

# Оценка состояния эндотелиальной функции и ригидности артериальной стенки у больных сахарным диабетом 1 типа на разных стадиях диабетической нефропатии

<sup>1</sup>Кособян Е.П., <sup>1</sup>Ярек-Мартынова И.Р., <sup>2</sup>Парфёнов А.С., <sup>1</sup>Болотская Л.Л., <sup>1</sup>Шестакова М.В.

<sup>1</sup>ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва  
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)  
<sup>2</sup>Гематологический научный центр РАМН, Москва  
(директор – член-корр. РАМН, проф. В.Г. Савченко)

**Цель.** Оценка показателей жесткости сосудистой стенки и эндотелиальной функции у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) на разных стадиях диабетической нефропатии (ДН) и без нее.

**Материалы и методы.** Обследовано 93 больных СД1 в возрасте от 18 до 40 лет с длительностью заболевания более 5 лет. Критерием формирования групп являлась стадия ДН. Контрольную группу составили 23 здоровых человека. Исследование включало в себя оценку контурного анализа пульсовой волны и проведение пробы с реактивной гиперемией на аппарате «Ангиоскан» (ООО «Ангиоскан», Россия). Перед проведением исследования от каждого пациента получено информированное согласие.

**Результаты.** При проведении контурного анализа пульсовой волны показатель жесткости аорты был достоверно выше во всех группах пациентов с ДН по сравнению со здоровыми испытуемыми. Однако, при сравнении пациентов с СД1 без ДН с группой контроля, достоверных отличий показателя индекса жесткости (SI) выявлено не было. Необходимо отметить тот факт, что увеличение значения SI практически не зависело от наличия артериальной гипертензии в группах пациентов. При анализе значений индекса отражения (RI) статистически значимой зависимости обнаружено не было. При анализе данных теста с реактивной гиперемией нами выявлено снижение прироста амплитуды сигнала у значительного количества пациентов, что является признаком эндотелиальной дисфункции, и наблюдается даже в группе пациентов, не имеющих клинических и лабораторных признаков поражения почек. Однако, наряду со снижением данного показателя, у большого количества пациентов наблюдаются парадоксально высокие его значения, что может свидетельствовать о высоком уровне базального оксида азота.

**Заключение.** Увеличение показателя жесткости аорты по мере прогрессирования ДН может являться ранним маркером макрососудистых поражений даже у пациентов без артериальной гипертензии. Снижение прироста амплитуды постокклюзионного сигнала в группе пациентов, не имеющих признаков поражения почек, свидетельствует о наличии дисфункции эндотелия еще на доклиническом этапе диабетической нефропатии. Парадоксально высокий прирост амплитуды сигнала может свидетельствовать о наличии чрезмерно высокого базального уровня оксида азота, что является маркером воспаления, фактором высокого риска прогрессирования ангиопатий и фиброза.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, оксид азота, ригидность артериальной стенки, сахарный диабет 1 типа

## Assessment of endothelial function and arterial rigidity in patients with type 1 diabetes at different stages of diabetic nephropathy

<sup>1</sup>Kosobyan E.P., <sup>1</sup>Jarek-Martynova I.R., <sup>2</sup>Parfenov A.S., <sup>1</sup>Bolotskaya L.L., <sup>1</sup>Shetakova M.V.

<sup>1</sup>Endocrinological Research Centre, Moscow

<sup>2</sup>Hematology Research Center, Moscow

**Aim.** Assessment of vascular stiffness and endothelial function in patients with type 1 diabetes at different stages of diabetic nephropathy and without it.

**Materials and methods.** We examined 93 patients with DM1 aged 18 to 40 years, and disease duration of more than 5 years. The criterion for forming groups is the stage of diabetic nephropathy. Control group consisted of 23 healthy people. The study included an evaluation of the contour of pulse wave analysis, and conducting tests with reactive hyperemia on the unit “Angioskan” (LTD “Angioskan”, Russia). Prior to the study of each patient’s written informed consent.

