения бронхиальной проходимости, дисфункция левого желудочка), ассоциированных с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и характеризующихся общностью патогенеза в виде развития системного воспаления, и предложили объединяющий их термин синдром хронического системного воспаления [20].

В патогенезе данного состояния принимают участие системные клеточные и гуморальные механиз-

мы, системный оксидативный стресс, нарушения вазомоторной и эндотелиальной функции и склонность к гиперкоагуляции. Их эффекты обуславливают развитие сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических нарушений и ассоциируются с такими факторами риска, как СД, ожирение, гиперлипидемия, системная артериальная гипертензия (рис. 2).



Рис. 1. Компоненты локального и системного воспаления

- возраст старше 40 лет
 - курение более 10 пачко-лет
 - симптомы и нарушение функции легких, соотносимые с ХОБЛ
 - хроническая сердечная недостаточность
 - метаболический синдром либо сахарный диабет
 - повышение С-реактивного протеина
- Для диагноза необходимо не менее 3 компонентов

Рис. 2. Диагностические критерии синдрома хронического системного воспаления (Fabbri, Rabe, 2007)

При СД пусковыми механизмами развития ангиопатий являются генетические факторы и метаболические нарушения. В настоящее время показано, что генетические различия могут модулировать частоту и степень выраженности сосудистой патологии при СД [25].

Одним из неперемных условий атеросклеротического поражения сосудов является повреждение эндотелия, которое открывает путь для взаимодействия тромбоцитов с гладкомышечными клетками и коллагеном сосудистой стенки, а также оксидативный стресс. Установлено, что наиболее ранними событиями, происходящими в сосудистой стенке, являются взаимодействие полиморфно-ядерных лейкоцитов с эндотелиальными клетками и их активация [3].

Показано, что различные медиаторы, такие как тромбин, пептидолейкотриены, гистамин, брадикинин, могут активировать эндотелиальные клетки к экспрессии на их поверхности белков — Р-селектинов, которые в неактивированном состоянии находятся в спе-

циализированных секреторных гранулах внутри клеток. При этом Р-селектины, обладающие адгезивными свойствами, быстро транслоцируются на поверхность клеток и способствуют адгезии (связыванию или прилипанию) эндотелиальных клеток с лейкоцитами. Такая фаза активирования сопровождается значительным увеличением синтеза эндотелиальными клетками фактора, активирующего тромбоциты (platelet-activating factor или PAF). Этот фосфолипидный медиатор, экспрессирующийся на поверхности клетки, связывает лейкоцитарный рецептор PAF. Комплексообразование PAF с соответствующим рецептором лейкоцита инициирует образование собственных адгезивных белков, таких как β_2 -интегрины. Одновременно происходит хемотаксис, перемещение гладкомышечных клеток и образование гранул, содержащих протеолитические ферменты и свободные радикалы, которые оказывают повреждающее действие на сосудистую стенку.

В условиях окислительного стресса и повышенного уровня свободных радикалов полиморфно-ядерные лейкоциты посредством PAF накапливают окисленные фосфолипиды, являющиеся производными свободно-радикального повреждения мембранных фосфолипидов. Этот многоступенчатый процесс четко контролируется и в случае неадекватной адгезии соответствующей активации клеток не наступает, и клетки-участники высвобождаются из такого комплексообразования обратно в кровяное русло. В процессах адгезии моноцитов к эндотелию сосудистой стенки также участвуют Р-селектины.

В интиме моноциты сравнительно быстро трансформируются в липидсодержащие макрофагальные или пенистые клетки путем нерегулируемого поглощения модифицированных липопротеидов через окисленные рецепторы липопротеидов низкой плотности. Скорость миграции моноцитов обратно пропорциональна количеству липопротеидов низкой плотности, аккумулированных в интиме сосудистой стенки. Моноциты и макрофаги, которые участвуют в процессах адгезии с Р-селектинами, в последующем способны синтезировать и секретировать цитокины и хемокины, необходимые для активизации и поддержания ранней фазы хронического воспаления мышечной стенки сосуда, что постоянно наблюдается в местах, пораженных атеросклеротическим процессом [11].

