УДК 616.379-008.64:616.12-008.334

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ СОСУДИСТОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Князева Л.И., Окрачкова И.В., Бондырева А.В., Князева Л.А.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Курск, e-mail: kafedra_n1@ bk.ru

В данной статье представлены результаты исследования сывороточного содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1в, ИЛ-6, ФНО-б), лептина, структурно-функциональных параметров сосудистого русла у 60 больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением и 32 пациентов сахарным диабетом 2 типа с индексом массы тела < 25 кг/м^2. Группу контроля составили 24 лица без нарушений углеводного обмена и ожирения. Определено наличие провоспалительной цитокинемии, гиперлептинемии, снижение эластичности и повышение жесткости сосудистого русла у больных сахарным диабетом 2 типа, наибольшая степень которых имеет место при наличии ожирения. Установлены достоверные корреляционные связи между провоспалительной цитокинемией, уровнем лептина и жесткостью артериального русла у больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением. Определено, что фенофибрат наряду с гиполипидемическим обладает плейотропным противовоспалительным и вазопротективным действиями.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, лептин, структурно-функциональные показатели сосудистой стенки, фенофибрат, сахарный диабет, ожирение

IMPACT OF TREATMENT ON MEASURES OF IMMUNE INFLAMMATION ACTIVITY AND STRUCTURAL-FUNCTIONAL PROPERTIES OF VASCULATURE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Knyazeva L.I., Okrachkova I.V., Bondyreva A.V., Knyazeva L.A.

Kursk state medical university, Kursk, e-mail: kafedra_n1@bk.ru

This article contains the results of research of serum levels of proinflammatory cytokines (IL-1в, IL-6, TNF-б), leptin, vasculature rigidity and elasticity measures in 60 patients with type 2 diabetes mellitus with obesity and 32 patients with type 2 diabetes mellitus and BMI < 25 kg/m^2. The control group consisted of 24 persons without disorders of carbohydrate metabolism and obesity. Proinflammatory cytokinemia, hyperleptinemia, vasculature elasticity decrease and rigidity increase were determined in patients with type 2 diabetes mellitus, reaching their maximum in patients with obesity. It was found out that serum levels of IL-1в, IL-6, TNF-б and leptin were increased, while measures of structural-functional properties of arterial vasculature were changed in patients with type 2 diabetes mellitus with obesity. It was determined, that in addition to lipid-lowering effect, fenofibrate also has pleiotropic anti-inflammatory and vasoprotective activity.

Keywords: proinflammatory cytokines, leptin, structural-functional properties of the vessel wall, fenofibrate, diabetes mellitus

Известно, что распространенность сахарного диабета (СД) приобрела характер пандемии, охватившей практически все государства мира, и Россия в этом плане не исключение. По данным Международной диабетической федерации, число больных СД в мире среди взрослого населения к 2030 году составит 439 млн [9, 10]. Патология сердечно-сосудистой системы отмечается более чем у половины больных сахарным диабетом, а по данным некоторых авторов ее распространенность достигает 90–100%. При этом атеросклеротические изменения сосудов у больных диабетом возникают на 8–10 лет раньше, чем в общей популяции. Ранняя инвалидизация и высокая смертность вследствие развития кардиоваскулярных осложнений позволяют рассматривать СД как сердечно-сосудистое заболевание [2].

Следует отметить, что патогенез сосудистых осложнений СД весьма сложен и до конца не выяснен. Важная роль в этом процессе отводится жесткости артериального русла как одному из основных факторов кардиоваскулярного риска. Прогрессирование жесткости артерий связывают с такими причинами, как возраст, дислипидемия, гипергликемия, абдоминальное ожирение и др. [4, 6]. Среди пациентов с СД 2 типа 85% имеют избыточный вес или ожирение, что является дополнительным независимым предиктором сердечно-сосудистого риска [5]. Известно, что жировая ткань секретирует большое количество адипоцитокинов, многие из которых влияют на чувствительность тканей к инсулину, обладают провоспалительным действием и вызывают активацию тромбогенеза . Состояние гиперлептинемии является значимым фактором в развитии оксидативного стресса и окислительной модификации липопротеидов плазмы крови, имеющих патогенетическое значение в атерогенезе [8]. Надо отметить, что прогностическая функция уровня лептина крови при сердечно-сосудистых забо-

