Сахарный диабет и эндотелиальная дисфункция

И.Р. Ярек-Мартынова, М.В. Шестакова

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАН и РАМН И.И.Дедов) РАМН, Москва

У больных сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа сосудистые заболевания занимают значительное место в структуре смертности и сопутствующих осложнений [67, 68]. При СД 1 типа поражается микро- и макроциркуляторное русло. Микроангиопатия при СД приводит к развитию ретино- и нефропатии, макроангиопатия – к ускоренному равитию атеросклероза с поражением сосудов сердца, головного мозга и периферических сосудов. В патогенезе микрососудистых осложнений играют роль метаболические, гемодинамические и генетические факторы. Согласно метаболической теории, причиной изменений является длительно сушествующая гипергликемия и связанные с ней нарушения: неферментное гликозилирование белков, полиоловый путь обмена глюкозы, прямая глюкозотоксичность, нарушенный синтез гликозаминогликанов. Гемодинамическая теория объясняет формирование склеротических изменений в почках нарушением внутрипочечной гемодинамики (развитие внутриклубочковой гипертензии и гиперфильтрации). Атеросклероз у больных СД развивается вследствие ряда причин, среди которых большое значение имеют взаимодействия между гипергликемией, гиперлипидемией, оксидантным стрессом, гиперинсулинемией и гиперпроинсулинемией, изменения в системах коагуляции и фибринолиза [14]. В последние годы возрастающее внимание при изучении причин развития и прогрессирования атеросклеротического процесса уделяется функции эндотелиальных клеток и в ряде исследований показано, что их дисфункция может отражать самые ранние изменения, ведущие к развитию атеросклероза при СД [59].

Функция эндотелиальных клеток в норме

Эндотелиальные клетки (ЭК) выстилают внутреннюю поверхность сосудистого русла и служат промежуточным звеном между циркулирующей кровью и гладкомышечными клетками (ГМК) и являются не только физическим барьером между ними, но и выполняют ряд сложных функций, взаимодействуя с ГМК и клетками крови. Исследования, выполненные в последние 20 лет, показали, что ЭК играют ключевую роль в поддержании гомеостаза посредством системы химических медиаторов (см. таблицу). Эта система, влияя на ГМК и кровяные клетки, способствует: 1) регуляции органного кровотока посредством расширения или сужения сосудов; 2) росту и изменению фенотипических характеристик ГМК; 3) про- или противовоспалительным изменениям; 4) поддержанию текучести крови и предупреждению кровоточивости [17, 20, 22, 74-76]. ЭК поддерживают баланс разнонаправленных физиологических процессов для сохранения адекватного кровотока и текучести крови.

Результаты экспериментальных исследований последнего десятилетия позволяют высказать предположение, что ключевым медиатором ЭК является оксид азота (NO), который контролирует сосудистый тонус и влияет на гомеостаз, нейрональные и иммунные функции.

В 1987 г. установлено, что оксид азота синтезируется клетками млекопитающих, а годом позднее предположено, что оксид азота, синтезируемый из аргинина, является средством межклеточного взаимодействия. Показано, что оксид азота может принимать участие в развитии артериальной гипертензии, септического шока и других патологических состояний [11, 12].

Оксид азота – это свободный и высокоактивный радикал (имеет неспаренный электрон). Время его полужизни составляет несколько секунд, и за этот период он вступает в контакт с дру-

Функции эндотелиальных клеток

Точка приложения ЭК	Вызываемые эффекты	
Просвет сосуда	Вазоконстрикция *Эндотелин, ангиотензин II,* *тромбоксан A_2, простагландин H_2*	Вазодилатация *NO, брадикинин,* *гиперполяризующий фактор*
Рост	Стимуляция *Тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов* *Инсулиноподобный фактор роста I, эндотелин, ангиотензин II*	Торможение *NO* *Простациклин*
Воспаление	Провоспалительные *Молекулы адгезии ELAM, VCAM, ICAM*	
Гемостаз	Протромботический фактор *Ингибитор активатора плазминогена 1*	Антитромботический фактор *Простациклин, тканевой активатор плазминогена*

гими радикалами [6]. Гемоглобин инактивирует оксид азота, связываясь с ним с образованием нитрозгемоглобина и катализируя его превращение в нитрит и нитрат с образованием метгемоглобина. Очень короткое время жизни и высокая реагирующая способность указывают на то, что оксид азота вероятнее всего действует как местная молекула-посредник, передающая информацию внутри и между клетками [13].