Активированные макрофаги, в свою очередь, секретируют различные факторы роста для гладкомышечных клеток, включая митогены и, в частности, фактор роста — производный тромбоцитов (platelet derived growth factor или PDGF). Поддержание нормального функционирования сосудистой стенки зависит также от координированного участия многочисленных факторов: состояния сосудистого тонуса, уровня свободных радикалов, отношения NADH/NAD в цитозоле, проницаемости сосудистой стенки и уров-

ня экспрессии различных эндотелиальных факторов роста. Различными исследованиями показано, что сахарный диабет сопровождается дисфункцией эндотелия сосудов и последний теряет способность к адекватному синтезу вазодилаторов. Наряду со снижением концентрации вазодилаторов отмечается достоверное увеличение уровня вазоконстрикторов и прокоагулянтов [16]. Поддержание нормальной скорости кровотока и состояния тонуса сосудистой стенки регулируется несколькими системами организма, в том числе функцией эндотелия сосудов, который является местом образования различных соединений и гормонов, участвующих в поддержании тонуса сосудов. Так, нарушение функции сосудистого эндотелия сопровождается изменениями в содержании эндотелинов, фактора Виллебранда, тканевого активатора плазминогена и оксида азота (NO), являющихся мощными вазодилаторами. Однако длительная гипергликемия, стимулируя полиоловый путь обмена глюкозы, приводит к истощению содержания в эндотелиальных клетках глутатиона и NADPH. Кроме того, гипергликемия способствует увеличению активности диацилглицерина и протеинкиназы C, которые, ингибируя эндотелиальную NO-синтазу, также снижают образование оксида азота. Хроническая гипергликемия увеличивает количество гликогемоглобина и других продуктов конечного гликозилирования. Конечные продукты гликозилирования, снижая доступность оксида азота, являются еще одним дополнительным фактором нарушения функции эндотелия [3, 16].

Окислительный стресс при сахарном диабете может быть следствием различных механизмов: повышенного образования реактивных оксидантов, образующихся при окислении углеводов и аутоокисления жирных кислот в триглицеридах, фосфолипидах и эфирах холестерина; снижения активности антиоксидантной системы в организме; нарушением активности ферментов полиолового обмена глюкозы, митохондриального окисления, обмена простагландинов и лейкотриенов и снижением активности глиоксалазы. Кроме того, ишемия, гипоксия и псевдогипоксия тканей, наблюдаемые при сахарном диабете, являются дополнительными факторами, способствующими повышенному образованию реактивных оксидантов в различных органах и тканях [3, 6].

В исследованиях последних лет отмечено участие острофазовых воспалительных маркеров в патогенезе повреждения сосудистой стенки при СД. Установлена связь между тяжестью сосудистых поражений, дисфункцией эндотелия, нарушением гемореологии и содержанием С-реактивного протеина. Кроме того, показана ассоциация между уровнем С-реактивного белка и уровнем провоспалительных цитокинов [21]. Таким образом, активация воспалительных механизмов в настоящее время рассматривается как основное звено патогенеза ангиопатий при СД.

Патогенетические аспекты диабетической ангиопатии на протяжении ряда лет являются предметом исследований, проводимых на кафедре факультетской терапии Волгоградского государственного медицинского университета. Одним из направлений этих исследований явилось изучение полисахаридных нарушений в генезе и прогрессировании диабетической ангиопатии. Было установлено, что у больных СД в крови повышен уровень сульфатированных гликозаминогликанов (с-ГАГ) [8], причем наличие клинически значимой ангиопатии сопровождалось более существенным повышением с-ГАГ. Тяжесть СД прямо коррелировала с содержанием с-ГАГ в крови больных, наиболее высокий уровень с-ГАГ имел место при сочетании микро- и макроангиопатии.