**Results.** In conducting the analysis of the pulse wave contour index of aortic stiffness was significantly higher in all groups of patients with diabetic nephropathy (DN) compared with healthy subjects. However, when comparing patients with T1D without DN and the control group, significant differences of stiffness index (SI) was not been determined. It should be noted that the increase in value of SI is almost independent of the presence of hypertension in the patient groups. In the analysis of reflection index (RI) values of statistically significant relationships were found. In analyzing the test data with reactive hyperemia we showed a reduction in growth of the signal amplitude in a significant number of patients, which is a sign of endothelial dysfunction, and occurs even in patients without clinical and laboratory signs of kidney damage. However, along with a decrease of this index, a large number of patients have paradoxically high its value, which may indicate a high level of basal nitric oxide.

**Conclusion.** Increase in the stiffness of the aorta, the progression of DN may be an early marker of macrovascular lesions even in patients without hypertension. Reduced growth of the amplitude of the signal after occlusion in patients with no signs of kidney disease, indicates the presence of endothelial dysfunction even in the preclinical stage of diabetic nephropathy. Paradoxically high increase of the amplitude of the signal can indicate the presence of abnormally high basal level of nitric oxide, which is a marker of inflammation, high-risk factor of progression of angiopathies and fibrosis.

**Keywords:** endothelial dysfunction, nitric oxide, rigidity of the arterial wall, type 1 diabetes

**В** настоящее время отмечается рост распространенности сахарного диабета (СД) и его осложнений. Диабетическая нефропатия (ДН) является одной из ведущих причин роста доли пациентов с хронической болезнью почек, нуждающихся в гемо- и перитонеальном диализе [1]. ДН является основной причиной инвалидизации и смертности пациентов с СД 1 типа (СД1), представляющих молодой контингент населения.

Имеется большое число клинических и экспериментальных исследований, доказывающих участие нарушений эндотелия и эластичных свойств артерий в развитии сосудистых осложнений диабета [2–5]. В связи с этим при изучении механизмов развития ДН все больше внимания уделяется изучению артериальной стенки, включающему оценку состояния эндотелиального слоя и жесткости артерий. При этом особая роль отводится дисфункции эндотелия, сопровождающейся нарушением способности продуцировать оксид азота, а также увеличению жесткости артерий эластического и мышечного типа. Увеличение жесткости артериальной стенки у больных диабетом связывают с процессом гликирования эластиновых волокон, входящих в ее состав. При увеличении жесткости как крупных артерий эластического типа, включая аорту, так и артерий мышечного типа, включая почечные артерии, снижается способность сглаживать пульсации давления в системе микроциркуляции почек. Нарушенная способность артериальной стенки сглаживать пульсации давления приводит к нарушению функционирования капилляров почки, что способствует структурным изменениям почечных клубочков и играет важнейшую роль в инициации и прогрессировании почечной патологии у пациентов с СД1 [6].

Клинически важной задачей является выделение группы больных СД1 с высоким риском развития и прогрессирования ангиопатий, которым требуется коррекция нарушений для предупреждения развития сосудистых осложнений.

Состояние вазорегулирующей функции эндотелия оценивается различными методами. Инвазивные методы представляют собой химическую стимуляцию мускариновых рецепторов эндотелия эндотелиестимулирующими препаратами (ацетилхолин, метахолин, субстанция Р), а также некоторыми прямыми вазодилататорами (нитроглицерин, нитропруссид натрия), которые вводятся в артерию и вызывают эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭЗВД), измеряемую с помощью веноокклюзионной плетизмографии (ВОП).

Однако большим преимуществом пользуются неинвазивные методы оценки ЭЗВД, например, в ответ на сублингвальный прием нитроглицерина. Одним из неинвазивных методов оценки эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) является механическая стимуляция эндотелия повышенным кровотоком, которая оценивается по изменению диаметра артерии (чаще плечевой артерии) с помощью ультразвука высокого разрешения. В основе этого теста лежит окклюзионная проба, приводящая к развитию реактивной гиперемии в артериях, находящихся дистальнее места расположения окклюзионной манжеты [7]. В результате увеличения напряжения сдвига на поверхности эндотелиального слоя происходит выработка оксида азота, что сопровождается увеличением диаметра артерий и снижением их тонуса. Снижение тонуса артерий приводит к увеличению растяжимости артериальной стенки, при этом увеличивается прирост осцилляций диаметра артерий из положений диастола-систола. Увеличение размаха осцилляций колебаний диаметра артерий сопровождается увеличением амплитуды сигнала. Результат теста оценивается по приросту амплитуды фотоплетизмографического сигнала после окклюзии. Ангиофотоплетизмография является высокоэффективным методом оценки состояния сосудистого русла с возможностью исследования ЭЗВД.