Эндогенный оксид азота продуцируется при превращении L-аргинина в L-цитруллин при воздействии NO-синтазы, которая может находиться в нескольких изоформах. Известны 3 изоформы синтазы оксида азота: эндотелиальная, нейрональная и макрофагальная. Гены этих изоформ располагаются на 7-й (эндотелиальная), 12-й (нейрональная) и 17-й (макрофагальная) хромосомах [46]. Нейрональная изоформа выделяется из некоторых нейронов центральной и периферической нервной системы, эндотелиальная – из эндотелия сосудов, тромбоцитов и сердца (эндокард и миокард). Эти 2 изоформы являются неотъемлемыми составляющими клеток в норме, называются «конституциональными» и синтезируют NO в пикомолярных концентрациях, из которых только незначительная часть оказывает физиологическое воздействие. Нейрональная изоформа принимает участие в передаче нервного импульса, центральном контроле сосудистого гомеостаза. В периферической нервной системе эта изоформа функционирует в неадренергических, нехолинергических нейрональных путях. Эндотелиальная изоформа оксида азота играет роль в контроле сосудистого тонуса в ответ на механические (сдвиг напряжения) и иные (ацетилхолинобусловленные и Ca^{2+}-обусловленные) стимулы. Оксид азота из эндотелия проникает в ГМК, где активирует гуанилатциклазу, а сопутствующее этому увеличение уровня циклической ГМФ приводит к расслаблению ГМК. Базальная продукция NO эндотелиальной изоформой в некоторых региональных сосудистых руслах (мозговое кровообращение) может быть достаточно высока. Постоянное расширение сосудов, обусловленное базальной секрецией оксида азота, играет роль в регуляции артериального давления. Показано, что введение в системный кровоток ингибиторов синтазы NO сопровождалось подъемом АД [13].

Макрофагальная изоформа не выделяется из интактных неделящихся клеток и является Ca^{2+}-кальмодулиннезависимой. Макрофагальная синтаза оксида азота синтезируется только при патологических состояниях, в частности, при инфицировании клеток или развитии воспалительного процесса. Активаторами ее синтеза являются продукты воспаления, в том числе бактериальные экзо- и эндотоксины, некоторые воспалительные медиаторы (фактор некроза опухоли, интерлейкин-1). Макрофагальная синтаза NO вырабатывается различными клетками, включая клетки эндотелия сосудов, сердца, кишечника, иммунной системы и гепатоцитами. Эта изоформа синтезирует NO в бóльших количествах, чем две другие [13].

Основной точкой приложения оксида азота, синтезированного эндотелиальной и нейрональной изоформами, является растворимая гуанилатциклаза, которая катализирует образование циклического гуанозина монофосфата (cГМФ). Оксид азота, взаимодействуя с гемом, активирует эту реакцию, и увеличение концентрации цГМФ изменяет функцию клетки, часто через изменение содержания кальция внутри клетки. Оксид азота, синтезируемый макрофагальной изоформой, также активирует гуанилатциклазу, однако избыточное ее количество приводит к токсическому эффекту. Высокие концентрации NO инактивируют ферменты, содержащие переходные металлы, включая некоторые митохондриальные ферменты [28].