Наряду с этим нами было выявлено усиление иммунного ответа на компоненты соединительной ткани у больных СД при наличии диабетической ангиопатии. Уровень антител к коллагену и с-ГАГ оказался наиболее высоким при тяжелом СД, сочетавшемся с ИБС. Полученные результаты наглядно продемонстрировали участие системного воспаления в патогенезе ангиопатий у больных СД, с одной стороны, а также наличие аутоиммунного компонента в развитии поражений сосудистой стенки — с другой.

Аутоиммунные механизмы принимают участие также и в патогенезе атеросклеротической ангиопатии [10]. Одним из ведущих маркеров иммуновоспалительного процесса при коронарном атеросклерозе является С-реактивный белок, уровень которого объективно отражает тяжесть повреждения сосудистой стенки и рассматривается как важный прогностический фактор сердечно-сосудистого риска. В «активных» атеросклеротических бляшках присутствуют Т-лимфоциты [3], что является отражением иммунного компонента воспаления. Матриксные соединительнотканые компоненты сосудистой стенки, в первую очередь ГАГ, обладают высоким сродством к модифицированным липопротеинам низкой плотности (ЛПНП), при этом окисленные ЛПНП способны повреждать сосудистую стенку и тем самым поддерживать воспалительный процесс [11]. Коллаген, являющийся основным компонентом покровов атеросклеротических бляшек, находится в динамическом взаимодействии с системной матричной металлопротеазой, активность которой при наличии воспаления значительно повышена [10]. Поэтому механизмы, лежащие в основе прогрессирования атеросклероза, неизбежно приводят к нарушению структуры компонентов соединительнотканного матрикса сосудистой стенки.

В предыдущих исследованиях сотрудников нашей кафедры было установлено [1], что при клинически выраженном коронарном атеросклерозе у больных ИБС происходит образование аутоантител к компонентам соединительной ткани, которые, образуя

иммунные комплексы и депозиты в сосудистой стенке, поддерживают воспалительный процесс. Анализ уровня антител к компонентам соединительной ткани при различных формах ИБС показал, что содержание антител к с-ГАГ и коллагену существенно выше при наличии у больных СД типа 2 при различных клинических вариантах ИБС. Полученные нами данные позволяют сделать заключение о том, что СД является фактором, поддерживающим высокую активность воспаления у больных с клинически выраженным атеросклерозом.

Провоспалительные цитокины (IL-1, TNF- α , IL-6) также участвуют в поддержании как местного, так и системного воспаления у больных СД [13, 14], ряд авторов отводят им ведущую патогенетическую роль в развитии ангиопатии [9]. В настоящее время установлено, что для СД характерно повышение уровня цитокинов в крови [10, 23]. Как причины повышения рассматриваются гипергликемия [15], провоспалительное действие конечных продуктов гликозилирования [7], накопление окисленных ЛПНП в сосудистой стенке [5], которые способны стимулировать экспрессию эндотелиоцитами IL-1 и TNF- α [2].

Интерлейкин-1 (IL-1) объединяет в себе два протеина — IL-1 α и IL-1 β . Обе молекулы имеют аффинитет к одному рецептору и вызывают схожие биологические эффекты. Этот цитокин продуцируется моноцитами, макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами. К основным биологическим функциям IL-1 относят провоспалительное действие и способность активировать специфические иммунные реакции. Экспериментальные исследования показали, что IL-1 индуцирует большинство местных и общих воспалительных реакций при атеросклерозе [14]. Это достигается через повышение эндотелия сосудов к клеткам крови и увеличение прокоагулянтной активности. Является хемоаттрактантом, способствует активации клеток в очаге воспаления, усиливает продукцию других цитокинов, простагландинов, стимулирует синтез коллагена в сосудистой стенке, фагоцитоз, генерацию супероксид-радикалов, вызывает дегрануляцию тучных клеток. IL-1 участвует в местных воспалительных реакциях, стимулирует экссудативную и пролиферативную составляющие воспаления [10].

