

Диабетическая микроангиопатия в генезе синдрома диабетической стопы

О.В. Удовиченко, А.Ю. Токмакова

Эндокринологический научный центр
(дир. - акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Диабетическая нейропатия и ангиопатия — основные факторы, приводящие к поражению нижних конечностей при сахарном диабете (СД). Диабетическая ангиопатия делится на макроангиопатию (артерии и артериолы) и микроангиопатию (капилляры). Соотношение роли этих двух форм поражения сосудистого русла является предметом дискуссий. Диабетическая макроангиопатия представляет собой атеросклеротический процесс, имеющий ряд особенностей: у больных СД более дистальная локализация (артерии среднего и мелкого калибра), мультисегментарное и двустороннее поражение, более молодой возраст больных, относительно частое возникновение у женщин (1/3 всех больных) и др. Снижение кровотока по магистральным сосудам вызывает и изменения в микроциркуляторном русле (МЦР). Так, при ишемической гангрене непосредственной причиной некроза тканей являются нарушения микроциркуляции. Однако эти изменения вторичны: восстановление магистрального кровотока хирургическим путем (реконструктивные операции на сосудах) активизирует процессы репарации мягких тканей и приводит к заживлению повреждений кожи.

В ряде случаев гангрена имеет место при сохраненной пульсации артерий стоп. Ранее была распространена точка зрения, что поражение стоп при СД является в основном "заболеванием малых сосудов". Однако эта теория была основана на результатах ретроспективного морфологического анализа тканей ампутированных конечностей (что делает вероятными вторичные изменения микроциркуляторного русла). Ограничения данной концепции обсуждаются в литературе [4, 30]. Ограниченная гангрена (поражение пальца) способна возникать и без предшествующего поражения сосудистого русла стопы: она может явиться результатом эмболии ("синдром синего пальца"), сдавления артерий мелкого калибра при абсцессе стопы, септического артериита и др. Противоречивость современных данных связана с недостаточной надежностью и косвенным характером ряда методов, применяемых для оценки состояния МЦР в клинических условиях

(лазерная доплеровская флоуметрия, термография и др.). Изучение диабетической микроангиопатии (МАП) крайне актуально.

Морфологические изменения МЦР кожи нижних конечностей при СД

Наиболее важный аспект [16, 26, 32, 34, 39-41, 44, 51, 56, 66, 69], на который обращено внимание исследователей — это поражение МЦР кожи вследствие диабетической микроангиопатии. Работ, посвященных морфологическим изменениям кожи стоп при СД, немного [6, 53]. В остальных работах изучалась кожа живота, бедра, предплечья. При сравнении данных оказывается, что при СД кожа различных областей претерпевает в целом сходные изменения. Причиной МАП является хроническая гипергликемия, которая действует на все микрососуды данной ткани. При синдроме диабетической стопы избыточное давление может приводить к некрозу кожи в определенных участках (под гиперкератозом), однако эти изменения при всей тяжести поражения вызваны локальными причинами и их следует отличать от диффузного поражения, вызванного хронической гипергликемией.

Работы отечественных и зарубежных авторов [1, 2, 8-10, 12, 13] позволили охарактеризовать основные изменения микроциркуляторного русла при СД. Это дистрофические изменения эндотелиоцитов, повышение проницаемости сосудистой стенки для белков плазмы крови, активация перицитов и гладкомышечных клеток сосудов, утолщение базальной мембраны и гиалиноз артериол. Подобные изменения выявляются при СД 1 и 2 типа и даже при СД у детей [18, 36]; их выраженность зависит от длительности течения СД [8, 10]. Изменения, характерные для диабетической МАП, выявляются у 82,3-88,6% пациентов [8, 10] и у 33-38% лиц без СД [65, 70].

Большое внимание уделено возможной патогенетической роли морфологических изменений МЦР в развитии осложнений СД, в частности синдрома диабетической стопы. Несмотря на очевидность такой связи и многочисленные данные о корреляции меж-

ду морфологическими изменениями и нарушениями функции капилляров [64], способность МАП самостоятельно приводить к некрозу тканей стоп не является доказанной [4, 30]. Факт нарушенной регуляции тонуса микрососудов при СД не вызывает сомнений. В работах [15, 21, 33, 50, 53] обнаружено, что рефлекторные реакции капилляров на различные воздействия при СД нарушаются. В ряде работ [33, 46] подтвердить связь между морфологическими изменениями капилляров и нарушением их функции (в частности, вазомоторными рефлексиями) не удалось. Эти несоответствия можно объяснить тем, что нарушение функции МЦР при СД определяется не только изменениями капилляров (собственно МАП), но и нейрогенным фактором (автономная нейропатия, нарушающая регуляцию микрососудов). Получены данные о том, что аномалии регуляции тонуса МЦР при СД обусловлены главным образом локальным поражением вегетативных нервных волокон, развивающимся в дистальных отделах конечности и приводящем к нарушениям регуляции МЦР, возможно, в отсутствие истинной МАП [23, 24].

