

3. Достоверно чаще, чем в контрольной группе, выявлены диагностически значимые титры антител к вирусам Коксаки (серологическая группа В).

4. Установлена тесная ассоциация высоких титров антител к вирусам Коксаки В и носительства достоверно чаще встречающихся специфичностей системы HLA.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Г. А., Зотин В. В. // Острые вирусные инфекции у детей. — Л., 1981. — С. 119—123.
2. Венедиктова Н. Я., Сергеев А. Г. и др. Использование РНГА в диагностике энтеровирусных инфекций: Метод. рекомендации / Закирова С. Ф. — Свердловск, 1986.
3. Северина Т. И., Колпакова В. Е., Венедиктова Н. Я. и др. // Пробл. эндокринол. — 1993. — № 5. — С. 14—16.
4. Banatvala J. E., Scherthaner G., Schober E. et al. // Lancet. — 1985. — Vol. 1, N 8483. — P. 1409—1412.

5. Botazzo G. F., Bosi E., Bonifacio E. et al. // Brit. med. Bull. — 1989. — Vol. 45, N 1. — P. 37—57.
6. Colman P. G., Elsenbarth G. S. // The Diabetes Annual / Eds K. Alberti, L. Krall. — New York. — P. 17—45.
7. Flier J. S., Underhill L. H., Eisenbarth G. S. et al. // N. Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 314, N 12. — P. 1360—1368.
8. Harrison L. C., Campbell I. L., Allison J., Miller J. F. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38, N 7. — P. 815—818.
9. Kawara A., Hirose Y., Hasegawa S. et al. // J. Jap. Diabet. Soc. — 1984. — Vol. 27, N 5. — P. 637—637.
10. Platz P., Jacobsen B. K., Svegaard A. et al. // Diabetologia. — 1982. — Vol. 23, N 1. — P. 16—18.
11. Sakurami T., Nabeja N., Nagaoka K. et al. // Ibid. — 1982. — Vol. 22, N 5. — P. 333—337.
12. Scherthaner G., Mayr W. R. // Exp. clin. Endocrinol. — 1984. — Vol. 83, N 2. — P. 184—191.
13. Terasaki P. P., Mc Clelland J. // Nature. — 1964. — Vol. 204, N 4960. — P. 998—1000.
14. West R., Colle E., Belmonte M. M. et al. // Diabetologia. — 1981. — Vol. 30, N 7. — P. 584—589.

Поступила 11.11.97

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.379-008.64-07:616.153.915-39+616.151.5

А. А. Нелаева, А. Ш. Бышевский, И. А. Трошина, Т. Д. Журавлева

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И ГЕМОСТАЗ У БОЛЬНЫХ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии (зав. — проф. И. В. Медведева) Государственной медицинской академии, Тюмень

У 358 пациентов (186 мужчин и 172 женщины) в возрасте 29.1 ± 1.3 года с инсулинзависимым сахарным диабетом изучали структурно-функциональное состояние тромбоцитарных мембран. Контрольную группу составили 53 здоровых человека такого же возраста. В клеточных мембранах тромбоцитов исследовали фосфолипидные фракции, уровень холестерина, используя метод тонкослойной хроматографии. Исследовали уровень первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов, супероксиддисмутазы, катализы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, а также активность ферментов трансмембранных транспорта Na^+ , K^+ , Mg^{2+} и Ca^{2+} -АТФазы. АДФ-индукционную агрегацию тромбоцитов определяли фотометрическим методом. Установлено, что у больных инсулинзависимым сахарным диабетом имеют место структурно-функциональная дестабилизация тромбоцитарной мембрани, активация процессов перекисного окисления липидов и снижение антирадикальной защиты в зависимости от клинических особенностей инсулинзависимого сахарного диабета, длительности заболевания и компенсации. Дисбаланс в системе проантиоксиданты — антиоксиданты в сторону интенсификации перекисного окисления липидов в тромбоцитах больных ИЗСД приводит к изменению агрегационной способности тромбоцитов, что играет важную роль в формировании ДВС-синдрома, последнее определяет появление и прогрессирование ангиопатий.