леваниях, в том числе при СД 2 типа, изучена недостаточно. Согласно современным представлениям термин «атеросклеротическое поражения артерий» ассоциируется с воспалением. Исследования последних лет установили, что некоторые показатели активности иммунного воспаления (интерлейкины-1–6, фактор некроза опухоли-б, молекулы межклеточной адгезии sVCAM-1 и др.) ассоциируются с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [3, 5, 7]. С этих позиций представляется важным изучение связи иммунного воспаления и дислипидемии с нарушением упруго-эластических свойств сосудистой стенки при СД 2 типа, что позволит оптимизировать терапию данной патологии.

В связи с этим, **целью настоящего исследования** явилось изучение показателей иммунного статуса, липидного профиля и жесткости артериального русла у больных СД 2 типа с ожирением и их динамики на фоне терапии фенофибратом.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 60 больных СД 2 типа, среди них 25 мужчин (58 %) и 35 женщин (42 %). Средний возраст составил 41 ± 6,5 лет. Длительность СД 2 типа у обследованного контингента колебалась от 1 года до 5 лет. Степень тяжести течения и фазы компенсации сахарного диабета определялись согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [1] с учетом клинико-лабораторных признаков (контроль базальной и суточной гликемии и глюкозурии, уровня гликозилированного гемоглобина), данных осмотров окулиста и невролога.

Критериями включения в исследование являлись следующие: СД 2 типа средней тяжести, удовлетворительный контроль СД (гликемия натощак < 7,0 ммоль/л; гликемия постпрандиальная < 19,0 ммоль/л; HbA1 < 7 %); АГ не выше 1 степени; индекс массы тела свыше 30 кг/м^2, соотношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) более 0,85 у женщин и более 0,9 у мужчин; информированное согласие пациента о включении в исследование.

Критериями исключения являлись: АГ выше 1 степени, тяжелое течение СД 2 типа; нестабильная компенсация СД (HbA1 > 10 %); хроническая сердечная недостаточность более II ФК по NYHA; диабетическая нефропатия; хроническая почечная недостаточность.

Группу сравнения составили 30 больных СД 2 типа с ИМТ менее 25 кг/м^2 в возрасте 36–49 лет, 18 мужчин и 12 женщин.

Группу контроля составили 24 лица без нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых заболеваний: 10 мужчин и 14 женщин в возрасте от 35 до 50 лет, средний возраст составил 40,2 ± 6,3 лет.

Исследования параметров жесткости артериального русла и показателей иммунного статуса проводилось дважды: до начала лечения и после 6 месяцев терапии.

Исследование параметров состояния сосудистой стенки оценивали с помощью монитора АД компании «Петр Телегин» (г. Новосибирск) и программного комплекса «BPLab».

Определялись: PTT – время распространения пульсовой волны (мс); ASI – индекс ригидности стенки артерий; AIx – индекс аугментации (%); SAI – систолический индекс площади (%); СРПВ (см/с) – скорость распространения пульсовой волны. Последняя вычислялась по формуле

$$\text{СРПВ} = \frac{l_{Ao} + l_{\text{ср}}(ASc + AA + 1/3AB)}{\text{PTT}},$$

где l_{Ao} – расстояние между устьем аорты и подключичной артерией, измеренное сонографически; $l_{\text{ср}}$(ASc + AA + 1/3 AB) – сумма длин подключичной подмышечной и 1/3 плечевой артерий.

Оценка липидного спектра крови проводилась с помощью реактивов Ольвекс Диагностикум (Россия).

Содержание в сыворотке крови ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 исследовали иммуноферментным методом согласно инструкциям к тест–системам («Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург). Содержание лептина оценивали иммуноферментным методом – DRV (Германия).

Биохимические и функциональные методы исследования проводились по общепринятым методикам, что позволило оценить функцию различных органов, выявить осложнения и сопутствующие заболевания.

Лечение больных включало: диету – диететерапию; пероральные сахароснижающие препараты, производные сульфанилмочевины второй генерации глибенкламид (манинил – 5,0) – 32 пациента, гликлазид (диабетон) – 28 человек, комбинированную терапию (манинил 5,0 + сиофор 850) – 30 больных. После определения исходных параметров терапия больных СД 2 типа была дополнена производным фиброевой кислоты – фенофибратом в дозе 145 мг 1 раз в сутки.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием парного и непарного критерия Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена с применением программного комплекса Statistica 6,0 for Windows.