Применение инфракрасной флуоресцентной видеомикроскопии [72] выявило у 50% пациентов с СД 1 типа (у 17,6% здоровых) не обнаруживаемые при обычной капилляроскопии аневризмы капилляров (аналогичные аневризмам сосудов при ретинопатии).

Следует сделать вывод о том, что у большинства больных СД 1 и 2 типа имеют место морфологические изменения сосудов МЦР, которые могут возникать достаточно рано (в пределах 1 года или нескольких месяцев после дебюта СД 1 типа и даже при наличии лишь НТГ у лиц с ожирением). Влияние этих изменений на функцию сосудов МЦР в коже и мягких тканях конечностей остается не вполне ясным.

Изменения структуры межклеточного матрикса кожи при СД

Изучение белков межклеточного матрикса кожи необходимо для понимания механизмов поражения сосудистой стенки при МАП. Установлено [17], что при СД повышается относительное количество в коже коллагена IV типа, входящего в состав базальных мембран. В редких случаях изменения коллагеновых волокон при СД становятся резко выраженными и проявляются склеродермоподобным утолщением кожи [28]. Важным фактором, связанным с нарушениями метаболизма коллагена при СД, является утолщение базальной мембраны микрососудов; конкретные биохимические механизмы этого явления изучены недостаточно. При СД усиливается неферментное гликозилирование белков (в том числе

коллагена базальных мембран), но только этим процессом нельзя полностью объяснить утолщение базальных мембран [17]. Обнаружить усиление синтеза белков базальной мембраны и межклеточного матрикса эндотелиальными клетками и фибробластами кожи при СД также не удалось [25, 35]. Утолщение базальной мембраны при СД - следствие не усиленного синтеза, а замедленной деградации ее компонентов.

Известно, что при СД многие белки (в том числе гемоглобин, коллаген и др.) подвергаются окислению, гликозилированию и другим химическим изменениям [3]. Образование конечных продуктов гликозилирования вызывает специфическую флуоресценцию коллагена. Разработаны методы количественной оценки активности гликозилирования в различных тканях, основанные на интенсивности флуоресценции коллагена. Усиленная флуоресценция коллагена выявлена у больных СД 1 типа [20, 47, 61]. Учитывая большую продолжительность жизни молекул коллагена и стабильность конечных продуктов гликозилирования, предложено использовать флуоресценцию коллагена как показатель "суммарного воздействия гипергликемии" в течение жизни, отражающий риск осложнений СД.

D. Sell и соавт. [59] установили природу флуоресценции части коллагеновых молекул при СД, отделив флуоресцирующую фракцию при хроматографии. Обнаружены ковалентные связи между остатками аргинина и лизина в молекулах коллагена и олигонуклеотидными остатками (пентозами). Молекулы коллагена ковалентно связаны друг с другом поперечными "мостиками" из олигонуклеотидов; эта структура названа пентозидином. Помимо коллагена, аналогичные (хотя и менее выраженные) изменения выявлены и в других белках; при ХПН или СД обнаружен повышенный уровень пентозидина в плазме, где в его состав входят плазменные белки. Остается неясным, почему при СД молекулы коллагена образуют связи преимущественно с пентозами, а не с глюкозой.