В последние годы получены данные, свидетельствующие о возможной роли мембранных нарушений в патогенезе инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) [1, 2, 7, 19, 20]. Вместе с тем системных исследований, посвященных установлению связи между интенсивностью перекисного окисления липидов (ПОЛ) и клиническими проявлениями заболевания, не проводили, хотя имеются сведения о состоянии мембран при ИЗСД,

Structure and function of platelet membranes was studied in 358 patients (186 males and 172 females) aged $29.1 \pm 0.1.3$ years with insulin-dependent diabetes. Control group consisted of 53 age-matched normal subjects. Phospholipid fractions and cholesterol level of platelet membranes were studied by thin-layer chromatography. Primary and secondary LPO products, superoxide dismutase, catalase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, and activities of Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , and Ca^{2+} transmembrane transport ATPase were measured. ATP-induced platelet aggregation was assessed by photometry.

Structural and functional destabilization of platelet membrane, activation of lipid peroxidation, and decreased anti-radical protection in patients with insulin-dependent diabetes mellitus depend on clinical features, duration, and compensation of disease. Imbalance of the prooxidant-antioxidant system towards LPO intensification in the platelets modify platelet aggregation, thus leading to development of the DIC syndrome which determines the progress of angiopathies.

позволившие допустить роль гипероксидации в утяжелении ИЗСД [1, 10, 14, 19].

Известно, что ИЗСД часто сопровождается нарушениями гемостаза, сопряженными с патологическими изменениями сосудистой стенки [6, 15, 17]. В свою очередь показано, что состояние гемостаза тесно связано с уровнем ПОЛ [4, 11, 12], что изменение одного из этих процессов сопровождается изменением второго [5, 13, 16], что возможно взаимоусиление этих процессов [4]. Уста-

новлено, что в динамике развития экспериментального сахарного диабета (СД) можно наблюдать появление пула гиперактивных тромбоцитов, которые вносят существенный вклад в повышение наклонности к тромбообразованию при этом заболевании [18].

То обстоятельство, что при ИЗСД активируются свободнорадикальные процессы, а также наличие связи между интенсивностью ПОЛ и уровнем тромбинообразования, роль тромбоцитов как клеток, через которые в значительной степени реализуется взаимосвязь тромбиногенез — гипероксидазия, роль тромбоцитов в осуществлении первичного и коагуляционного гемостаза, их значение в поддержании целостности сосудистой стенки и в непрерывном свертывании крови, наличие тромбогеморрагических осложнений и развитие микроангиопатий при ИЗСД обусловливают необходимость детального исследования состояний тромбоцитарной мембраны при этом заболевании.

Целью работы явилось изучение у больных ИЗСД клинического значения структурно-функционального состояния липидной фазы мембран тромбоцитов, процессов ПОЛ и агрегационной активности тромбоцитов наряду с показателями, характеризующими коагуляционный гемостаз.

Материалы и методы

Обследовано 358 больных ИЗСД (186 мужчин и 172 женщины), из них у 112 диагностировано неосложненное течение СД, у 141 — ИЗСД с микроангиопатиями, а 105 больных ИЗСД находились в состоянии кетоацидоза. Средний возраст пациентов составил $29,1 \pm 1,3$ года. Продолжительность заболевания составляла от 1 года до 20 лет, средняя потребность в инсулине — $45 \pm 0,9$ ЕД в сутки. В качестве группы сравнения обследовано 53 здоровых человека идентичного возраста без отягощенного семейного анамнеза по СД.

Определение содержания основных фракций фосфолипидов (ФЛ) — лизофосфатидилхолинов (ЛФХ), фосфатидилсеринов (ФС), сфингомиелинов (СМ), фосфатидилхолинов (ФХ), фосфатидилэтаноламинов (ФЭА) и холестерина (ХС) клеточных мембран проводили методом тонкослойной хроматографии. В мембранах тромбоцитов определяли содержание диеновых конъюгатов (ДК), шиффовых оснований (ШО). Об активности антирадикальной защиты судили по содержанию супероксидисмутазы (СОД), каталазы и активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ). В мембранах тромбоцитов исследовали активность ферментов трансмембранных переноса ионов Na^{+} , K^{+} , Mg^{2+} и Ca^{2+} -АТФаз. Фотометрическим методом определяли АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов с определением максимальной агрегации, начальной скорости агрегации, времени достижения $1/2$ максимальной агрегации ($T_{1/2}$), времени агрегации с помощью агрегометра "Биомак".