Эффекты оксида азота

Оксид азота постоянно выделяется эндотелием артерий и артериол. Введение ингибитора синтазы оксида азота в плечевую артерию у здоровых людей приводит к значительному уменьшению кровотока по предплечью в покое, что указывает на значение постоянного выделения NO для поддержания базального тонуса мелких артерий и артериол. В венах не происходит постоянного выделения оксида азота. Систематическое введение ингибитора синтазы оксида азота экспериментальным животным и добровольцам приводит к повышению АД, но не оказывает заметного влияния на венозное давление. Легочные артерии также непрерывно выделяют оксид азота, что, вероятно, весьма важно для поддержания кровотока в легких. К настоящему времени установлено, что подъем АД или сосудистый спазм могут быть не только следствием выброса сосудосуживающих веществ, но и результатом потери базального тонуса, который поддерживается оксидом азота [15].

Ангиотензин II (AT II)

Эндотелиальные клетки регулируют сосудистый тонус, поддерживая баланс между расширением и сужением сосудов при помощи различных медиаторов, среди которых можно выделить оксид азота, эндотелин [12, 27, 37], простагландины [26, 73] и AT II [31, 47, 60, 69]. Ключевым ферментом, регулирующим местную секрецию AT II, является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), синтезируемый эндотелиальными клетками и взаимодействующий с ангиотензином I. Ангиотензин I образуется из ангиотензиногена под воздействием ренина плазмы, который синтезируется в почках. AT II регулирует тонус гладкомышечных клеток через специальные рецепторы. Ангиотензиноген II в зависимости от того, какой рецептор им активирован, влияет на сокращение, рост, пролиферацию и дифференциацию ГМК. Действие ангиотензиногена II противоположно действию оксида азота.

Активность синтазы оксида азота регулируется локальной концентрацией брадикинина [11], который, взаимодействуя с β_2-рецепторами, расположенными на поверхностной мембране ЭК, увеличивает синтез оксида азота через активацию синтазы. Одновременно активность брадикинина регулируется АПФ, который расщепляет его на неактивные субстанции [41, 49]. Высокие концентрации АПФ

снижают эффективность действия оксида азота вследствие увеличения выделения АТ II и снижения концентрации брадикинина.

Модель, регулирующая тонус и просвет сосуда, в которой ключевую роль играет АПФ, предложена на основании исследований последних лет. Согласно этой модели, высокая активность АПФ приводит к сужению сосудов вследствие снижения синтеза оксида азота и увеличения синтеза ангиотензиногена II. Предполагается, что длительно сохраняющаяся высокая концентрация АПФ способствует усилению роста, пролиферации и дифференциации ГМК, снижению антипролиферативного действия оксида азота, снижению локального фибринолиза и увеличению агрегации тромбоцитов.

Роль эндотелиальных клеток в регуляции гомеостаза

Эндотелиальные клетки играют роль в поддержании жидкого состояния крови и восстановления целостности сосудистой стенки после ее травматизации. В целом, система, поддерживающая гомеостаз, включает регуляцию просвета сосуда, агрегации тромбоцитов, коагуляции и фибринолиза. Эндотелиальные клетки играют существенную роль в балансе свертывающей и противосвертывающей систем. Одним из результатов коагуляционного каскада является формирование активной формы тромбина [45]. Тромбин является протеолитическим ферментом, фибриноген – его естественным субстратом. После активации тромбина фибриноген превращается в фибрин с отщеплением фибринопептидов А и В. Фибрин подвергается полимеризации с образованием стабильного сгустка. Трансформация плазмина из плазминогена происходит под воздействием активаторов. В физиологических условиях наиболее важным активатором плазминогена в плазмин является вырабатываемый ЭК тканевой активатор плазминогена (ТАП), играющий важную роль в растворении сгустков и поддержании просвета сосуда и применяемый в качестве лечебного средства. Активность ТАП регулируется положительными и отрицательными связями. В физиологических условиях наиболее значимым белком, регулирующим функцию ТАП, является ингибитор ТАП (имеется 4 типа этого пептида, из которых наиболее значимую роль играет первый тип).