Недавно опубликованы результаты групп, участвовавших в исследовании DCCT [47]. У пациентов, получавших интенсивную инсулинотерапию, за 5 лет было обнаружено снижение активности процессов модификации коллагена. В целом была выявлена отчетливая взаимосвязь между выраженностью осложнений СД и содержанием гликированного коллагена, даже более стабильная, чем с HbA_{1c}. J. Contreras и соавт. [19] выявили при СД 2 типа избыток продуктов гликозилирования и межмолекулярной конъюгации коллагена (глицитилизин, пентозидин, гидроксипиридин) в коже. Авторы провели также двойное слепое исследование, оценив влияние приема в течение 1 года комплекса аминокислот (лизин и аргинин), аспирин и плацебо на активность процессов модифи-

кации коллагена. Аспирин, в отличие от смеси аминокислот или плацебо, защищал молекулы коллагена от гликозилирования. Механизм такого эффекта аспирина пока неясен. Внимание многих авторов [47, 49, 57, 58, 60, 62] обращено на то, что образование пентозидина в коже и других тканях (например, почечных клубочках) усиливается не только при СД 1 и 2 типа, но и при ХПН, а также в старости [60]. Таким образом, это вещество следует рассматривать как биохимический маркер старения коллагена. Среди возможных причин нарушения обмена пентоз при этих состояниях называют нарушение экскреции пентоз, усиленный распад нуклеотидов, влияние гемодиализа при ХПН и др. [60]. Несмотря на то, что содержание пентозидина и других продуктов модификации коллагена тесно коррелирует с выраженностью осложнений диабета, самостоятельная роль этих веществ в патогенезе осложнений СД (а не только значение его как маркера гипергликемии) требует дополнительных доказательств. Изучалась связь между содержанием гликозилированного коллагена в коже и ограничением подвижности суставов (ОПС) при СД 1 типа [43]; и хотя содержание этого вещества при СД было достоверно выше, чем в контрольной группе, взаимосвязи с ОПС не было.

Иммуногистохимические методы позволили выявить в коже при СД и другие структурно-функциональные изменения. Так, у больных СД 1 типа содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) в микрососудах кожи в первые годы заболевания нарастает, а затем (примерно после 10 лет болезни) снижается [52]. ЭТ-1 - вазоконстрикторный пептид, вырабатываемый эндотелиоцитами и регулирующий тонус сосудов паракринным путем. Снижение его уровня особенно выражено у больных с диабетической ретинопатией.

Основным белком межклеточного матрикса кожи является коллаген, но и другие белки (эластин, фибронектин) подвергаются изменениям при СД [67]; при СД 1 типа в различных структурах кожи обнаружено повышенное содержание фибронектина. Корреляции между содержанием фибронектина и длительностью СД и уровнем компенсации СД выявлено не было [38]. Возрастное повышение уровня этого белка в плазме при СД выражено меньше, чем у здоровых лиц [37]. При СД обнаружено пониженное содержание в межклеточном матриксе эластина, однако это явление имеет место и при других заболеваниях — атеросклерозе, эмфиземе легких и др. [54].

Таким образом, приводятся обширные данные о химической модификации коллагена кожи при СД. Нельзя исключить определенные изменения других белков. Можно предположить, что эти изменения

неклеточных структур независимо от МАП играют роль в развитии осложнений СД.

Иммунологические механизмы поражения МЦР при СД

Во многих исследованиях большое внимание уделялось аутоиммунным механизмам в развитии диабетической МАП. Так, В.М. Фролов и соавт. [14], используя реакцию торможения миграции лейкоцитов выявили при СД 1 типа сенситизацию к аутоантигенам (тимуса - у 35,2% больных, кожи - у 35,2%, венозной стенки - у 22,5%, лимфоузлов - у 15,5%, печеночных липопротеинов - у 25,4%). У больных с диабетической ангиопатией частота выявления сенситизации к антигенам кожи, тимуса и печени была повышена соответственно в 5,4, 6,6 и 10,4 раза. Было выявлено повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (средней молекулярной массы - в 2,7 раза, малой молекулярной массы - в 1,6 раза), причем их уровень прямо коррелировал с тяжестью микрососудистых осложнений. Ранее Б.Б. Салтыков [8] иммуногистохимическими методами непосредственно выявил накопление в капиллярной стенке при МАП IgG, комплемента, альбуминов, β -липопротеинов и фибриногена. Аналогичные наблюдения сделаны в работе Г.Г. Мамаевой и соавт. [7], что позволило говорить об иммунопатологических механизмах в развитии МАП. Б.Б. Салтыков и соавт. [9] выявили корреляцию между уровнем в плазме IgG и выраженностью МАП в биоптатах кожи при СД 1 и 2 типа. Та же группа исследователей [11] провела биопсию кожи у 145 больных СД 2 типа: у 85% из них при морфологическом исследовании выявлена МАП, причем у этих пациентов отмечалась наибольшая фиксация IgG в стенке микрососудов и более высокий уровень этих иммуноглобулинов в плазме. W.Inoue и соавт. [29] проводили биопсию кожи и почек при СД 1 и 2 типа и выявили линейные отложения IgA, IgG и "белков острой фазы" в стенках капилляров кожи и/или почечных клубочков.

