

Оригинальные статьи

КАМЕНСКАЯ О. В., КЛИНКОВА А. С.,
ЛОГИНОВА И. Ю., ЛЕВИЧЕВА Е. Н.,
ЧЕРНЯВСКИЙ А. М.

Функциональное состояние микроциркуляторного кровотока периферических тканей у пациентов с системным атеросклерозом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина
e-mail: klinkova2010@ngs.ru

Реферат

Исследовался периферический микроциркуляторный кровоток (МЦК) у больных системным атеросклерозом — 60 человек и у пациентов с системным атеросклерозом в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа — 60 человек. Целью исследования явилась оценка функционального состояния периферического МЦК у пациентов с системным атеросклерозом в сочетании с СД 2 типа. Полученные результаты подтверждают отрицательное влияние СД 2 типа на микроциркуляторное русло пациентов с системным атеросклерозом. Сочетание атеросклеротического процесса с СД 2 типа сопровождается более выраженным нарушением функционального состояния МЦК за счет снижения резерва вазодилатации микрососудов и нарушения коллатерального кровообращения периферических тканей.

Ключевые слова: микроциркуляторный кровоток, системный атеросклероз, сахарный диабет.

Kamenskaya O. V., Klinkova A. S., Loginova I. Yu.,
Levicheva E. N., Cherniavsky A. M.

The functional state of the microcirculatory blood flow of peripheral tissues in patients with systemic atherosclerosis in combination with diabetes mellitus

Academician E. N. Meshalkin Novosibirsk State Research Institute of Circulation Pathology
e-mail: klinkova2010@ngs.ru

Abstract

We investigated the peripheral microcirculatory blood flow (MBF) in patients with systemic atherosclerosis — 60 people and in patients with systemic atherosclerosis in combination with diabetes mellitus (DM) — 60 people. The aim of this study was to evaluate the functional state of peripheral MBF in patients with systemic atherosclerosis in combination with DM. The results confirm the negative impact of DM in the microcirculatory bed of patients with systemic atherosclerosis. The combination of the atherosclerotic process in DM is accompanied by more severe violation of the functional state of the MBF by reducing microvascular vasodilation reserve and collateral circulation disorders of the peripheral tissues.

Keywords: microcirculatory blood flow, systemic atherosclerosis, diabetes mellitus.

Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Его распространенность удваивается каждые 10–15 лет. В России 8 млн человек, или 5 % всего населения, страдают СД, среди них 90 % — СД 2 типа [4, 5].

Метаболические и гемодинамические нарушения, происходящие при СД 2 типа, ускоряют развитие атеросклероза, который служит морфологической основой для цереброваскулярных заболеваний, ише-

мической болезни сердца [1, 16]. Развитие СД 2 типа приводит к сосудистым осложнениям, к которым относятся микроангиопатия — поражение капилляров, артериол и венул, макроангиопатия — поражение сосудов крупного и среднего калибра [17, 20, 21]. При этом доказано, что СД 2 типа в сочетании с атеросклерозом усугубляет развитие трофических нарушений периферических тканей [19], поэтому особое внимание уделяется определению выражен-

ности нарушений в системе периферического микроциркуляторного кровотока при сочетании данных нозологий [8].

Цель исследования

Оценка функционального состояния периферического микроциркуляторного кровотока у пациентов с системным атеросклерозом в сочетании с СД 2 типа.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 120 пациентов, из них 93 (77 %) мужчины и 27 (23 %) женщин с системным атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения II–III функционального класса по Канадской классификации, в возрасте от 43 до 82 лет. У всех пациентов по данным коронарографии были установлены двух- или трехсосудистые поражения коронарных артерий. По данным мультиспиральной компьютерной ангиографии ветвей аорты и артерий нижних конечностей установлено системное поражение сосудистого русла различной степени выраженности. Все пациенты поступили в ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России на плановое оперативное лечение в объеме коронарного шунтирования пораженных артерий. До оперативного лечения всем больным была проведена лазердоплеровская флоуметрия (ЛДФ) верхних конечностей, целью которой было определение возможности забора лучевой артерии для коронарного шунтирования.