Полученные результаты подвергли математической обработке методом вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ по статистической обработке информации (SPSS), а также пакета анализа Microsoft Excel на ЭВМ IBM PC (486 DX4).

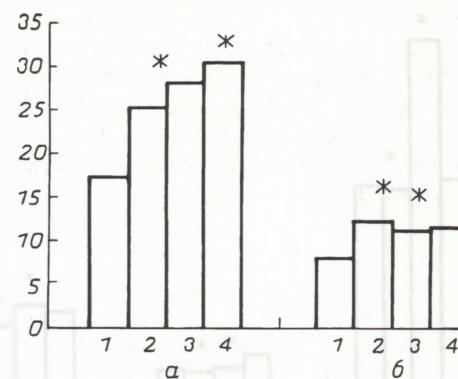


Рис. 1. Содержание продуктов ПОЛ в мембранах тромбоцитов у больных ИЗСД
а — содержание ДК (в ммоль/мл); б — содержание ШО (в усл. ед.). Здесь и на рис. 2, 3: 1 — здоровые; 2 — ИЗСД без осложнений; 3 — ИЗСД с микроангиопатиями; 4 — ИЗСД с кетоацидозом. * — $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований у больных ИЗСД в зависимости от особенностей клинических проявлений обнаружены значительные изменения липидной фазы мембран тромбоцитов. Необходимо отметить, что уже у больных с неосложненным ИЗСД в мембранах тромбоцитов накапливаются ДК, содержание их повышается при появлении сосудистых осложнений, а максимальных величин показатели ДК достигают у больных ИЗСД в состоянии кетоацидоза, как это наблюдали и другие исследователи [1]. Повышение содержания ШО в мембранах тромбоцитов у больных с неосложненным ИЗСД расценено нами как компенсаторно-приспособительная реакция, направленная на нейтрализацию процессов гипероксидазии [8], которая утрачивается при прогрессировании ИЗСД и присоединении микроангиопатий (рис. 1).

В наших исследованиях у больных ИЗСД без осложнений (рис. 2) в клеточных мембранах тромбоцитов установлено достоверное повышение активности СОД по сравнению с показателями у здоровых. Повышение активности СОД у больных ИЗСД без сосудистых осложнений, по-видимому, носит защитный характер и отражает адаптационные возможности организма [10]. У больных ИЗСД с наличием микроангиопатий активность СОД достоверно снижается по сравнению с показателями у больных ИЗСД без сосудистых осложнений, кетоацидоз у больных ИЗСД также сопровождается снижением активности СОД, что согласуется с исследованиями Л. А. Литвиненко [9].

В наших исследованиях антирадикальный эффект каталазы также повышен у больных ИЗСД без осложнений, в то же время у больных в состоянии кетоацидоза происходит значительное снижение активности каталазы по сравнению с показателями у больных ИЗСД без осложнений.

Активность Г-6-ФДГ у больных ИЗСД с неосложненным течением снижена в отличие от активности данного фермента у здоровых лиц. При наличии микроангиопатий у больных ИЗСД активность Г-6-ФДГ наименьшая, что может косвенно свидетельствовать о выраженной гипероксидазии у обсуждаемой группы больных. Таким образом, на основании исследе-

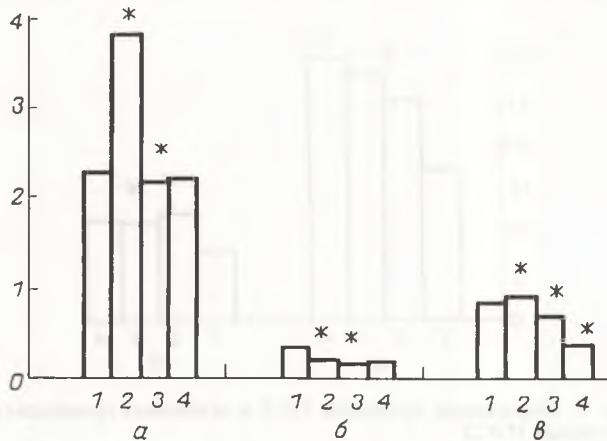


Рис. 2. Показатели активности антиоксидантных ферментов в мембранах тромбоцитов у больных ИЗСД.