Приведенные данные позволяют предположить определенную роль иммунопатологических процессов в развитии МАП при СД 1 и 2 типа, однако для того, чтобы опровергнуть предположение о простом "пропотевании" иммуноглобулинов вместе с другими белками плазмы вследствие повышения проницаемости капилляров, требуются дополнительные исследования.

Соотношение морфологических изменений в различных тканях при СД

Учитывая, что биопсия кожи технически проста, эта ткань является наиболее частым объектом для

изучения МЦР при СД. Признаки МАП при СД обнаружены в капиллярах подкожной жировой ткани [68], мышц [55], ткани десен [63] и лимфоузлов [48]. Особого внимания требуют работы, в которых изучались изменения в разных тканях при СД: в части этих исследований были найдены различия между морфологическими изменениями разных тканей. В эндоневральных капиллярах значительно сильнее, чем в микрососудах мышц и кожи, была выражена МАП в виде снижения общего числа капилляров, утолщения их стенки и каждого из ее компонентов (эндотелиоциты, базальная мембрана, перicyты) и замедления диффузии кислорода через стенку капилляров [45]. Эти изменения коррелировали с тяжестью нейропатии, но не с длительностью или качеством компенсации СД. При этом изменения МЦР в коже и мышцах не коррелировали с таковыми в нервной ткани.

В настоящее время достаточное распространение получила гипотеза об эндоневральной ишемии как причине ДН. И, хотя на основании приведенных данных нельзя полностью исключить вторичное поражение эндоневральных микрососудов вследствие поражения нейронов при ДН, остается неясной причина избирательного поражения МЦР нервной ткани при СД. Дать частичный ответ на этот вопрос может исследование R. Tilton и соавт. [71]. На животных изучалось влияние на проницаемость сосудистой стенки для белков при СД и артериальной гипертензии; оба фактора, а особенно их сочетание, вызывали поражение сосудистой стенки в тканях глаз, аорты, почечных клубочков и грануляционной ткани. Однако ни СД, ни артериальная гипертензия, ни их комбинация в условиях эксперимента не влияли на МЦР скелетных мышц, кожи, сердца и мозга. Поскольку в эксперименте изменения МЦР наблюдались в основном в органах, подверженных микрососудистым осложнениям при СД у людей, следует сделать вывод, что в силу определенных неизвестных пока свойств ряда тканей их микрососуды в большей степени подвержены патологическим изменениям при СД и артериальной гипертензии. Это и является причиной "избирательности" МАП при СД.

J. Ford и соавт. [22] также обнаружили различия между нарушениями в капиллярах нервов и выходящих тканей (мышцы, кожа). Между МАП в эндоневральных сосудах и изменениями в системе гемостаза (уровень фибриногена и тромбосана В₂, фибринолитическая активность плазмы) имелись

корреляции, которых не было обнаружено для капилляров кожи и мышц.

Рядом авторов обнаружены ткани с "параллельным" развитием МАП при СД, например, кожа и ткань почечных клубочков [7]. A. Lurbe и соавт. [42] обнаружили у культивируемых фибробластов кожи от больных с диабетической нефропатией ускоренную пролиферацию по сравнению с клетками от больных СД без нефропатии или здоровых. Ускоренная пролиферация фибробластов наблюдалась только в присутствии сыворотки крови больных, что не позволяло исключить влияние собственно почечной недостаточности на фибробласты кожи. Исследование D. Jin и соавт. [31] свидетельствует об обратном. Авторы показали, что при СД I типа скорость прогрессирования диабетической нефропатии положительно коррелирует с пролиферативной активностью культуры фибробластов кожи этих больных и с активностью выработки фибробластами коллагена I типа и α_3 -субъединицы интегрин (белка межклеточного матрикса). Показано [5], что нарушения клеточного иммунитета (снижение спонтанной миграции лейкоцитов и численности субпопуляций лимфоцитов) не коррелировали с тяжестью СД, но зависели от выраженности МАП в биоптатах кожи. Эти данные подтверждают гипотезу о роли МАП в лимфоузлах в развитии иммунодефицита при СД [48].