До хирургического лечения пациентам проводили общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением липидного спектра, кислотно-основного состояния и газового состава венозной крови. На основе данных эхокардиографии рассчитывали фракцию выброса, относительную толщину стенки и массу миокарда левого желудочка, сердечный индекс, индекс доставки кислорода периферическим тканям и общее периферическое сосудистое сопротивление.

Регистрация периферического микроциркуляторного кровотока (МЦК) верхних конечностей производилась до операции с помощью метода ЛДФ в мл/мин на 100 г ткани с использованием датчика поверхностного типа. Исследование проводилось при температуре окружающей среды 24 °С и физи-

ческом покое пациентов с предварительным отдыхом в течение 15 мин. Оценка функционального состояния периферического МЦК в покое проводилась на ладонной поверхности дистальной фаланги большого пальца правой и левой кистей. Использовалась разработанная в нашем институте количественная методика оценки адекватности коллатерального кровообращения в кисти с помощью ЛДФ (патент 2209585 от 10 августа 2003 г.). Перед началом теста регистрировали фоновый МЦК, затем выполняли одновременную окклюзию лучевой и локтевой артерий в области запястья в течение одной минуты с последующей регистрацией «биологического ноля», после чего открывали кровоток на локтевой артерии при окклюзированной лучевой. Через две минуты снимали окклюзию с лучевой артерии и контролировали восстановление МЦК в течение двух минут. В качестве критерия адекватного коллатерального кровотока был принят уровень МЦК на второй минуте окклюзии лучевой артерии, который должен составлять не менее 70 % от уровня фонового кровотока. В исследование не включались пациенты с гемодинамически значимым поражением сосудов верхних конечностей.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программного пакета Statistica 6.0. Полученные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SE$). Для определения различий между группами использовали критерий Манна–Уитни и критерий χ^2 . Достоверными принимали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Больные были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 60 пациентов с системным атеросклерозом без СД 2 типа, вторую группу составили 60 пациентов с системным атеросклерозом в сочетании с СД 2 типа. Средний возраст больных в 1-й группе составил $63 \pm 0,5$ года, во 2-й группе — $63 \pm 0,9$ года.

Уровень глюкозы натощак у пациентов 1-й группы (без СД 2 типа) составил $5,3 \pm 0,03$ ммоль/л, во 2-й группе — $7,0 \pm 0,31$ ммоль/л ($p < 0,05$). У больных 2-й группы отмечены более выраженные метаболические нарушения, что подтверждается индексом массы тела и состоянием липидного спектра (табл. 1).

Анализ липидного спектра крови показал наличие дислипидемии у пациентов обеих групп, но

Индекс массы тела и липидный спектр крови пациентов исследуемых групп

Таблица 1

Группа	Индекс массы тела, кг/м ²	Общий холестерин, ммоль/л	Липопротены высокой плотности, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Липопротеиды очень низкой плотности, ммоль/л	Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л
1	$29 \pm 0,3$	$5,6 \pm 0,08$	$1,0 \pm 0,02$	$1,9 \pm 0,07$	$0,9 \pm 0,03$	$3,5 \pm 0,12$
2	$32 \pm 0,7^*$	$5,1 \pm 0,12^*$	$1,1 \pm 0,04$	$2,4 \pm 0,26^*$	$1,0 \pm 0,08^*$	$3,2 \pm 0,25$

Здесь и далее: * — статистически значимые различия с 1-й группой ($p < 0,05$).