Результаты исследования и их обсуждение

С учетом роли дислипидемии в качестве ведущего фактора сердечно-сосудистого риска проведено исследование липидного спектра у больных СД 2 типа, установившее, что у больных с СД 2 типа с ИМТ < 25 кг/м^2 уровень холестерина составил 4,7 ± 0,2 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – 3,7 ± 0,12 ммоль/л, коэффициент атерогенности (КА) был равен 3,9 ± 0,5. Содержание холестерина и ТГ у больных с ИМТ > 35 кг/м^2 превосходили аналогичные показатели у больных СД 2 типа без ожирения соответственно на 18,3 ± 1,1 % и 26,0 ± 2,1 %. Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности был на 9,1 ± 0,9 % ($p < 0,05$) выше, чем у больных СД с ИМТ > 35 кг/м^2.

Коэффициент атерогенности у больных СД 2 типа с ожирением был достоверно выше показателя в группе сравнения и составлял 5,4 ± 0,6.

Определение исходного уровня провоспалительных цитокинов показало достоверно более высокий их уровень у больных СД 2 типа с ожирением (табл. 1). У больных этой группы содержание ФНО-б – в 2,5 ± 1,1 раза, ИЛ-1в – в 2,4 ± 0,2 раза, ИЛ-6 – в 4,1 ± 1,2 раза превосходило значения контроля и соответственно на 25,1 ± 2,3 % ($p < 0,05$), 31,2 ± 3,3 % ($p < 0,05$) и 30,4 ± 4,1 % ($p < 0,05$) содержание исследуемых цитокинов у больных СД 2 типа без ожирения.

Таблица 1

Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных СД 2 типа ($M \pm m$)

Параметры	Контроль (n = 24)	Больные СД 2 типа	
		ИМТ < 25 кг/м^2 (n = 32)	ИМТ > 35 кг/м^2 (n = 60)
ФНО-б (пг/мл)	30,1 ± 3,6	61,2 ± 3,4^{*1}	76,2 ± 5,2^{*1,2}
ИЛ-1в (пг/мл)	34,2 ± 3,9	54,1 ± 2,9^{*1}	69,9 ± 3,6^{*1,2}
ИЛ-6 (пг/мл)	15,2 ± 3,9	48,3 ± 4,1^{*1}	62,3 ± 6,7^{*1,2}

Примечание. В этой и следующей таблице * отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$), цифры рядом со звездочкой указывают по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

Проведенные исследования жесткости артериального русла показали наличие у всех обследованных больных СД 2 типа изменений исходных показателей, определяющих эластичность сосудистой стенки, большая степень выраженности которых определена у больных СД 2 типа с ИМТ > 35 кг/м^2 (табл. 2). У больных этой группы определено достоверное снижение в сравнении с контролем и показателем у больных СД 2 типа без ожирения величины PTT соответственно на 22,0 ± 0,2 и 10,7 ± 0,9 % ($p < 0,05$). Индекс ригидности (ASI) у пациентов с ожирением составил 55,8 ± 2,5 и 46,4 ± 3,1 – у больных с ИМТ < 25 кг/м^2, что превышало контрольные значения в 1,5 ± 0,4 и 1,25 ± 0,2 раза ($p < 0,05$) соответственно. Индекс аугментации (AIx) был выше у больных с СД и ожирением в 1,4 ± 0,3 раза по сравнению с его величиной у больных СД 2 типа с ИМТ < 25 кг/м^2 ($p < 0,05$). Минимальная скорость нарастания артериального давления (dPdt)max, косвенно отражающая нагрузку на стенку сосудов во время прохождения пульсовой волны, у больных СД 2 типа с ИМТ > 35 кг/м^2 была меньше контроля в 1,4 ± 0,3 раза ($p < 0,05$) и 1,2 ± 0,1 раза ($p < 0,05$) показателя у больных СД 2 типа с ИМТ < 25 кг/м^2.