Взаимосвязи между состоянием МЦР кожи и глазного дна выявили B. Zaugg-Vesti и соавт. [72]. Авторы применили при СД I типа флуоресцентную видеокапилляроскопию кожи, позволяющую выявить аневризмы микрососудов, даже заполненные только плазмой. Микроаневризмы в МЦР кожи выявлены у 18% здоровых лиц, у 50% больных без диабетической ретинопатии (ДР) и у 59% с ДР (т.е. с микроаневризмами артериол сетчатки). Были также обнаружены взаимосвязи между состоянием кожи, диабетической хейропатией [27] и ограничением подвижности суставов стоп [43].

Таким образом, морфологическая структура кожи может отражать изменения в других тканях. Ввиду относительной простоты биопсии кожи перспективно ее использование в научных и клинических целях для выявления маркеров осложнений СД, угрожающих внутренним органам. На сегодняшний день получены обширные данные, подтверждающие наличие морфологических и функциональных изменений микроциркуляторного русла при СД.

Литература

1. Бокарев И.Н., Великов В.К., Зеленчук Н.М., Шубина О.И., Салтыков Б.Б. и соавт. // Тер. архив, 1993, т. 65, № 3, стр. 78-81
2. Великов В.К., Шубина О.И., Салтыков Б.Б., Фролова А.И. // Тер. архив, 1987, т. 59, № 11, стр. 32-35
3. Де Лос Риос М.Г., Дуррути П. // Диабетогрфия, №13 (1999), стр. 24.
4. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы. М.: Федеральный диабетологический центр МЗ РФ, 1998
5. Ермакова Н.Г., Салтыков Б.Б., Великов В.К., Шубина О.И., Фролова А.И. // Тер. архив, 1986, т. 58, № 10, стр. 94-97
6. Иващенко В.В. // Клини. хирургия, 1998, № 12, стр. 18-21
7. Мамаева Г.Г., Серов В.В., Спесивцева В.Г., Мухин Н.А., Варшавский В.А. // Тер. архив, 1985, т. 57, № 12, стр. 12-16
8. Салтыков Б.Б. // Архив патологии, 1981, т. 43, № 3, стр. 42-47
9. Салтыков Б.Б., Великов В.К., Тарасов В.К., Першин Б.Б., Кузьмин стр.Н. и соавт. // Тер. архив, 1990, т. 62, № 4, стр. 111-114
10. Салтыков Б.Б., Великов В.К., Шубина О.И., Зеленчук Н.М. // Архив патологии, 1986, т. 48, № 2, стр. 47-51
11. Салтыков Б.Б., Великов В.К., Шубина О.И., Фролова А.И., Першин Б.Б. // Арх. патологии, 1986, т. 48, № 5, стр. 16-21
12. Салтыков Б.Б., Кауфман О.Я., Великов В.К., Шубина О.И. // Архив патологии, 1991, т. 53, № 7, стр. 60-65
13. Спесивцева В.Г., Мамаева Г.Г., Старосельцева Л.К., Козлова Е.Г. // Тер. архив, 1989, т. 61, № 6, стр. 67-69
14. Фролов В.М., Пинский Л.Л., Пересадин Н.А., Векслер Х.М. // Проблемы эндокринологии, 1991, том 37, № 5, стр. 22-24
15. Abbot N.C., Beck J.S., Wilson S.B., Khan F. // Clin Auton Res, 1993, vol. 3, № 3, p. 189-193
16. Anand P., Terenghi G., Warner G., Kopelman P. // Nat Med, 1996, vol. 2, № 6, p. 703-707
17. Borel J.P., Maquart F.X., Gillery P., Randoux A. // Pathol Biol (Paris), 1984, vol. 32, № 2, p. 107-114
18. Ciso M., Wsikowa R., Sporniak M., Iwanicka Z., Somka A. // Kinderarztl Prax, 1989, vol. 57, № 1, p. 23-27
19. Contreras I., Reiser K.M., Martinez N., Giansante E., Lopez T., Suarez N., Postalian S., Molina M., Gonzalez F., Sanchez M.R., Camejo M., Blanco M.C. // Diabetes Care, 1997, vol. 20, № 5, p. 832-835