Гемодинамическое обеспечение большого круга кровообращения
пациентов исследуемых групп

Таблица 2

Группа	Фракция выброса левого желудочка, %	Сердечный индекс, л/мин/м ²	Индекс доставки кислорода тканям, усл. ед.
1	63±0,6	2,4±0,05	44200±1082,3
2	62±0,5	2,3±0,08	40201±1592,2 *

Газовый и метаболический состав венозной крови
у пациентов исследуемых групп

Таблица 3

Группа	Глюкоза, моль/л	Лактат, моль/л	pO ₂ , мм рт. ст.	pCO ₂ , мм рт. ст.	pH
1	5,3±0,03	1,0±0,06	37±1,2	43±0,7	7,37±0,011
2	7,0±0,31 *	1,3±0,05*	36±1,6	46±1,4*	7,37±0,007

более значимые изменения содержания атерогенных липопротеидов отмечены при сочетании атеросклероза и СД 2 типа. Таким образом, присоединение СД 2 типа усугубляет течение атеросклеротического процесса.

Более выраженные нарушения у пациентов 2-й группы проявляются и в структурно-функциональных параметрах левого желудочка. При системном атеросклерозе в сочетании с СД 2 типа более выражена гипертрофия миокарда левого желудочка. Относительная толщина стенки миокарда левого желудочка в 1-й группе составила 0,5±0,01 усл. ед., во 2-й группе — 0,6±0,01 усл. ед. (p<0,05) (при норме до 0,4 усл. ед.). Гипертрофия миокарда является компенсаторным механизмом, позволяющим поддерживать его сократительную способность и, соответственно, сердечный выброс на уровне нормальных значений (табл. 2).

Нами было отмечено, что при отсутствии различий в гемодинамическом обеспечении большого круга кровообращения между анализируемыми группами существуют отличия в эффективности доставки кислорода периферическим тканям. Эффективность доставки кислорода периферическим тканям регулируется несколькими механизмами, основные из которых — системная гемодинамика, которая в анализируемых группах не отличается, газотранспортная функция крови и функциональное состояние периферического сосудистого русла. У обследованных пациентов отмечено различное содержание гемоглобина: в 1-й группе — 135±2,0 г/л, во 2-й группе — 142±0,9 г/л (p<0,05). Более выраженные нарушения газотранспортной функции крови у больных 2-й группы приводят к снижению индекса доставки кислорода на 10 % по сравнению с больными 1-й группы.

Более низкая доставка кислорода в условиях гипергликемии и инсулинорезистентности, безусловно, должна приводить к тканевой гипоксии. По нашим данным, у пациентов 2-й группы уровень лактата и

парциальное напряжение CO₂ был достоверно выше по сравнению с больными 1-ой группы (табл. 3). Однако уровень тканевой гипоксии можно считать компенсированным у обследованных пациентов, так как изменения газового состава крови и уровень метаболитов не оказывают влияния на основной параметр гомеостаза — уровень pH.

Повышение парциального напряжения CO₂ в периферической венозной крови служит компенсаторным механизмом, который обеспечивает снижение сосудистого тонуса. В результате вазодилатации повышается объемная скорость кровотока и, соответственно, перфузия тканей.

Анализ данных по состоянию периферического сосудистого русла, характеристикой которого является объемная скорость МЦК, показал, что уровень кровотока верхних конечностей в состоянии покоя (фоновый уровень) не отличался в анализируемых группах и соответствовал вазодилататорному типу кровотока. На правой кисти у больных обеих групп МЦК составил 16,57±1,32 и 16,99±1,91 мл/100 г/мин, на левой кисти — 18,58±1,71 и 16,40±0,94 мл/100 г/мин соответственно (p>0,05). На фоне повышенного содержания лактата отсутствие различий в уровне тканевой перфузии свидетельствует о том, что у больных 2-й группы более развит шунтирующий кровоток на уровне микроциркуляторного русла, что снижает эффективность доставки кислорода и приводит к гипоксии периферических тканей у пациентов с СД 2 типа, а у пациентов 1-й группы более развит коллатеральный кровоток.