Таблица 2

Показатели жесткости сосудистой стенки у больных СД 2 типа ($M \pm m$)

Параметры	Контроль (n = 24)	Больные СД 2 типа	
		ИМТ < 25кг/м^2 (n = 32)	ИМТ > 35кг/м^2 (n = 60)
PTT, мс	165,2 ± 1,8	129,4 ± 2,7^{*1}	137,5 ± 3,1^{*1,2}
(dPdt) max	1204,7 ± 11,5	902,2 ± 6,8^{*1}	962,3 ± 6,4^{*1,2}
ASI	37,1 ± 1,7	46,4 ± 3,1^{*1}	55,8 ± 2,5^{*1,2}
Aix, %	-30,7 ± 2,2	-23,3 ± 1,7^{*1}	-16,2 ± 1,2^{*1,2}
Ssys, %	53,5 ± 1,6	62,4 ± 2,1^{*1}	73,5 ± 3,1^{*1,2}

Лептин рассматривается в настоящее время как один из маркеров сердечно-сосудистого риска. Проведенные исследования показали, что у всех больных СД 2 типа имеет место повышение уровня лептина в сыворотке крови 13,7 ± 1,4 нг/мл ($p < 0,05$) в сравнении с показателями контрольной группы (4,9 ± 0,54 нг/мл). Следует отметить, что концентрация лептина у больных СД 2 типа с ожирением на 33,1 ± 2,1 % превышала его уровень у больных СД 2 типа с ИМТ < 25 кг/м^2. Максимальная концентрация лептина (18,1 ± 0,9 нг/мл, $p < 0,01$) была отмечена у больных с ожирением и дислипидемией. Выявлены прямые корреляционные связи между уровнем лептина, ОХ и ТГ ($r = 0,58$, $p < 0,05$; $r = 0,62$, $p < 0,05$ соответственно).

У больных СД с ожирением выявлено повышение систолического индекса площади Ssys в 1,4 ± 0,3 раза ($p < 0,05$) в сравнении с контролем и в 1,2 ± 0,2 раза ($p < 0,05$) в сравнении с аналогичным показателем у больных СД 2 типа с ИМТ < 25 кг/м^2.

Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), являющейся показателем жесткости сосудистой стенки и маркером кардиоваскулярного риска, выявило ее повышение у больных с СД 2 типа с ИМТ > 35 кг/м^2 на 21,9 ± 1,8 % ($p < 0,05$) в сравнении с контролем (119,8 ± 4,1 см/с). У больных СД без ожирения СРПВ была выше контроля на 13,3 ± 0,8 % ($p < 0,05$).

Проведение многофакторного корреляционного анализа установило наличие достоверных прямых взаимосвязей между параметрами жесткости сосудистой стенки, показателями иммунного статуса и липидного профиля. Положительная корреляционная зависимость определена между сывороточной концентрацией ИЛ-1β и величиной СРПВ ($r = 0,47$, $p < 0,05$); ИЛ-6 и СРПВ ($r = 0,49$, $p < 0,05$); ФНО-α и СРПВ ($r = 0,51$, $p < 0,05$); уровнем лептина и СРПВ ($r = 0,53$, $p < 0,05$), между ИЛ-1β и AIx ($r = 0,42$, $p < 0,05$); ИЛ-6 и AIx ($r = 0,44$, $p < 0,05$); ФНО-α и AIx ($r = 0,62$, $p < 0,05$); уровнем лептина и AIx ($r = 0,49$, $p < 0,05$). Прямая корреляционная зависимость установлена между уровнем лептина и индексом ASI ($r = 0,45$, $p < 0,05$); уровнем холестерина триглицеридов и СРПВ ($r = 0,51$, $p < 0,05$; $r = 0,53$, $p < 0,05$) соответственно.

Полученные результаты подтверждают мультифакториальную природу поражения сосудистого русла, свидетельствуют о патогенетической роли иммунного воспаления и дислипидемии в прогрессировании жесткости сосудов при СД 2 типа. Известно, что провоспалительные цитокины (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6) обладают свойствами индуцировать развитие эндотелиальной дисфункции, так ФНО-α активирует лейкоциты, участвующие в воспалительных реакциях, вызывает экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов. Следствием чего является адгезия нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов с развитием воспалительной инфильтрации сосудистой стенки. Данный цитокин является мощным фактором активации перекисного окисления липидов, активирует систему свертывания крови, усиливает тромбогенную и вазоконстриктивную активность эндотелия, снижает синтез NO, что потенцирует повышение жесткости артериального русла. ИЛ-1β оказывает провоспалительное действие на эндотелиоциты, гладкомышечные клетки сосудов, макрофаги, усиливает инфильтрацию сосудистой стенки воспалительными клетками, атерогенез. ИЛ-6 действует через ФНО-α и ИЛ-1β, вызывает дисфункцию эндотелия, потенциально являясь триггером острых коронарных событий [3].