Эндотелиальные клетки как медиатор роста и воспаления

Эндотелиальные клетки играют роль в росте и дифференциации ГМК, воздействуя на вещества, стимулирующие или тормозящие их рост и дифференциацию [21]. В качестве основных передатчиков сигналов роста предложено большое количество пептидов (инсулиноподобный фактор роста – ИПРФ, тромбоцитарный фактор роста (PGF), щелочной фактор роста фибробластов – FGF). Последние исследования показывают, что стимуляция роста ГМК в основном осуществляется через локальный синтез PGF и АТ-II [54, 77]. Антагонистами этих медиаторов являются NO и простациклин (PGI_2). ЭК также участвуют в синтезе молекул, играющих регуляторную роль в воспалении [7]. Наиболее значимыми являются LAM, внутриклеточные молекулы адгезии (ICAM) и молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM). Эти молекулы называются молекулами адгезии, так как они привлекают и фиксируют клетки, участвующие в воспалительных реакциях. Недавними исследованиями показано, что атеросклеротический процесс ассоциируется с увеличением белков острой фазы воспаления [71].

Эндотелиальная дисфункция. В связи с тем что функции ЭК многочисленны и затрагивают несколько систем, изменения их функции могут одновременно или последовательно затрагивать одну или больше из этих систем. Дисфункция эндотелиальных клеток приводит к изменению содержания одного из веществ, вырабатываемых этими клетками, и к функциональным изменениям (см. таблицу). В результате дисфункции ЭК отмечаются повышение проницаемости сосудистой стенки для макромолекул [2, 16, 22], изменение уровня вазоактивных веществ и соответственно расширение или спазм сосудов [5, 12, 22], изменение баланса свертывающей и противосвертывающей систем [34]. Однако наиболее часто дисфункция ЭК приводит к изменению просвета сосудов. Дисфункция ЭК рассматривается как изменение сосудистого ответа на введение ацетилхолина и гиперемию, которые в норме приводят к расширению сосудов вследствие выделения оксида азота. При определенных обстоятельствах эндотелиальной дисфункцией может считаться парадоксальный сосудосуживающий эффект в ответ на введение ацетилхолина или аналогичных фармакологических агентов (метахолин).

Изучение функции эндотелиальных клеток in vivo у людей. Функциональная активность ЭК зависит от типа сосудов и от органов; не существует четких критериев, позволяющих оценить степень дисфункции ЭК. Экспериментальные исследования сводятся к анализу функциональной активности ЭК при введении разных медиаторов, влияющих на их функцию.

При изучении функции ЭК наиболее часто исследуется их воздействие на сосудистый тонус. ЭК вырабатывают вещества, регулирующие сосудистый тонус (белки, гормоны, NO, эндотелийзависимый гиперполяризующий фактор – EDHF) [40, 49, 50]; наиболее сильно влияет на состояние просвета сосуда оксид азота.

В клинической практике функциональная активность ЭК оценивается инвазивными и неинвазивными методами. К инвазивным методам относятся коронарная катетеризация [30, 41, 44, 55], к неинвазивным – ультразвуковая допплерография [62, 79]. In vivo суждение о функциональной активности ЭК у людей основывается на изменениях кровотока или просвета сосуда в ответ на введение веществ, увеличивающих концентрацию оксида азота, которые сопоставляются с изменениями кровотока, возникающими при последующем снижении концентрации оксида азота вследствие блокады его синтеза L-NNA. Обычно расширение сосудов, обусловленное оксидом азота, исследуется при введении веществ (ацетилхолин или метахолин), которые увеличивают синтез и высвобождение оксида азота через рецепторнообусловленный Ca^{2+}зависимый ответ или через реактивную гиперемию, развитие которой стимулирует синтез NO. Этот ответ сопоставляется с вазодилатацией, вызванной определенными веществами (нитропруссид натрия), непосредственно действующими на ГМК. Различия в степени расширения сосудов, наблюдаемые между этими двумя пробами, считаются эндотелийобусловленной вазодилатацией. Для изучения функции ЭК in vivo возможно использование определенных ингибиторов синтазы оксида азота (nitro-L-arginin) [19, 22].