20. Dominiczak M.H., Bell J., Cox N.H., McCruden D.C., Jones S.K., Finlay A.Y., Percy-Robb I.W., Frier B.M. // Diabetes Care, 1990, vol. 13, № 5, p. 468-472
21. Fagrell B., Hermansson I.L., Karlander S.G. // J Acta Med Scand Suppl, 1984, vol. 25-28
22. Ford I., Malik R.A., Newrick P.G., Preston F.E., Ward J.D., Greaves M. // Thromb Haemost, 1992 Dec 7 68, № 6, p. 628-633
23. Forst T., Pflutzner A., Bauersachs R., Arin M., Bach B., Biehlaier H., Kustner E., Beyer J. // J Diabetes Complications, 1997, vol. 11, № 5, p. 291-297
24. Forst T., Pflutzner A., Kann P., Schehler B., Lobmann R. et al. // Diabetic Medicine, 1995, vol. 12, № 10, p. 874-879.
25. Fuh G.M., Bensch K., Karasek M.A., Kramer R.H. // Microvasc Res, 1986, vol. 32, № 3, p. 359-370
26. Giannini S., Mohan S., Kasuya J., Galli G., Rotella C.M., LeBon T.R., Fujita-Yamaguchi Y. // J Clin Endocrinol Metab, 1994, vol. 79, № 6, p. 1824-1830
27. Guillot B., Poirier J.L., Herisson C., Barneon G., Marcelli C., Mirouze J., Guilhou J.J., Simon L. // J Mal Vasc, 1990, vol. 15, № 1, p. 37-40
28. Hanna W., Friesen D., Bombardier C., Gladman D., Hanna A. // J Am Acad Dermatol, 1987, vol. 16, № 3, p. 546-553
29. Inoue W., Tomino Y., Miura M., Yagame M., Nomoto Y., Sakai H. // Acta Pathol Jpn, 1986, vol. 36, № 8, p. 1181-1189
30. International Consensus on the Diabetic Foot (by the International Working Group on the Diabetic Foot). May, 1999.
31. Jin D.K., Kim Y., Maurer M., Fioretto P., Vats A., Fish A.J. // Am J Kidney Dis, 1998, vol. 31, № 2, p. 293-300
32. Johnson P.C., Doll S.C. // Diabetes, 1984, vol. 33, № 3, p. 244-250
33. Katz M.A., McCuskey P., Beggs J.L., Johnson P.C., Gaines J.A. // Diabetes, 1989, vol. 38, № 10, p. 1245-1250
34. Kennedy W.R., Wendelschafer-Crabb G., Johnson T. // Neurology, 1996, vol. 47, № 4, p. 1042-1048
35. Kolbe M., Kaufman J.L., Friedman J., Dinerstein C., Mackenzie J.W., Boyd C.D. // Connect Tissue Res, 199, vol.0, № 1, p. 77-85
36. Koscielny J., Latza R., Wolf S., Kieseewetter H., Jung F. // Clin Hemorheol Microcirc, 1998, vol. 19, № 2, p. 139-150
37. Labat-Robert J., Robert L. // Exp Gerontol, 1988, vol. 23, № 1, p. 5-18
38. Leutenegger M., Birembaut P., Poynard J.P., Eschard J.P., Ricard Y., Caron Y., Robert L., Szendroi M., Labat-Robert J. // J Pathol Biol (Paris), 1983, vol. 31, № 1, p. 45-48
39. Levy D.M., Karanth S.S., Springall D.R., Polak J.M. // Diabetologia, 1989, vol. 32, № 7, p. 427-433
40. Lindberger M., Schroder H.D., Schultzberg M., Kristensson K., Persson A., Ostman J., Link H. // J Neurol Sci, 1989, vol. 93, № 2, p. 289-296
41. Loots M.A., Lamme E.N., Mekkes J.R., Bos J.D., Middelkoop E. // Arch Dermatol Res, 1999, vol. 291, № 2, p. 93-99
42. Lurbe A., Fioretto P., Maurer M., LaPointe M.S., Battlle D. // Kidney Int, 1996, vol. 50, № 5, p. 1684-1693
43. Lyons T.J., Kennedy L. // Diabetologia, 1985, vol. 28, № 1, p. 2-5
44. Mackel R. // Brain, 1989 vol. 112, p. 1359-1376
45. Malik R.A., Newrick P.G., Sharma A.K., Jennings A., Ah-See A.K., Mayhew T.M., Jakubowski J., Boulton A.J., Ward J.D. // Diabetologia, 1989, vol. 32, № 2, p. 92-102