Проведение функциональной пробы позволяет оценить состояние резервов микроциркуляторного русла и адекватность коллатерального кровообращения тканей. Применяемая в нашем исследовании проба состоит из следующих этапов: минутная одновременная окклюзия лучевой и локтевой артерий, снятие окклюзии с локтевой артерии на фоне продолжающейся двухминутной окклюзии лучевой артерии, общее восстановление кровотока при полном

снятии окклюзии. После снятия окклюзии в норме в первый момент времени должна наблюдаться гиперемическая реакция, когда кровоток может превышать фоновые значения. Уровень реактивной гиперемии обусловлен способностью сосудов микроциркуляторного русла к дилатации в ответ на ишемические изменения тканевого гомеостаза и позволяет оценить функциональные резервные возможности МЦК.

На рис. 1; 2 показан уровень МЦК в процентном отношении к фоновым значениям на следующих этапах функциональной пробы: первая и вторая минуты восстановления кровотока по локтевой артерии на фоне окклюзии лучевой артерии и общее восстановление кровотока по магистральным артериям верхних конечностей после полного снятия окклюзии.

После окклюзии магистральных артериальных сосудов верхних конечностей на первой минуте восстановления кровотока по локтевой артерии на фоне окклюзии лучевой артерии уровень МЦК в обеих группах в среднем не превышал фоновых значений. В 1-й группе на правой кисти средний уровень МЦК был ниже фона на $0,84 \pm 0,50$ мл/100 г/мин ($p > 0,05$), или на 4 %, на левой кисти средний уровень МЦК был ниже фона на $0,94 \pm 0,45$ мл/100 г/мин ($p > 0,05$), или на 5 %. Во 2-й группе пациентов средняя величина МЦК на правой кисти была на $2,19 \pm 0,51$ мл/100 г/мин, или на 12,6 %, ниже фона ($p > 0,05$), на левой кисти средний уровень МЦК был ниже фона на $3,68 \pm 0,72$ мл/100 г/мин ($p < 0,05$), или на 19,1 %. При этом адекватная гиперемическая реакция после снятия окклюзии с локтевой артерии на фоне окклюзии лучевой артерии (1-я минута) достоверно чаще наблюдалась в 1-й группе (у 25 % пациентов) по сравнению со 2-й группой (у 11 % пациентов). Аналогично у пациентов 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й группы достоверно чаще наблюдалось отсутствие реакции или парадоксальная реакция общего периферического сопротивления сосудистого русла на дилататорную пробу (65 и 35 % пациентов соответственно).

Таким образом, на первой минуте восстановления кровотока по локтевой артерии на фоне окклюзии лучевой артерии во 2-й группе пациентов отмечалась более низкая объемная скорость МЦК верхних конечностей по отношению к исходному фону и меньшая частота встречаемости адекватной сосудистой реакции на функциональные пробы. Это отражает более низкие резервные возможности микроциркуляторного русла у данной категории пациентов.

Для оценки эффективности коллатерального кровообращения периферических тканей нами анализировалось состояние МЦК на 2-й минуте восстановления кровотока по локтевой артерии на фоне окклюзии лучевой артерии. На данном этапе функциональной пробы уровень МЦК менее 70 % от фоновых значений считается критическим, при котором коллатеральное кровообращение не обеспечивает адекватную перфузию тканей, а извлечение лучевой артерии для коронарного шунтирования может привести к ишемизации кисти. У пациентов 1-й группы снижение МЦК ниже критической величины наблюдалось у 18 % больных, во 2-й группе

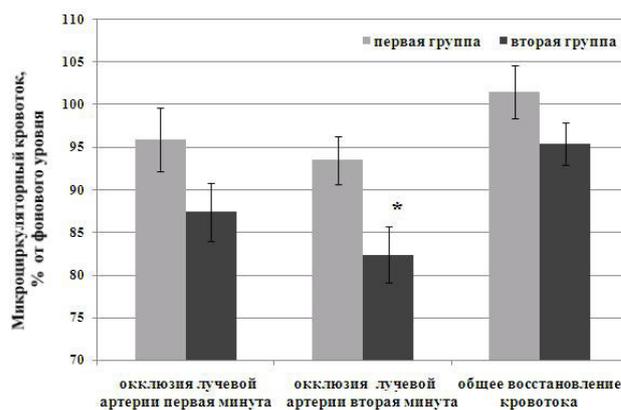


Рис. 1. Микроциркуляторный кровоток правой кисти у пациентов с системным атеросклерозом исследуемых групп: * — статистически значимые различия с уровнем МЦК 1-й группы ($p < 0,05$)