**Целью** нашей работы явилась оценка показателей жесткости сосудистой стенки и эндотелиальной функции у пациентов с СД1 на разных стадиях ДН и без нее.

## Материалы и методы

В исследование было включено 116 человек. Из них 93 – больные с СД1 и 23 человека группы контроля (здоровые добровольцы). Группу пациентов с СД1 составляли больные в возрасте от 18 до 40 лет (45 мужчин и 48 женщин), средний возраст –  $28,13 \pm 5,56$  лет, с длительностью заболевания более 5 лет. У 38 из них отмечалась артериальная гипертензия. Критериями исключения были: терминальная почечная недостаточность, лечение диализом, наличие тяжелой сопутствующей патологии, системных сосудистых заболеваний, ожирение. Все больные находились на стационарном лечении в Эндокринологическом научном центре в период 2009–2011 гг. Основным критерием формирования групп больных СД1 являлось наличие ДН. У 47 (50,5%) пациентов наблюдалась нормоальбуминурия (НАУ), у 15 (16,2%) – микроальбуминурия (МАУ), у 14 (15%) – протеинурия (ПУ), у 17 (18,3%) – хроническая почечная недостаточность (ХПН). У 68 человек наблюдалась диабетическая ретинопатия (ДР). У 34 (50%) – непролиферативная ДР, у 10 (14,7%) – препролиферативная ДР, у 24 (35,3%) – пролиферативная стадия ДР. Диабетическая полинейропатия выявлена у 61 обследованного, из них у 23% имелся синдром диабетической стопы. Группа контроля состояла из 23 здоровых человек (18 женщин и 5 мужчин), средний возраст которых составлял  $25 \pm 2,2$  лет.

Исследование включало в себя оценку контурного анализа пульсовой волны и проведение пробы с реактивной гиперемией на аппарате «Ангиоскан» (ООО «Ангиоскан», Россия). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программы SPSS 17.0 for Windows (SPSS Inc., 2008). Проверку параметров на нормальность распределения проводили по Колмогорову-Смирнову. Полученные данные представлены в виде средних значений ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $SD$ ). Достоверность различий оценивали с помощью методов непараметрической статистики: U-теста Манна-Уитни для двух независимых выборок. Значимость различий между группами для частотных показателей оценивали с помощью критерия  $\chi$ -квадрат. Статистическую значимость определяли с помощью двустороннего сравнения, достоверными считали показатели при  $p < 0,05$ .

У всех пациентов до включения в исследование было получено информированное согласие.

## Протокол исследования

Контурный анализ пульсовой волны и тест с реактивной гиперемией проводились в утренние часы, в удобном сидячем положении, в тихом помещении, в области температуры комфорта  $20$ – $22^\circ\text{C}$ . Перед проведением исследования исключался прием жирной обильной пищи, курение и употребление кофе. Руки пациента во время теста были неподвижны, а кисти рук с установленными датчиками находились на уровне сердца. Ноги не должны были находиться закинутыми одна за другую, мочевой пузырь пуст. Во время проведения теста не разрешалось разговаривать. При необходимости повторения теста, он мог быть проведен не ранее, чем через 30 минут после первого. Окклюзионная манжета до надувания должна была свободно пропускать палец в зазор между манжетой и кожей плеча.