Функциональные возможности ЭК могут быть исследованы сочетанным измерением кровотока и определением уровней эндотелина [12, 25, 28, 37, 58], фактора Виллебранда [8, 9, 38, 65], тромбомодулина [64, 70], молекул адгезии [57, 61], ТАП и его ингибитора [36, 48]. К оценке полученных результатов необходимо подходить осторожно; высокие концентрации указанных веществ в плазме могут быть обусловлены повышенным их синтезом, недостаточным выведением или комбинацией. Ингибитор ТАП может продуцировать ЭК, а также молекулы адгезии, гепатоциты и жировые клетки.

Эндотелиальная дисфункция и диабет. В экспериментальных исследованиях in vitro и in vivo продемонстрировано, что при СД снижается возможность синтезировать оксид азота ЭК [1, 3, 4, 18, 28, 35, 39, 63]. ЭК являются мишенью при диабете, а эндотелиальная дисфункция, по-видимому, играет существенную роль в развитии сосудистой патологии при СД. Значительное число исследований, выполненных в клинических условиях, указывает, что при СД 1 и 2 типа эндотелиальная дисфункция ассоциируется с микроангиопатией и атеросклерозом. Эта ассоциация особенно выражена у лиц с СД 1 типа и ранней (микроальбуминурией) или поздней (макроальбуминурией) нефропатией. В этих случаях значительное число маркеров указывает на нарушение функции эндотелия: ухудшается расширение сосудов, обусловленное оксидом азота, повышаются уровни фактора Виллебранда, тромбомодулина, селектина, ТАП и его ингибитора, 4-го типа коллагена [23, 24, 42, 43, 53, 78]. Дисфункция ЭК приводит к изменениям в сосудах и прогрессированию васкулопатии.

Эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете 1 типа. Остается не вполне ясным, является ли эндотелиальная дисфункция следствием диабетического процесса или отражением сосудистого поражения. В экспериментальных моделях СД типа 1 эндотелиальная функция оценивалась непосредственно у крыс [10] с вживленными датчиками. В этих наблюдениях ответы на ацетилхолин и нитропруссид натрия не изменялись достоверно, более того, не ухудшались ни эндотелийобусловленное расширение сосудов, ни ответы на оксид азота; гипергликемия не влияла прямо на эндотелийобусловленное расслабление. В исследовании [19] у больных СД 1 типа без и с микрососудистыми осложнениями на фоне эугликемии изучались эндотелийзависимое и эндотелийнезависимое расширение сосудов, гемостатические факторы и сосудосуживающие реакции. В обеих группах не отмечено изменений в степени расширения сосудов и выраженности адренергического ответа. У больных с сосудистыми осложнениями или микроальбуминурией эндотелийзависимое расширение сосудов в ответ на повторное введение ацетилхолина в комбинации с L-аргинином было снижено по сравнению с контрольной группой.

Необходимо отметить, что дисфункция ЭК при СД 1 типа отражает высокий риск развития микро- и макрососудистых осложнений, однако, несмотря на то, что СД предрасполагает к развитию эндотелиальной дисфункции, его одного недостаточно для их развития. У больных в развитии ангиопатии и дисфункции эндотелиальных клеток имеют значение и иные факторы (экзогенные и генетические) и вне зависимости от того, является ли нарушение функции ЭК причиной или следствием сосудистого поражения при СД 1 типа, проводимые терапевтические мероприятия, несомненно, влияют на естественное течение заболевания.

Литература

1. Aanderud S., Krane H., Nordoy A., // Diabetologia.-1985.-28:641-644
2. Antonetti D.A., Barber A.J., Khin S., et al., //Diabetes.-1998.-47:1953-1959
3. Arbogast B.W., Lee G.M., Raymond T.L., // Diabetes.-1982.- 31:593-599
4. Avogaro A., Calo L., Piaruli F., et al. // Diabetes.-1999.-48:391-397
5. Bassenge E., // Br J Clin-Pharmacol.-1992.- 34(Suppl 1)37S-42S
6. Beckman J.S., Crow J.P., //Biochem Soc Trans.-1993.-21:330-4.
7. Biegelsen E.S., Loscalzo J., // Coron Artery Dis.-1999.-10:241-256
8. Blann A., // Br J Biomed Sci.-1993.-50:125-134
9. Blann A.D., McCollum C.N., //Eur J Vase Surg.-1994.-8:10-15
10. Brands M.W., Fitzgerald S.M., // Hypertension.-1998.-32:541-547