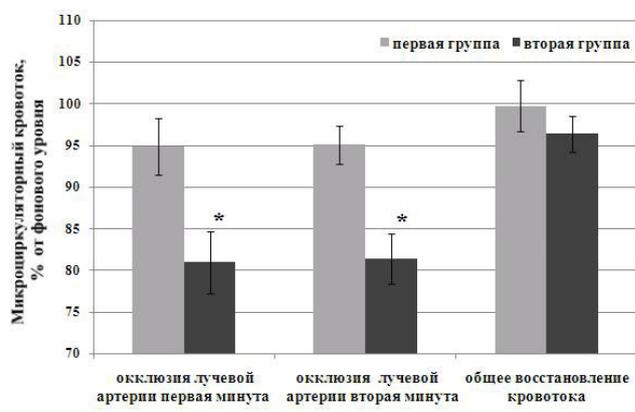


Рис. 2. Микроциркуляторный кровоток левой кисти у пациентов исследуемых групп

— в 58 % случаев ($p < 0,05$). Следует подчеркнуть, что среднее значение МЦК в процентном отношении к фону на правой и левой кисти было статистически значимо ниже у пациентов 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й группы ($p < 0,05$). Таким образом, развитие системного атеросклероза в сочетании с СД 2 типа приводит к наиболее низким резервным возможностям микроциркуляторного русла и низкой эффективности коллатерального кровообращения периферических тканей.

На 1-й минуте восстановления кровотока по обеим магистральным артериям верхних конечностей уровень МЦК на правой и левой кисти во 2-й группе пациентов составил 96 % от фоновых значений и полностью восстановился у пациентов 1-й группы.

Обсуждение результатов

Известно, что в патогенезе атеросклероза и СД 2 типа существенная роль отводится нарушениям функционального состояния сосудистого русла. Гипергликемия, развивающаяся при СД 2 типа, запускает ряд патологических изменений сосудов — это эндотелиальная дисфункция, гиперлипидемия и дислипидемия, инсулиновая резистентность и ги-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

перинсулинемия, оксидативный стресс и нарушение реологических свойств крови и гемостаза. Все вышеперечисленные механизмы приводят к диффузному поражению сосудистого русла и прогрессированию системного атеросклероза [18, 23].

Исходя из архитектоники микроциркуляторного русла и длины волны лазера, которая позволяет проникать в кожу на глубину не более 1 мм, следует, что при проведении ЛДФ в зондируемый объем ткани попадает терминальное сосудистое русло, которое включает в себя терминальные и прекапиллярные артериолы, капилляры, безмышечные посткапиллярные и собирательные вены, а также артериоло-венулярные анастомозы [11]. Из всех микрососудов данной области в своей структуре гладкомышечный компонент имеют артериовенулярные анастомозы, а также артериолы/метартериолы [12], которые и вносят наибольший вклад в формирование сосудистого тонуса и общего периферического сосудистого сопротивления [13, 15]. Функциональная активность перечисленных микрососудов регистрируется при ЛДФ-метрии, что позволяет оценить резервные возможности МЦК при различных нозологиях.

В состоянии покоя уровень МЦК периферических тканей у пациентов с системным атеросклерозом и пациентов с системным атеросклерозом в сочетании с СД 2 типа не имел статистически значимых отличий. Однако гипергликемия и инсулинорезистентность, накопление недоокисленных продуктов метаболизма глюкозы (молочной кислоты) вызывают развитие тканевой гипоксии независимо от наличия или отсутствия атеросклероза [3, 9].