По разнообразию клеточных источников продукции и мишеней биологического действия ИЛ-6 является одним из наиболее активных цитокинов, который принимает участие в реализации иммунного ответа и воспалительных реакций, проявляя свою активность не только в жировой ткани, но и системно [3, 5]. Проведенный корреляционный анализ выявил наличие высокой достоверной взаимосвязи между уровнем лептина и ИЛ-6 ($r = 0,68$, $p < 0,01$), уровнем лептина и индексом массы тела ($r = 0,62$, $p < 0,05$).

Лептин наряду с влиянием на метаболизм липидов в сосудистой стенке, оказывает и другие проатерогенные эффекты, участвуя в процессах гемостаза, активации функции тромбоцитов, гипертрофии гладкомышечных клеток. Высокий уровень лептина в плазме крови нередко сопровождается эндотелиальной дисфункцией, оксидативным стрессом, провоспалительной и противовоспалительной цитокинемией. Лептин структурно гомологичен с ФНО-б, ИЛ-6 и др. семействами цитокинов и вследствии этого считается цитокиноподобной субстанцией [8].

Результаты исследований показали, что на фоне приема фенофибрата в течение шести месяцев уровень холестерина и триглицеридов у больных СД 2 типа с ожирением снизился соответственно на 10,5 ± 0,6 % и 11,3 ± 0,7 % ($p < 0,05$), индекс атерогенности плазмы уменьшился на 15,4 ± 0,4 % ($p < 0,05$), уровень холестерина липопротеидов высокой плотности увеличился на 8,9 ± 0,6 % ($p < 0,05$). После 6 мес терапии фенофибратом определено снижение провоспалительной цитокинемии, уровень ФНО-α уменьшился на 16,2 ± 0,3 % ($p < 0,05$), ИЛ-1β – на 12,3 ± 0,2 % ($p < 0,05$), ИЛ-6 – на 15,4 ± 0,4 % ($p < 0,05$). Установлено достоверное снижение концентрации лептина на 9,5 ± 0,4 %.

Нарушения механических свойств сосудистой стенки являются независимым фактором риска кардиоваскулярных осложнений и маркером терапии [6]. Определение показателей жесткости сосудистого русла на фоне лечения фенофибратом показало достоверное увеличение PTT на 9,1 ± 0,4 %, у больных СД 2 типа с ожирением также отмечено увеличение максимальной скорости нарастания артериального давления $(dP/dt)_{max}$ (мм рт.ст. /с.) на 23,2 ± 0,2 % ($p < 0,05$).

Индекс ригидности (ASI) у больных СД 2 типа с ожирением на фоне терапии фенофибратом снизился на 9,9 ± 0,2 % ($p < 0,05$). Индекс аугментации (AIx), определяющий эластичность сосудистой стенки, уменьшился в 1,7 ± 0,2 раза ($p < 0,05$).

После проведенного лечения у больных этой группы установлено достоверное снижение СРПВ на 9,1 ± 0,2 %.

СРПВ является классическим маркером жесткости артерий, предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов с кардиальной патологией и рассматривается в качестве доступного метода оценки статуса центральных артерий. СРПВ зависит от артериальной растяжимости и жесткости: чем больше ригидность сосудистой стенки и меньше ее растяжимость, тем больше СРПВ [4, 6, 7]. Установленное в нашем исследовании снижение СРПВ на фоне терапии фенофибратом потенциально связано с уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа, что определяет перспективность применения производных фиброевой кислоты у данной категории больных и целесообразность дальнейших исследований в этом направлении.

Полученные результаты свидетельствуют о корригирующем влиянии фенофибрата на механизмы, обусловливающие повышение жесткости сосудистого русла (гиперлипидемия, активность иммунного воспаления), что потенциально связано с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных.