В исследованиях показано, что при СД его концентрация в крови прямо коррелирует с уровнем гликемии [31]. Наиболее высокий уровень IL-1, по литературным данным, отмечается на ранних этапах развития диабетической ангиопатии [19]. Показано также, что уровень этого цитокина коррелирует с тяжестью коронарного атеросклероза по данным коронарной ангиографии [18, 22].

Фактор некроза опухолей α (TNF- α) является первичным медиатором воспаления, который вовлекается в патогенез большинства иммуно-патологических процессов. Как известно, он играет основную роль

в координации воспалительного ответа и цитокинового каскада. TNF- α продуцируется преимущественно мононуклеарными фагоцитами и является мощным провоспалительным цитокином, который регулирует апоптоз и межклеточное взаимодействие, усиливает секрецию простагландинов, индуцирует синтез острофазовых белков [4].

У больных СД, страдающих ожирением, жировая ткань способна в больших количествах продуцировать TNF- α , поддерживая таким образом воспалительную активность и способствуя прогрессированию атеросклеротического поражения сосудов [22]. Также показано, что TNF- α может участвовать в развитии дисфункции эндотелиальных клеток у больных с метаболическим синдромом еще до развития у них СД типа 2 [30]. У больных СД типа 2 отмечается прямая корреляционная зависимость между уровнем этого цитокина и выраженностью ангиопатии [18].

Интерлейкин-6 (IL-6) — провоспалительный и гепатоцит-активирующий фактор [10], который высвобождается моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и клетками эндотелия в ответ на стимуляцию IL-1. По сравнению с IL-1 и TNF- α в большей степени влияет на синтез острофазовых белков. Основная биологическая функция IL-6 — иммунорегуляторное действие. Данный медиатор завершает развитие воспалительной реакции, подавляя образование IL-1 и TNF- α [14].

В исследованиях отмечено значительное повышение уровня IL-6 при ожирении и СД [22], показано участие этого цитокина в патогенезе эндотелиальной дисфункции у больных с СД типа 2 [17, 28]. Показано, что уровень IL-6 коррелирует с выраженностью коронарного атеросклероза по данным коронарной ангиографии [22, 18], при этом отмечена ассоциация высокого уровня IL-6 с повышенным риском развития коронарных осложнений [26].

Таким образом, в настоящее время изучение роли цитокинов как факторов, участвующих в патогенезе воспаления, лежащего в основе развития и прогрессирования атеросклеротической ангиопатии при СД, является актуальной научно-практической проблемой. Показана тесная связь уровня различных цитокинов в крови с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, продолжают уточняться механизмы участия цитокинов в патогенезе атеросклеротического процесса, делаются попытки оценки прогностического значения уровня провоспалительных цитокинов при заболеваниях, связанных с атеросклерозом, в первую очередь при ИБС. Кроме того, рядом авторов [21] высказывается предположение, что интерлейкины могут выступать как мишень для фармакотерапии диабетической ангиопатии и атеросклероза.

Изучение молекулярных механизмов воспаления при диабетической ангиопатии в дальнейшем должно помочь в выявлении новых факторов риска