Более высокий уровень лактата в венозной крови в сочетании с более низкой эффективностью доставки кислорода свидетельствуют о более выраженном гипоксическом состоянии периферических тканей у пациентов с сопутствующим СД 2 типа. Объяснить факт отсутствия отличий уровня МЦК в исследуемых группах можно наличием артериоло-венулярного шунтирования крови, что еще более усугубляет явления тканевой гипоксии. Данные, приведенные в [7, 10], подтверждают наши выводы о том, что увеличение объемной скорости МЦК при СД сопровождается шунтированием крови по артериоло-венулярным анастомозам и нарушением тканевого обмена O_2 .

Дисфункция эндотелия при атеросклерозе с сопутствующим СД 2 типа приводит к потере им способности к адекватному синтезу вазодилаторов. Данные изменения свидетельствуют об усилении эндотелийзависимой сократимости, уменьшении эластичности сосудистой стенки и изменении реологических свойств крови, так как гипервязкость крови и нарушение пластичности эритроцитов при СД являются одними из факторов снижения возмож-

ности микрососудов расширяться после окклюзии [14]. Наряду с этим, при СД 2 типа отмечается достоверное увеличение уровня вазоконстрикторов и прокоагулянтов, что приводит к снижению вазодилаторного резерву [6, 22]. В нашем исследовании низкий вазодилаторный резерв отражался в слабо выраженной гиперемической реакции сосудов микроциркуляторного русла после снятия окклюзии в обеих группах пациентов. Отсутствие гиперемической реакции достоверно чаще наблюдалось в группе больных с сопутствующим СД 2 типа.

Таким образом, атеросклеротический процесс поражает дистальное сосудистое русло и приводит к снижению резервных возможностей МЦК. Сочетание системного атеросклероза с гипергликемией и инсулинорезистентностью значительно отягощает поражение сосудистого русла, особенно микроциркуляторного звена. Так, в нашем исследовании у 89 % пациентов с системным атеросклерозом, отягощенным СД 2 типа, наблюдалась парадоксальная реакция сосудистого русла на дилатационную пробу.

Помимо нарушений функционального состояния микрососудистого русла, при атеросклерозе сосуды подвергаются значительным морфологическим изменениям — от гиалиноза до артериолосклероза: отмечаются уменьшение числа сосудов капиллярной сети, а также выраженные структурные нарушения микроциркуляторного русла, что приводит к недостаточному развитию коллатерального кровотока и нарушению тканевой перфузии [2, 6, 24, 25].

Однако выраженность этих изменений у пациентов с атеросклерозом и атеросклерозом, отягощенным СД 2 типа, различна. По нашим данным, у 18 % пациентов с системным атеросклерозом и более чем у половины пациентов с сопутствующим СД 2 типа отмечено критическое состояние коллатерального кровотока периферических тканей. При этом для больных СД характерно более выраженное развитие шунтирующего МЦК (что снижает эффективность доставки кислорода к периферическим тканям), а для больных без СД — коллатерального МЦК.

Заключение

Полученные в ходе исследования результаты подтверждают отрицательное влияние СД 2 типа на микроциркуляторное русло пациентов с системным атеросклерозом. Сочетание атеросклеротического процесса с гипергликемией и инсулинорезистентностью сопровождается более выраженным нарушением функционального состояния МЦК по сравнению с больными без СД 2 типа за счет снижения резерва вазодилатации микрососудов и нарушения коллатерального кровообращения периферических тканей.