α — активность СОД (в усл. ед. торм/мг белка); β — активность Г-6-ФДГ (в млн усл. ед. акт/мг белка); γ — активность каталазы (в мкмоль/мин/мг белка).

дований можно предположить, что с нарастанием длительности и тяжести ИЗСД процессы ПОЛ интенсифицируются в такой степени, при которой компенсаторные возможности системы антиоксидантной защиты оказываются недостаточными.

Нарушение равновесия между про- и антиоксидантными механизмами клеточных мембран является одной из основных причин структурной перестройки липидной фазы мембран у больных ИЗСД (табл. 1). При сравнении нарушений фосфолипидного состава мембран тромбоцитов у больных ИЗСД без осложнений и у больных ИЗСД с микроangiопатиями видно, что повышение содержания ЛФХ и снижение уровня ФХ происходит при обеих клинических группах ИЗСД. Уровень ФС, ФЭА и суммарных ФЛ ниже в мембранах тромбоцитов у больных ИЗСД с микроangiопатиями. Содержание ХС и увеличение коэффициента отношения ХС/ФЛ также более выражено у больных ИЗСД с сосудистыми осложнениями.

В связи с обнаруженными нами изменениями структурно-функционального состояния мембран тромбоцитов у больных ИЗСД изучение агрегационной активности и гемореологических наруше-

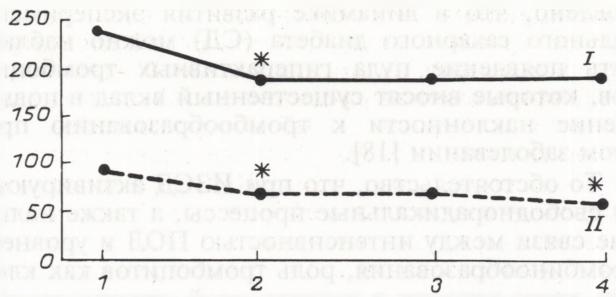


Рис. 3. Количество тромбоцитов (в тыс./мкл) и их агрегационная активность (максимальное светопропускание; в %).

I — количество тромбоцитов; II — агрегационная активность.

ний, а также определение их связи с дестабилизацией липидной фазы мембран тромбоцитов представляет большой интерес.

В настоящей работе установлено, что у больных ИЗСД без осложнений достоверно уменьшено абсолютное количество тромбоцитов крови, одновременно с этим снижена АДФ-индуцированная агрегационная активность данных клеток крови на 27% по сравнению с показателями у здоровых (рис. 3). Механизм агрегации тромбоцитов, вызываемый АДФ, окончательно не выяснен. Это энергетически зависимая реакция, которая осуществляется только активными в метаболическом отношении тромбоцитами [3]. Наряду с изменением агрегационной способности тромбоцитов у больных ИЗСД без осложнений установлено изменение характера агрегаторограммы: достоверно уменьшаются $T_{1/2}$ и начальная скорость агрегации по сравнению с показателями у здоровых, в то же время достижение максимальной агрегации у больных ИЗСД без осложнений практически не отличается от показателей у здоровых. Можно предположить, что у больных с неосложненным ИЗСД преобладает необратимая фаза агрегации, которая обусловлена комплексом влияния нескольких агрегирующих агентов (АДФ, тромбина, коллагена и т. д.); нельзя исключить влияние повреждения сосудистой стенки, при которой агрегация практически всегда протекает как необратимый процесс и способствует внутрисосудистому тромбообразованию. При этом установлено, что при компенсации СД наблюдается тенденция к нормализации показателей начальной скорости агрегации и $T_{1/2}$.