Для выполнения окклюзии на плечо испытуемого накладывалась стандартная манжета сфигмоманометра, которая надувалась до давления, превышающего систолическое на 50 мм рт. ст. Длительность окклюзии составляла 5 мин., после чего давление в манжете быстро стравливалось, что приводило к кратковременному повышению скорости кровотока в плечевой артерии. Повышение скорости кровотока, в свою очередь, приводило к увеличению напряжения сдвига на поверхности эндотелиального слоя. Механорецепторы эндо-

Таблица 1

Нормальные значения индекса жесткости SI (м/с)			
Среднее давление (мм рт. ст.)	Возраст испытуемых (годы)		
	21-40	41-54	55-69
67-86	6,7±0,37	7,3±1,74	9,7±2,11
87-95	7,0±0,92	8,1±1,57	10,0±1,38
96-117	7,2±1,25	8,7±1,40	10,4±1,79

телиальных клеток способствуют активации синтеза оксида азота из L-аргинина с помощью фермента эндотелиальной NO-синтазы. Синтезированный оксид азота, действуя на гладкие мышцы стенки артерий, приводит к снижению их тонуса, а следовательно, увеличивает амплитуду сигнала. Для регистрации этого эффекта проводилось мониторинг сигнала в течение 90 сек. Результат теста оценивался по приросту диаметра плечевой артерии после окклюзии.

В протокол исследования были включены:

1. репрезентативная кривая пульсовой волны объема, зарегистрированная с рабочей руки;
2. точки максимумов прямой и отраженной волны на данной кривой;
3. временной анализ с определением времени между прямой и отраженной волной;
4. расчет индекса жесткости (SI), для чего рост испытуемого в метрах делился на время между прямой и отраженной волной, в секундах. Размерность индекса жесткости – м/с, его величина коррелирует со скоростью распространения пульсовой волны. Величина SI определяется, в первую очередь, ригидностью аорты. В свою очередь, ригидность аорты зависит от возраста испытуемого и его артериального давления (нормальные величины приведены в табл. 1). В отличие от изменчивых систолического и диастолического давлений, среднее артериальное давление (САД) относительно постоянно и рассчитывалось по формуле (Б. Фолков, Э. Нил, 1976):  

$$P_{ср} = P_{диаст} + (P_{сис} - P_{диаст})/3;$$
5. амплитудный анализ с расчетом индекса отражения (RI), который свидетельствует о тоне мелких резистивных артерий. Для его вычисления амплитуда отраженной волны была разделена на величину амплитуды прямой волны, и полученное число умножалось на 100%. Нормальный RI – 50% и менее, т.е. амплитуда отраженного сигнала не должна превышать половины амплитуды прямой волны;
6. анализ графика проведения окклюзионной пробы с расчетом процента прироста амплитуды сигнала (ПАС). В норме, когда эндотелиальные клетки в состоянии вырабатывать оксид азота, наблюдается увеличение ПАС после окклюзии в 1,5–2 раза.

## Результаты

Клинико-лабораторная характеристика обследованных групп представлена в таблице 2.

Данные, полученные при контурном анализе пульсовой волны, представлены в таблице 3.

При проведении контурного анализа пульсовой волны показатель жесткости аорты был достоверно выше во всех группах пациентов с ДН по сравнению со здоровыми испытуемыми. Однако при сравнении пациентов с СД1 без ДН с группой контроля, достоверных отличий показателя SI выявлено не было. Необходимо отметить тот факт, что увеличение значения SI практически не зависело от наличия артериальной гипертензии в группах пациентов.

При анализе значений RI статистически значимой зависимости обнаружено не было.