11. Busse R., Fleming I., Hecker M., // Eur Heart J.-1993.-14[Suppl I]:2-9
12. Cacoub P., Carayon A., Dorent R., et al. // Rev Med Interne.-1993.-14:229-232
13. Calles-Escandon J., Cippola M., // Endocrine Rev.-2001.-22(1):36-52.
14. Calles-Escandon J., Mirza S.A., Garcia-Rubi E., Mortensen A., // Coron Artery Dis.-1999.-10-J3-30
15. Calver A., Collier J., Vallance P., // Exp Physiol.-1993.-78:303-26.
16. Campanini M., Airoldi G., Cusinato S., et al. // J Hypertens.-1991.-Suppl 9:S200-S201
17. Chappey O., Wautier M.F., Boval B., Wautier J.L., // Cell Biol Toxicol.-1996.-12: 199-205
18. Cipolla M.J., // Metabolism.-1999.-48:1015-1022
19. Clarkson P., Celermajer D.S., Donald A.F., et al. // J Am Coll Cardiol.-1996.-28:573-579
20. Conger J.D., // HospPract.-1994.-(Off Ed) 29:117-126
21. Cowan D.B., Langille B.L., // Curr Opin Lipidol.-1996.-7:94-100
22. De Meyer G.R., Herman A.G., // Prog Cardiovasc Dis.-1997.-39:325-342
23. Dosquet C., Wautier M.F., Guillausseau P.J., Wautier J.L., //Diabete Metab.-1994.-20:37-42
24. Elhadd T.A., Khan F., Kirk G., et al. // Diabetes Care.-1998.-21:1990-1996
25. Ferri C., Carlomagno A., Coassin S., et al. // Diabetes Care.-1995.-18:226-233
26. Goldin E., Casadevall M., Mourelle M., et al. // Am J Physiol.-1996.-270:G684-G690
27. Haefliger I.O., Flammer J., Luscher T.F., // Invest Ophthalmol Vis Sci.-1992.-33:2340-2343
28. Hathni Y., Kasai K., Nakamura T., et al. // Metabolism.-1991.-40: 165-169
29. Hibbs J.B. Jr., // Res Immunol.-1991.-142:565-9.
30. Houghton J.L., Can A.A., Strogatz D.S., et al. // Am J Med.-1997.-102:245-251
31. Hsueh W.A., Anderson P.W., // Am J Cardiol.-1993.-72:14H-21H
32. Huvers F.C., De Leeuw P.W., Houben A.J., et al. // Diabetes.-1999.-48:1300-1307
33. Johnston M.T., Creager S.J., Scales K.M., et al. // Circulation.-1993.-88: 2510-2516
34. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H., et al. // Arterioscler Thromb Vasc Biol.-1995.-15:1114-1120
35. Koh M.S., Majewski B.B., Rhodes E.L., // Diabetes Res.-1985.-2: 287-289
36. Landin K., Tengborn L., Smith U., // J Intern Med.-1990.-227:273-278
37. Levin E.R., // Am J Nephrol.-1996.-16: 246-251
38. Lip G.Y., Blann A., // Cardiovasc Res.-1997.-34:255-265
39. Lorenzi M., Montisano D.F., Toledo S., Barrieux A., // J Clin Invest.-1986.-77:322-325
40. Luscher T.F., Bock H.A., // Klin Wochenschr.-1991.-69:603-609
41. Luscher T.F., Tanner F.C., Tschudi M.R., Noll G., // Annu Rev Med.-1993.-44:395-418
42. Makimattila S., Virkamaki A., Groop P.H., et al. // Circulation.-1996.-94:1276-1282
43. Malamitsi-Puchner A., Sarandakou A., Tziotis J., et al. // Pediatr Res.-1998.-44:873-875
44. Mandinov L., Kaufmann F., Maier W., Hess O.M., // Semin Interv Cardiol.-1998.-3:5-12