Механизм связи между гемокоагуляцией и ПОЛ можно представить следующим образом: продукты ПОЛ, накапливающиеся при состоянии напряжения, атакуют ФЛ клеточных мембран, вызывая в экстремальных ситуациях повреждения, пропорциональные степени активации ПОЛ [4]. Структурно-функциональные изменения мембран — причина экспрессии неполного и тканевого тромбопластинов (феномен "флип-флоп"), в результате которого на плазматическую мембрану перемещаются ФЛ, свойственные внутреннему компоненту липидного бислоя. Это повышает коагуляционную активность клеток крови и клеток сосудистого эндотелия [3, 4, 13]. Изменения липидного бислоя мембран при активации ПОЛ, кроме того, ускоряют синтез тромбоксана B_2 и

Таблица 1
Содержание основных фракций ФЛ и ХС в мембранах тромбоцитов у больных ИЗСД (в мкмоль/мл; $M \pm m$)

Показатель	Здоровые	Больные ИЗСД без осложнений	Больные ИЗСД с микроangiопатиями
ЛФХ	0,009 \pm 0,001	0,012 \pm 0,001*	0,016 \pm 0,004**
ФС	0,017 \pm 0,001	0,018 \pm 0,001	0,017 \pm 0,001
СМ	0,034 \pm 0,001	0,032 \pm 0,002	0,030 \pm 0,001
ФХ	0,063 \pm 0,003	0,058 \pm 0,001*	0,053 \pm 0,001**
ФЭА	0,038 \pm 0,003	0,033 \pm 0,002*	0,030 \pm 0,001
ФЛ	0,161 \pm 0,006	0,153 \pm 0,002*	0,146 \pm 0,001**
ХС	0,247 \pm 0,015	0,297 \pm 0,06*	0,38 \pm 0,012**
ХС/ФЛ	1,53 \pm 0,03	1,90 \pm 0,01*	2,60 \pm 0,17**

Примечание. Здесь и в табл. 2: звездочки — достоверность различий: одна — между показателями здоровых и больных ИЗСД без осложнений, две — между показателями больных ИЗСД без осложнений и больных ИЗСД с микроangiопатиями.

Показатели гемокоагуляции у больных ИЗСД

Показатель	Здоровые	Больные ИЗСД без осложнений	Больные ИЗСД с микроангиопатиями
ПТИ, %	89,4 ± 0,3	91,1 ± 0,2*	94,3 ± 0,7
АВР, с	68,1 ± 0,3	122,2 ± 3,2*	103,5 ± 1,2**
АЧТВ, с	43,2 ± 0,8	61,2 ± 1,2*	82,4 ± 0,9**
АА, %	100	149 ± 0,9*	142 ± 1,8
ФГ, г/л	3,8 ± 0,2	3,1 ± 0,7	4,12 ± 0,9**
Ф XIII	67,1 ± 1,2	66,3 ± 0,9	64,1 ± 0,8
ЭТ, % (частота обнаружения)	0	16,1 ± 0,8*	23,2 ± 0,6**
Фибриноген В, %	0	32,5 ± 0,3*	42,5 ± 0,4*

больных ИЗСД, одновременно с этим увеличивается количество метаболически активных тромбоцитов, которые способны ответить на индукцию АДФ.

Результаты коагуляционных нарушений у больных ИЗСД (см. табл. 2) свидетельствуют о достоверном удлинении активированного времени свертывания по сравнению с показателями у больных ИЗСД с неосложненным течением, при этом частота паракоагуляционных проб у больных ИЗСД с микроангиопатиями увеличивается на 6,1% по сравнению с показателями у больных ИЗСД без микроангиопатий, это свидетельствует о более выраженному ДВС-синдроме у больных ИЗСД с микроангиопатиями на стадии гиперкоагуляции потребления.