Таблица 2

Клиническая характеристика обследованных больных СД1					
Показатель	НАУ (n=47) Группа 1	МАУ (n=15) Группа 2	ПУ (n=14) Группа 3	ХПН (n=17) Группа 4	Значение p
Возраст, годы	26,8±5,9	27,5±5,4	29,6±3,6	31,5±3,8	p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>1-4</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05
Пол Муж. Жен.	18 29	8 5	9 3	6 10	p>0,05
Длительность СД, годы	14,9±5,6	17,3±6,2	20,0±3,8	21,4±4,9	p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>1-4</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05 p <sub>2-4</sub> <0,05
Среднее артериальное давление (САД), мм рт.ст.	91,4±7,5	92,0±5,8	95,0±2,5	91,4±8,0	p>0,05
Общий ХС, ммоль/л	4,9±1,2	5,7±3,2	5,9±0,1	5,4±1,4	p <sub>1-4</sub> <0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,9±1,2	3,2±1,3	3,5±0,6	3,2±1,1	p>0,05
v	1,5±0,4	1,4±0,3	1,2±0,3	1,3±0,2	p>0,05
ТГ, ммоль/л	1,1±0,6	2,2±4,5	2,5±1,2	1,6±0,5	p <sub>1-2</sub> <0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>1-4</sub> <0,05
Креатинин, мкмоль/л	71,1±16,0	74,3±20,8	102,0±20,8	143,3±50,8	p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>1-4</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05 p <sub>2-4</sub> <0,05 p <sub>3-4</sub> <0,05
СКФ(MDRD), мл/мин	105,3±17,4	106,3±26,0	66,8±3,9	50±17,3	p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>1-4</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05 p <sub>2-4</sub> <0,05 p <sub>3-4</sub> <0,05
HbA <sub>1c</sub> %	8,9±1,9	9,4±2,2	9,9±1,5	9,7±1,8	p <sub>1-2</sub> <0,05

Таблица 3

Показатели RI и SI в группах						
Показатель	Здоровые (n=23) Группа 1	НАУ (n=47) Группа 2	МАУ (n=13) Группа 3	ПУ (n=12) Группа 4	ХПН (n=16) Группа 5	Значение p
SI (м/с)	8,3±1,3	9,0±2,1	9,7±2,1	11,2±2,8	9,8±1,8	p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>1-5</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> <0,05 p <sub>2-5</sub> <0,05
RI (%)	67,0±10,7	61,4±21	59,2±16	65,8±15	62,8±21,5	p>0,05

При анализе данных теста с реактивной гиперемией нами выявлено снижение ПАС у значительного количества пациентов, что является признаком эндотелиальной дисфункции и наблюдается даже в группе пациентов, не имеющих клинических и лабораторных признаков поражения почек. Однако наряду со снижением данного показателя у большого количества пациентов наблюдаются парадоксально высокие его значения (более чем в 2 раза) (рис. 1).

Следует отметить наличие сильной положительной корреляционной связи между переменными ДН и ПАС (r=0,99, p=0,001). Причем, у пациентов с НАУ и на стадии МАУ преобладает снижение ПАС, а у пациентов с более тяжелым поражением почек преобладает увеличение ПАС.

При анализе значений показателя ПАС, превышающего целевые значения, не выявлено статистически значимой зависимости от возраста и пола. По мере увеличения длительности заболевания отмечалось нарастание частоты выявления парадоксально высоких цифр ПАС.