Таким образом, у больных СД 2 установлено достоверное повышение жесткости и снижение эластичности сосудистой стенки. Повышение артериальной жесткости у больных СД 2 типа сопряжено с увеличением в сыворотке крови уровня цитокинов провоспалительного действия (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α), лептина. У больных СД 2 типа прогрессирование нарушений иммунного статуса и механических свойств артериального русла сопряжено с наличием гиперлипидемии. Терапия фенофибратом оказывает корригирующее влияние на нарушения иммунного статуса, механических свойств сосудистого русла у больных СД 2 типа с ожирением.

Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом; под. ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М., 2009. – Вып. 4. – 103 с.

2. Дедов И.И. Сахарный диабет в России: проблемы и решения / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Ю.И. Сунцов. – М., 2008. – С. 3–6.

3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб., 2008. – 552 с.

4. Динамика показателей упругости сосудистой стенки у больных сердечной недостаточностью, перенесших острый инфаркт миокарда / С.В. Недогода, О.В. Илюхин, В.В. Иваненко и др. // Сердечная недостаточность. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 95–98.

5. Клебанова Е.М. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа / Е.М. Клебанова, М.И. Балаболкина // Леч. врач. – 2010. – № 11. – С. 12–16.

6. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Б.А. Баркова, С.В. Виллевояце // Кардиоваск. терапия и профилакт. – 2006. – №5. – С. 10–16.

7. Прасолов А.В. Влияние бисопролола на иммунные маркеры кардиоваскулярного риска, эластические свойства сосудистой стенки и вариабельности ритма сердца у больных стабильной стенокардией напряжения // Человек и его здоровье. – 2010. – № 1. – С. 53–59.

8. Ahima R.S. Leptin / R.S. Ahima //Ann Rev Physiol. – 2000. – Vol. 62. – P. 413–417.

9. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Diabetes / J.E. Shaw, R.A. Sicree, P.Z. Zimmet //Res Clin Pract. – 2010. – Vol. 87. – P. 4–14.

References

1. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoschi bol'nym saharnym diabetom. Pod. red. I.I. Dedova., M.V. Shestakovoj. M., 2009. vypusk 4. 03 p.

2. Dedov I.I. Saharnyj diabet v Rossii: problemy i resheniya / I.I. Dedov, M.V. Shestakova, Yu.I. Suncov // M., 2008. pp. 3–6.

3. Ketlinskij S.A., Simbircev A.S. Citokiny. SPb, 2008. 552 p.

4. Dinamika pokazatelej uprugosti sosudistoj stenki u bol'nyh serdechnoj nedostatochnost'yu, perenesshih ostryj infarkt miokarda / S.V. Nedogoda, O.V. Ilyuhin, V.V. Ivanenko i dr. // Zhurnal "Serdechnaya nedostatochnost'". t. 4, no. 2. 2009. pp. 95–98.

5. Klebanova E.M. Gormony zhirovoj tkani i ih rol' v patogeneza saharnogo diabeta 2 tipa / E.M. Klebanova, M.I. Balabolkina // Lech. vrach. 2010. no. 11. pp. 12–16.

6. Kobalava Zh.D. Vysokoe sistolicheskoe davlenie: akcent na elasticheskie svojstva arterij / Zh.D. Kobalava, Yu.V. Kotovskaya, B.A. Barkova, S.V. Villevayace // Kardiovask. terapiya i profilakt. 2006. no. 5. pp. 10–16.

7. Prasolov A.V. Vliyanie bisoprololа na immunnye markery kardiovaskulyarnogo riska, elasticheskie svojstva sosudistoj stenki i variabel'nosti ritma serdca u bol'nyh stabil'noj stenokardiej napryazheniya / A.V. Prasolov // Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2010. no. 1. pp. 53–59.

8. Ahima R.S. Leptin / R.S. Ahima //Ann Rev Physiol. 2000, Vol. 62. pp. 413–417.

9. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Diabetes / J.E. Shaw, R.A. Sicree, P.Z. Zimmet //Res Clin Pract. 2010. Vol. 87. pp. 4–14.

Рецензенты:

Ефремова О.А., д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней № 2 ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород;

Вишневский В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней медицинского института ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орел.

Работа поступила в редакцию 24.07.2012.