Чрезвычайно актуально изучение тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза у больных ИЗСД в состоянии кетоацидоза. Установлено, что у больных ИЗСД в состоянии кетоацидоза АДФ-индуцированная агрегация имеет наименьшую величину по сравнению с показателями у больных ИЗСД с неосложненным течением и наличием микроангиопатий (см. рис. 3). Это, вероятно, обусловлено глубокими метаболическими нарушениями тромбоцитов у обсуждаемой группы больных. В то же время изменяется характер агрегограммы — достоверно значимо укорачивается время максимальной агрегации по сравнению с показателями у больных ИЗСД с микроангиопатиями и с неосложненным течением ($p < 0,001$). Принимая во внимание результаты исследования, можно предположить, что выраженные изменения тромбоцитарного гемостаза у больных ИЗСД в состоянии кетоацидоза во многом обусловлены нарушением фосфолипидного состава клеточных мембран тромбоцитов. Это подтверждается наличием корреляционной связи между уровнем ХС в мембранах тромбоцитов у обсуждаемой группы больных и АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов ($r = -0,58$; $p < 0,05$), отношением ХС/ФЛ и АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов ($r = -0,49$; $p < 0,04$). Результаты исследования гемокоагуляционного гемостаза у больных ИЗСД в состоянии кетоацидоза свидетельствуют о наиболее выраженных изменениях в системе гемостаза у обсуждаемой группы больных: показатели активированного времени рекальцификации и частично активированного времени рекальцификации достигают максимальных величин по

простациклина. Их соотношение сдвигается в пользу тромбоксанов, что может обуславливать гиперкоагуляцию. При длительной активации ПОЛ происходят выраженные метаболические изменения на уровне мембран тромбоцитов, что энергетически истощает данные клетки крови; с другой стороны, активация ПОЛ, изменение фосфолипидного состава мембран тромбоцитов, повышение агрегационного потенциала данных клеток крови способствуют повышению активности внутрисосудистого свертывания крови [16], и оба фактора, оказывая влияние на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, вызывают ее угнетение.

Данное предположение подтверждается проведенным корреляционным анализом между активностью ПОЛ, фосфолипидным составом мембран тромбоцитов, уровнем антиоксидантных ферментов и агрегационной способностью данных клеток крови. Установлена достоверная корреляционная связь между уровнем ДК и АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов ($r = -0,7$; $p < 0,001$), между ШО и АДФ-индуцированной агрегацией ($r = -0,5$; $p < 0,05$), между ШО и $T_{1/2}$ ($r = -0,7$; $p > 0,05$). Анализируя полученные корреляционные связи, можно предположить, что активация ПОЛ способствует изменению функциональных способностей тромбоцитов, что выражается в снижении ответа данных клеток крови на индукцию АДФ. Из полученных взаимосвязей структурно-функционального состояния мембран тромбоцитов с показателями агрегационной активности тромбоцитов наибольший интерес представляет положительная взаимосвязь уровня ЛФХ в мембранах тромбоцитов с уровнем АДФ-индуцированной агрегации ($r = 0,85$; $p < 0,05$), так как накопление ЛФХ в клеточных мембранах тромбоцитов неразрывно связано с гемолизирующим влиянием на клеточные мембранны и выходом в кровеносное русло АДФ — химического индуктора агрегации тромбоцитов.

Исследование гемокоагуляционных изменений у больных ИЗСД (табл. 2) свидетельствует о наличии у данных пациентов непрерывного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови в стадии гипокоагулемии потребления при одновременной активации противосвертывающих механизмов (рост общей антитромбиновой активности), появлении положительных паракоагуляционных проб.

Исследование тромбоцитарного звена гемостаза у больных ИЗСД с микроангиопатиями свидетельствует об односторонности изменений, как и у больных ИЗСД с неосложненным течением.

Нами установлено также, что агрегационная активность тромбоцитов у больных ИЗСД с микроангиопатиями зависит от компенсации СД. На фоне компенсации СД происходит повышение способности тромбоцитов к АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов до 78% по сравнению с 62% у больных ИЗСД с микроангиопатиями на фоне декомпенсированного углеводного обмена. Возможно, это обусловлено тем, что компенсация СД сопровождается уменьшением интенсивности ДВС-синдрома у

сравнению с показателями у больных ИЗСД без осложнений и с микроangiопатиями (см. табл. 2). В то же время у больных ИЗСД в состоянии кетоацидоза достоверно повышается анти тромбиновая активность, сохраняется тенденция к снижению уровня фибриногена и повышению содержания продуктов деградации фибринов в 3 раза больше, чем у больных ИЗСД без осложнений и с микроangiопатиями. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у обсуждаемой группы больных выраженного ДВС-синдрома, протекающего одновременно с активацией ПОЛ и неразрывно связанного с ним.