Литература

1. Арутюнов, Г. Л. Сахарный диабет и атеросклероз: какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? / Г. Л. Арутюнов // *Сердце*. — 2004. — № 3 (1). — С. 36–38.
2. Балаболкин, М. И. Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. Я. Креминская // *Кардиология*. — 2000. — № 10. — С. 74–87.
3. Бондаренко, И. З. Показатели газообмена у больных с сахарным диабетом 2 типа по данным спирометрии / И. З. Бондаренко // *Сахарный диабет*. — 2008. — № 2. — С. 48–50.
4. Дедов, И. И. Сахарный диабет / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. — М.: Универсум Паблишинг, 2003. — 455 с.
5. Дедов, И. И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия: рук-во для врачей / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. — М., 2006. — 344 с.
6. Деягин, В. М. Диабетическая кардиомиопатия и атеросклероз / В. М. Деягин [и др.] // *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов*. — 2009. — № 4 (2). — С. 12–17.
7. Диккер, В. Е. Диабетическая микроангиопатия и нарушение транспорта кислорода / В. Е. Диккер, В. А. Галенок // *Терапевт. арх.* — 1986. — № 6. — С. 35–39.
8. Елисеева, Л. Н. Эффективность симвастатина в коррекции микроциркуляторных нарушений у больных ишемической болезнью сердца сочетанной с сахарным диабетом / Л. Н. Елисеева, Н. В. Якутина // *Соврем. проблемы науки и образования*. — 2006. — № 6. — С. 33–37.
9. Камчатнов, П. Р. Коррекция свободнорадикального окисления у больных с расстройствами мозгового кровообращения / П. Р. Камчатнов [и др.] // *Трудный пациент*. — 2010. — № 7. — С. 26–30.
10. Козаков, Ю. И. Изучение микроциркуляции у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Методология флоуметрии / Ю. И. Козаков, В. В. Бобков. — М., 1997. — С. 55–61.
11. Козлов, В. И. Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике / В. И. Козлов // *Материалы II Всерос. симп.* — М., 2000. — С. 5–15.
12. Козлов, В. И. Система микроциркуляции крови: клиничко-морфологические аспекты изучения / В. И. Козлов // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. — 2006. — № 5. — С. 84–101.
13. Маколкин, В. И. Микроциркуляция в кардиологии / В. И. Маколкин [и др.]. — М., 2004. — С. 88–112.
14. Оруджева, С. А. Оценка функциональных резервов сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом. Опасности анестезии и возможности анестезиологического обеспечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы / С. А. Оруджева, А. А. Звягин // *Новости анестезиол. и реаниматол.* — 2006. — № 3. — С. 1–19.
15. Сидоров, В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / В. В. Сидоров, Ю. Ф. Сахно. — М., 2005. — 256 с.
16. Токмакова, А. Ю. Современные методы ранней диагностики диабетической макроангиопатии / А. Ю. Токмакова, Д. Н. Староверова // *Проблемы эндокринологии*. — 2005. — № 51 (3). — С. 39–40.
17. Beckman, J. A. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management / J. A. Beckman, M. A. Creager, P. Libby // *JAMA*. — 2002. — № 287 (19). — P. 2570–2581.
18. Calles-Escandon, J. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective / J. Calles-Escandon, M. Cipolla // *Endocrine Reviews*. — 2001. — № 22 (1). — P. 36–52.
19. Jude, E. B. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients / E. B. Jude [et al] // *Diabetes Care*. — 2001. — № 24. — P. 1433–1437.
20. Jude, E. B. Peripheral arterial disease in diabetes — a review / E. B. Jude, I. Eleftheriadou, N. Tentolouris // *Diabet. Med.* — 2010. — № 27. — P. 4–14.
21. Luscher, T. F. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy / T. F. Luscher [et al] // *Circulation*. — 2003. — № 108 (13). — P. 1655–1661.
22. Poston, L. Endothelium-mediated vascular function in insulin-dependent diabetes mellitus / L. Poston, P. Taylor // *Clin. Sci. (Lond)*. — 1995. — № 88 (3). — P. 245–255.
23. Verma, S. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist / S. Verma, T. Anderson // *Circulation*. — 2002. — № 105 (5). — P. 546–549.
24. Vinik, A. I. Diabetic neuropathies / A. I. Vinik [et al] // *Diabetologia*. — 2000. — № 43 (8). — P. 957–973.
25. Yu, Y. Correlation of functional and structural alterations of the coronary arterioles during development of type II diabetes mellitus in rats / Y. Yu [et al] // *Cardiovasc. Res.* — 2002. — № 56 (2). — P. 303–311.