45. Mann K.G., // Ann NY Acad Sci.-1994.-714: 265-269
46. Marsden P.A., Heng H.H.Q., Scherer S.W., et al. // JbiolChem.-1993.-268: 17478-88.
47. McFarlane R., McCredie R.J., Bonney M.A., et al. // Diabet Med.-1999.-16:62-66
48. Mehta J., Mehta P., Lawson D., Saldeen T., // J Am Cardiol.-1987.-9:263-268
49. Mombouli J.V., // Drugs.-1997.-54 [Suppl 5]:12-22
50. Mombouli J.V., Vanhoutte P.M., // Trends Pharmacol Sci.-1997.-18:252-256
51. Moncada S., Higgs A., // N Engl J Med.-1993.-329:2002-12.
52. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A., // Pharmacol Rev.-1991.-43: 109-42.
53. Myrup B., Mathiesen E.R., Ronn B., Deckert T., // Diabetes Res.-1994.-26:33-39
54. Natarajan R., Bai W., Lanting L., Gonzales N., Nadler J., // Am J Physiol.-1997.-273:H2224-H2231
55. Nitenberg A., Valensi P., Sachs R., et al. // Diabetes.-1993.-42:1017-1025
56. Nordt T.K., Klassen K.J., Schneider D.J., Sobel B.E., // Arterioscler Thromb.-1993.-13:1822-1828
57. Peter K., Nawroth P., Conradt C., et al. // Arterioscler Thromb Vasc Biol.-1997.-17:505-512
58. Predel H.G., Meyer-Lehnert H., Backer A., et al. // Life Sci.-1990.-47:1837-1843
59. Quyyumi A.A., // Am J Med.-1998.-105: 32S-39S
60. Rabelink T.J., Bakris G.L., // Miner Electrolyte.Metab.-1998.- 24: 381-388
61. Richardson M., Hadcock S.J., De Reske M., Cybulsky M.I., // Arterioscler Thromb.-1994.-14:760-769
62. Riddell D.R., Owen J.S., // Vitam Horm.-19995.-7:25-48
63. Salvolini E., Rabini R.A., Martarelli D., et al. // Metabolism.-1999.-48:554-557
64. Sernau T., Wilhelm C. Seyfert U., et al. // Vasa.-1995.-24:347-353
65. Sixma J.J., de Groot P.G., // Mayo Clinic Proc.-1991.-66:628-633
66. Skrha J., Vackova I., Kvasnicka J., et al. // Eur Clin Invest.-1990.-20:171-176
67. Standl E., Balletshofer B., Dahl B., // Diabetotogia.-1996.-39:1540-1545
68. Stern M.P., // Diabetes.-1995.-44369-374
69. Studdy P.R., Lapworth R., Bird R., // J din Pathol.-1983.-36:938-947
70. Takahashi H., Ito S., Hanano M., et al. // Am J Hematol.-1992.-41:32-39
71. Tracy R.F., Lemaitre R.N., Psaty B.M., et al. // Arterioscler Thromb Vasc Biol.-1997.-17:1121-1127
72. Vallance P., Collier J., // Br Med J.-1994.-309:453-457.
73. Viberti G.C., Benigni A., Bognetti E., et al. // Diabet Med.-1989.-6:219-223
74. Wautier J.L., Zoukonrian C., Chappey O., et al. // J Clin Invest.-1996.-97:238-243
75. Wautier J.L., Setiadi H., Vilette D., et al. // Biorheology.-1990.-27:425-432
76. Wautier J.L., Wautier M.F., Pintigny D., et al. // Blood Cells.-1983.-9:221-234
77. Williams B. // Miner Electrolyte Metab.-1998.-24:400-405
78. Yaqoob M., Patrick A.W., McClelland P., et al. // Clin Sci (Colch).-1993.-85: 557-562
79. Zenere B.M., Arcaro G., Saggiani F., et al. // Diabetes Care.-1995.-18:975-982