развития и прогрессирования этого заболевания и, следовательно, в разработке новых лечебно-диагностических подходов для предупреждения прогрессирования сосудистых осложнений у больных СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева А. Р., Тарасов А. А., Давыдов С. И., Емельянова А. Л. // Вестник ВолГМУ. — 2006. — Т. 19, № 3. — С. 18—23.
2. Восканьянц А. Н., Нагорнев В. А. // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 4. — С. 10—13.
3. Гуревич В. С. // Болезни сердца и сосудов. — 2006. — № 4. — С. 4—8.
4. Демьянов А. В., Котов А. Ю., Симбирцев А. С. // Цитокины и воспаление. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 20—35.
5. Дедов И. И., Александров А. А. // Consilium med. — 2004. — Т. 6, № 9. — С. 620—624.
6. Дедов И. И., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю. Синдром диабетической стопы. — М.: Федеральный диабетологический центр МЗ РФ, 1998.
7. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. — М.: Универсум Паблишинг, 2003. — 455 с.
8. Каменева Е. А., Захарьина О. А., Бабаева А. Р. // Вестник ВолГМУ. — 2008. — Т. 26, № 2. — С. 50—53.
9. Козлов А. В. // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 5—8.
10. Лутай М. И. // Укр. кардиол. журн. — 2004. — № 1. — С. 23—24.
11. Моисеев В., Мерай И., Павликова Е., Моисеев В. // Врач. — 2003. — № 3. — С. 3—6.
12. Нагорнев В. А., Восканьянц А. Н. // Вестн. РАМН. — 2004. — № 7. — С. 3—11.
13. Симбирцев А. С. // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 9—17.
14. Симбирцев А. С. // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 16—22.
15. Скуркович С. В., Скуркович Б. С., Kekku J. A. // Вopr. гематол. онкол. иммунопатол. в педиатрии. — 2003. — Т. 2, № 4. — С. 71—80.
16. Токмакова А. Ю., Староверова Д. Н., Анциферов М. Б. // Consilium-medicum — 2002. — Т. 4, № 10. — С. 26—29.
17. Andersen K., Pedersen B. K. // Horm. Metab. Res. — 2008. — № 40 (9). — P. 635—639.
18. Antoniadou C., Tousoulis D., Marinou K., et al. // Clin. Cardiol. — 2007. — № 30 (6). — P. 295—300.
19. Corrales J. J., Almeida M., Burgo R. M., et al. // J. Diabetes. Complications. — 2007. — № 21 (1). — P. 41—49.
20. Fabbri L. M., Rabe K. F. // Lancet. — 2007. — № 370. — P. 797—799.
21. Fisman E. Z., Adler Y., Tenenbaum A. // Adv. Cardiol. — 2008. — № 45. — P. 44—64.
22. Gotsman I., Stabholz A., Planer D., et al. // Isr. Med. Assoc. J. — 2008. — № 10 (7). — P. 494—498.
23. Hajer G. R., van Haefen T. W., Visseren F. L. // Eur. Heart. J. — 2008. — № 29 (24). — P. 2959—2971.
24. Hartge M. M., Unger T., Kintscher U. // Diab. Vasc. Dis. Res. — 2007. — № 4 (2). — P. 84—88.

25. Krayenbuehl P. A., Wiesly P., Schmid M., Schmid C., et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2007. — Vol. 115, № 5. — P. 322—326.
26. Kuo L. T., Yang N. I., Cherng W. J., et al. // *Int. Heart J.* — 2008. — № 49 (4). — P. 391—402.
27. Levin and O'Neal's. The diabetic foot. — 6th edition/ ed. J. H. Bowker, M. A. Pfeifer, 2001.
28. Martens F. M., Rabelink T. J., op «t Roodt J., et al. // *Eur. Heart. J.* — 2006. — № 27 (13). — P. 1605—1609.
29. Miles Fisher, John J. McMurray. *Diabetic Cardiology.* — John Wiley&Sons, UK, 2007.
30. Picchi A., Gao X., Belmadani S., et al. // *Circ. Res.* — 2006. — № 99(1). — P. 69—77.
31. Rosa J. S., Flores R. L., Oliver S. R., et al. // *Pediatr Diabetes.* — 2008. — № 9 (1). — P. 9—16.
32. Stephens J. W., Ambler G., Vallance P., et al. // *European. Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.* — 2004. — № 11. — P. 521—528.

Контактная информация:

Бабаева Аида Руфатовна — д. м. н., профессор,
зав. кафедрой факультетской терапии ВолГМУ,
babaeva_ar@volgmed.ru