Таким образом, исследование мембран тромбоцитов у больных ИЗСД свидетельствует о нарушении структурно-функционального состояния мембран этих клеток крови, активации ПОЛ, нарушении тромбоцитарно-коагуляционного звена гемостаза и неразрывной связи реологических нарушений с активацией ПОЛ, зависимости данных проявлений от клинических вариантов ИЗСД, длительности заболевания и компенсации углеводного обмена.

Выводы

1. У больных ИЗСД имеет место структурно-функциональная дестабилизация липидной фазы клеточных мембран тромбоцитов. Данные изменения усугубляются по мере прогрессирования ИЗСД.

2. Одним из механизмов, приводящих к дестабилизации клеточных мембран тромбоцитов у больных ИЗСД, являются избыточная активность ПОЛ, а также снижение антиоксидантной защиты клеточных мембран в виде изменения активности антиоксидантных ферментов.

3. Мембранопатологические процессы в тромбоцитах у больных ИЗСД зависят от клинических особенностей ИЗСД, длительности заболевания и компенсации СД.

4. Дисбаланс в системе прооксиданты — антиоксиданты в сторону интенсификации ПОЛ в тромбоцитах больных ИЗСД приводит к измене-

нию агрегационной способности тромбоцитов, что играет важную роль в формировании ДВС-синдрома, последнее предопределяет появление и прогрессирование ангиопатий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Сахарный диабет. — М., 1994.
2. Балашова Т. С., Гогега Е. Н., Рудько И. А. и др. // Тер. арх. — 1993. — № 10. — С. 23—25.
3. Балуда В. П., Балуда М. В., Деянов И. М., Тлешуков И. К. Физиология системы гемостаза. — М., 1995.
4. Бышевский А. Ш. // Мед.-биол. вестн. им. Я. Д. Витебского. — 1996. — Т. 2, № 6. — С. 20—21.
5. Галлян С. Л. Предупреждение и ограничение витамины-антиоксидантами нарушений гемостаза, вызываемых тромбинемией: Дис. ... д-ра мед. наук. — Челябинск, 1993.
6. Голубятникова Г. А., Валид Б., Старосельцева Л. К. и др. // Тер. арх. — 1987. — № 7. — С. 109—111.
7. Ефимов А. С. // Всесоюзный съезд эндокринологов, 3-й: Материалы. — Ташкент, 1989. — С. 4—5.
8. Нефропатии (Аспекты мембранологии) / Жмурев В. А., Крылов В. И., Кашуба Э. А., Чимаров В. А. — Тюмень, 1993.
9. Литвиненко Л. А. // Пробл. эндокринол. — 1991. — № 3. — С. 6—8.
10. Лайфер А. И., Солун М. Н. // Там же. — 1993. — № 8. — С. 61—67.
11. Мамаева Г. Г., Будаева И. Н., Анохин Е. Э. и др. // Актуальные проблемы эндокринологии. — М., 1996. — С. 71.
12. Марков Д. С., Мадянов И. В., Маркова Т. Н. // Там же. — С. 15.
13. Мищенко В. П. // Актуальные проблемы гемостазиологии. — М., 1981. — С. 153—157.
14. Науменко В. Г. Жирокислотный спектр и показатели перекисного окисления липидов в эритроцитах больных сахарным диабетом с диабетическими ангиопатиями: Дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1986.
15. Писарская И. В. // Пробл. эндокринол. — 1987. — № 3. — С. 37—40.
16. Соловьев В. Г. К механизму защитного действия витаминов А, Е, С и Р при тромбинемии: Дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 1991.
17. Спесивцева В. Г., Голубятникова Г. А., Мамаева Г. Г. Нарушение микроциркуляции у больных сахарным диабетом и пути ее коррекции. — Ташкент, 1982. — С. 41—48.
18. Степанян М. Л., Шестакова С. А. // Российский конгресс по патофизиологии. — СПб., 1996. — С. 97.
19. Caimi G., Lo P. R., Montana M. et al. // Diabet. Care. — 1995. — Vol. 18, N 1. — P. 60—63.
20. Zentay Z., Reddi A., Raghuwanshi M. et al. // Hypertension. — 1992. — Vol. 20. — N 4. — P. 549—554.

Поступила 18.07.97