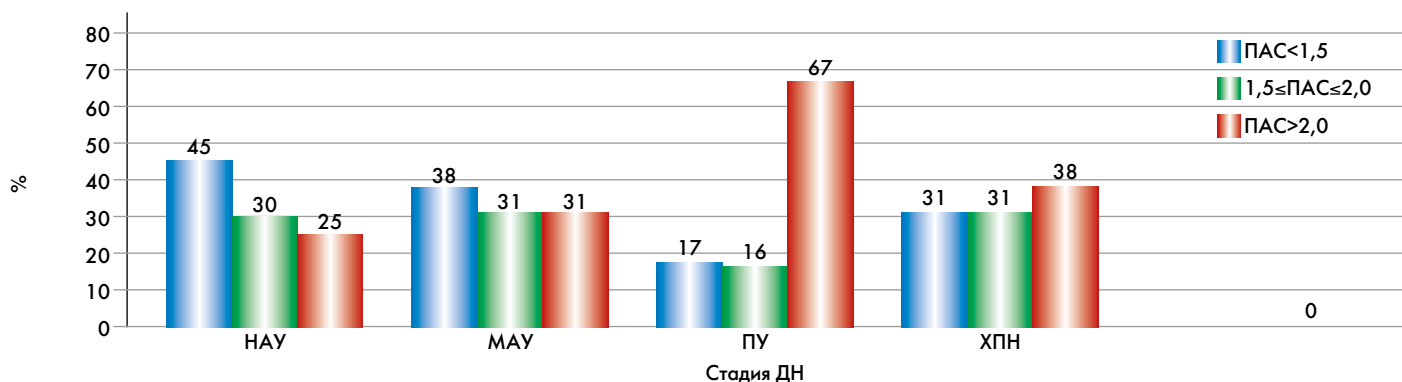


Рис. 1. Постокклюзионный прирост амплитуды сигнала у пациентов с СД1

## Обсуждение

В большинстве проведенных ранее исследований [8–10] оценка эндотелиальной функции проводилась у пациентов с СД 2 типа (СД2), пожилого возраста, имеющих различную сопутствующую патологию. В этих работах при оценке ЭЗВД в пробе с реактивной гиперемией отмечалось снижение ПАС по мере развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД. Нами была поставлена задача – изучить состояние эндотелия у пациентов с СД1, молодого возраста, без сопутствующей (не относящейся к СД) сосудистой патологии и дополнительных факторов риска ССЗ. Снижение амплитуды сигнала является общеизвестным признаком эндотелиальной дисфункции: недостаточной выработки оксида азота эндотелиальными клетками вследствие их повреждения. Подтверждение этому факту мы нашли и в нашей работе. Однако наряду со снижением ПАС у многих пациентов с наличием микрососудистых осложнений мы наблюдали его парадоксальное увеличение (больше чем в 2 раза). И, чем более выраженными были осложнения, тем больше увеличение ПАС преобладало над снижением. Наиболее высокие показатели отмечались нами у пациентов с наиболее выраженными нарушениями функции почек, что могло свидетельствовать о повышенном содержании NO в крови у данной категории больных.

Выработка эндотелиального NO происходит в результате действия эндотелиальной NO синтазы (eNOS) и напрямую зависит от сохранности эндотелия. Снижение продукции NO говорит о повреждении эндотелиального слоя, что приводит к развитию и прогрессированию ангиопатий. Однако большой интерес представляет тот факт, что в ответ на действие многих патогенных стимулов, провоспалительных факторов, напротив, обнаруживается избыточная секреция NO, связанная с действием индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS). Это стимулирует выделение оксида азота на протяжении многих часов и дней в больших количествах, повышая уровень NO в несколько раз [11]. Гиперпродукция NO, в свою очередь, обладает цитотоксическим и цитостатическим действием, приводит к чрезмерной вазодилатации и повреждению тканей. Повышение экспрессии iNOS обнаруживается и при атеросклеротическом поражении сосудов, что было показано в работе L.D.K. Vuttery и соавт. [12].

При развитии диабетических микроангиопатий эндотелиоциты в результате развивающейся их дисфункции практически не вырабатывают NO, и регуляцию сосудистого тонуса начинают выполнять тромбоциты и мононуклеары, вырабатывая NO. Синтез NO тромбоцитами усиливается при их агрегации.

Не исключено, что одним из механизмов развития и прогрессирования диабетической ангиопатии является повышение функциональной активности клеток крови.

Многие проведенные ранее исследования подтверждают усиление генерации NO у больных СД1, имеющих микрососудистые осложнения, по сравнению со здоровыми людьми и пациентами без микроангиопатий [13].

Есть основания полагать, что при СД и наличии гипергликемии, дислипидемии, действии окислительного стресса и нарушений цитокинового статуса система регуляции выработки NO претерпевает сложные изменения. На начальных этапах повреждения сосудистого русла имеет место развитие эндотелиальной дисфункции с последующим снижением выработки эндотелиального NO. Экспрессия iNOS в данных условиях является компенсаторным механизмом восполнения пула NO. В таких условиях повышенный уровень NO у больных с ангиопатиями может противостоять действию таких патогенных факторов, как тромбоксан и эндотелин-1, продукция которых у больных с диабетическими ангиопатиями значительно возрастает [14]. Однако при их длительном воздействии гиперпродукция NO начинает оказывать повреждающее воздействие на ткани, приводит к преобладанию вазоконстрикции и прогрессированию диабетических ангиопатий [2].