46. Meier M., Casparly A., Creutzig A., Alexander K. // Int J Microcirc Clin Exp, 1997, vol. 17, № 4, p. 190-197
47. Monnier V.M., Bauftista O., Kenny D., Sell D.R., Fogarty J., Dahms W., Cleary P.A., Lachin J., Genuth S. // Diabetes, 1999, vol. 48, № 4, p. 870-880
48. Muretto P. // Pathologica, 1997, vol. 89, № 3, p. 274-281
49. Odetti P., Fogarty J., Sell D.R., Monnier V.M. // Diabetes, 1992, vol. 41, № 2, p. 153-159
50. Pazos-Moura C.C., Moura E.G., Bouskela E., Torres-Filho I.P., Breitenbach M.M. // Clin Physiol, 1990, vol. 10, № 5, p. 451-461
51. Properzi G., Francavilla S., Poccia G., Aloisi P., Gu X.H., Terenghi G., Polak J.M. // J Pathol, 1993, vol. 169, № 2, p. 269-277
52. Properzi G., Terenghi G., Gu X.H., Poccia G., Pasqua R., Francavilla S., Polak J.M. // J Pathol, 1995, vol. 175, № 2, p. 243-252
53. Rayman G., Malik R.A., Sharma A.K., Day J.L. // Clin Sci (Colch), 1995, vol. 89, № 5, p. 467-474
54. Robert L., Jacob M.P., Frances C., Godeau G., Hornebeck W. // Mech Ageing Dev, 1984, vol. 28, № 2, p. 155-166
55. Rogers D.G., White N.H., Santiago J.V., Miller J.P., Weldon V.V., Kilo C., Williamson J.R. // Diabetes Care, 1986, vol. 9, № 5, p. 453-459
56. Rotella C.M., Zonfrati R., Toccafondi R.S., D'Alessandro A. // Horm Metab Res, 1981, vol. 13, № 10, p. 565-569
57. Sakata N., Meng J., Jimi S., Segawa M., Takebayashi S. // Nippon Ronen Igakkai Zasshi, 1995, vol. 32, № 5, p. 336-343
58. Sell D.R., Carlson E.C., Monnier V.M. // Diabetologia, 1993, vol. 36, № 10, p. 936-941
59. Sell D.R., Lapolla A., Odetti P., Fogarty J., Monnier V.M. // Diabetes, 1992, vol. 41, № 10, p. 1286-1292
60. Sell D.R., Monnier V.M. // J Clin Invest, 1990, vol. 85, № 2, p. 380-384
61. Sell D.R., Nagaraj R.H., Grandhee S.K., Odetti P., Lapolla A., Fogarty J., Monnier V.M. // Diabetes Metab Res, 1991, vol. 7, № 4, p. 239-251
62. Sell D.R., Primc M., Schafer I.A., Kovach M., Weiss M.A., Monnier V.M. // Mech Ageing Dev, 1998, vol. 105, № 3, p. 221-240
63. Seppala B., Sorsa T., Ainamo J. // J Periodontol, 1997, vol. 68, № 12, p. 1237-1245
64. Shami S.K., Chittenden S.J. // Diabetes Res, 1991, vol. 17, № 4, p. 157-168
65. Sorensen V.B., Rossing P., Tarnow L., Parving H., Norgaard T., Kastrup J. // Clin Sci (Colch), 1998, vol. 95, № 6, p. 709-717
66. Spitzer A., Lang E., Birklein F., Claus D., Neundorfer B. // Funct Neurol, 1997, vol. 12, № 3, p. 115-122
67. Sternberg M., Cohen-Forster L. // J Diabetes Metab, 1985, vol. 11, № 1, p. 27-50
68. Sueki H. // J Cutan Pathol, 1987, vol. 14, № 4, p. 217-222
69. Textbook of Diabetes // Eds. Pickup J.C., Williams G. - London-Vienna, 1991, p. 641-644.
70. Thomas M., Kusielewicz D., Jagueux M., Ben Hamed Y. // Sem Hop, 1983, vol. 59, № 49, p. 3421-3426
71. Tilton R.G., Pugliese G., Faller A.M., LaRose L.S., Province M.A., Williamson J.R. // J Diabetes Complications, 1992, vol. 6, № 3, p. 187-196
72. Zaugg-Vesti B.R., Franzeck U.K., von Ziegler C., Furrer J., Pfister G., Yanar A., Bollinger A. // Int J Microcirc Clin Exp, 1995, vol. 15, № 4, p. 193-198