Таким образом, у молодого контингента больных СД1, имеющих высокий риск прогрессирования ангиопатий, при проведении пробы с реактивной гиперемией, возможно резкое увеличение ПАС в условиях повышенного базального уровня NO в крови. У пациентов старшей возрастной категории такой эффект может нивелироваться за счет наличия атеросклеротических изменений сосудов.

## Выводы

1. Увеличение показателя SI по мере прогрессирования ДН может являться ранним маркером поражений крупных сосудов (аорты) даже при отсутствии признаков артериальной гипертонии.
2. Снижение ПАС в группе пациентов, не имеющих признаков поражения почек, свидетельствует о наличии дисфункции эндотелия еще на доклиническом этапе ДН.
3. Парадоксально высокий ПАС может свидетельствовать о наличии чрезмерно высокого базального уровня оксида азота, что является маркером воспаления, фактором высокого риска прогрессирования ангиопатий и фиброза.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией.*

## Литература

1. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: фатальное или предотвратимое осложнение? // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 5–10.
2. Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете // Сахарный диабет. – 2002. – № 4. – С. 8–16.

3. Verma S., Buchanan M. R., Anderson T. J. Endothelial Function Testing as a Biomarker of Vascular Disease // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 2054–2059.
4. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial Dysfunction: A Marker of Atherosclerotic Risk // *Arterioscler Thromb Vascular Bio*. – 2003. – Vol. 23. – P. 168–175.
5. Widlansky M. E., Gokce N., Keaney J.F.Jr, Vita J.A. The clinical implications of endothelial dysfunction // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 42. – P. 1149–1160.
6. Шестакова М.В., Дирочка Ю.А., Шамхалова М.Ш., Чугунова Л.А., Дедов И.И. Факторы риска быстрого развития почечной недостаточности у больных с диабетической нефропатией // *Сахарный диабет*. – 1999. – № 3. – С. 35–40.
7. Парфенов А.С. Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний // *Проблемы и поиски*. – 2008. – № 6. – С. 74–82.
8. Северина А.С., Галицина Н.А., Парфенова Е.В., Пахомова Е.А., Цоколева З.И., Велиткевич Е.А., Ратнер Е.И., Шестакова М.В. Роль дисфункции эндотелия в развитии диабетических макроангиопатий / *Пособие для врачей*. – 2007. – С. 10–14.
9. Руденко Е.В. Функциональные особенности микроциркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей артериальной гипертензией // *Сахарный диабет*. – 2008. – № 1. – С. 28–32.
10. Воробьев С.В., Мишина Е.В. Сосудодвигательная функция эндотелия при сахарном диабете и артериальной гипертензии // *Бюллетень СО РАМН*. – 2005. – № 3 (117). – С. 126–130.
11. Гундорова Р.А., Чеснокова Н.Б., Кваша О.И., Косакян С.М., Горбачева О.А. Биорегуляторные функции оксида азота и новые перспективы в лечении травм глаза. – 2007. – № 5. – С. 14–17.
12. Buttery L.D.K., Springall D.R., Evans T.J., Parums D.V., Standfield N., Polac J.M. Inducible nitric oxide synthase is present in atherosclerotic vessels and relates to the severity of the lesion // *Endothelium.(Suppl.)*. – 1995. – Vol. – P. 3–37.
13. Исакова Н.В., Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В. Функциональная активность тромбоцитов и моноцитов у больных сахарным диабетом 1 типа с неосложненным течением // *Забайкальский медицинский вестник*. – 2007. – № 3. – С. 15–19.
14. Van Ypersele de Strihou C. Should anaemia in subtypes of CRF patients be managed differently? // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 1999. – № 2 (14). – P. 37–41.

**Кособян Евгения Павловна**

аспирант Института диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва  
**E-mail: emelash@yandex.ru**

Ярек-Мартынова Ивона Рената  
 Парфёнов Александр Сергеевич  
 Болотская Любовь Леонидовна

к.м.н., в.н.с., ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва  
 д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник, Гематологический научный центр РАМН, Москва  
 к.м.н., с.н.с. отделения эпидемиологии и Государственного регистра сахарного диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Шестакова Марина Владимировна

д.м.н., проф., директор Института диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва