

КОРРЕКЦИЯ ИМУНОФАНОМ ЦИТОКИНОВОГО ДИСБАЛАНСА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Насыртдинова А.Д.¹, Моругова Т.В.¹, Алибаева Г.Ф.²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, e-mail: aliyarena@yandex.ru;

²ГБУЗ «РБ ГБ № 3», Стерлитамак, e-mail: Laim23@mail.ru

Представлены данные о влиянии имунофана на динамику про- и противовоспалительных цитокинов у больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2) с инфекцией мочевых путей (ИМП). В исследование было включено 106 человек, из них 26 – больные СД 2, 30 – больные ИМП, 25 – больные СД 2 с ИМП, 25 – больные СД 2 с ИМП, получавшие иммунокорректор Имунофан (50 мкг 1 раз в сутки, 10 дней), и 35 практически здоровых человек. Больные СД 2 получали сахароснижающую, а пациенты с ИМП – противомикробную терапию. Содержание цитокинов (интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- α), интерлейкин-1бета (ИЛ-1 β)) определяли иммуноферментным методом в день обращения (до начала лечения), а у пациентов СД 2 с ИМП – и через 2, 4 и 8 недель лечения (2, 3 и 4-й визиты). Показано, что у больных СД 2 значительно повышен уровень изученных цитокинов, что свидетельствует о наличии вялотекущего воспалительного процесса. У больных СД 2 с ИМП выявлен высокий уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1 β) и отсутствие их снижения на фоне базисной терапии ИМП. Это подтверждает участие этих цитокинов в иммуновоспалительном процессе у больных СД 2, а также затяжное течение ИМП у этих больных. Применение имунофана значительно уменьшает цитокиновый дисбаланс у больных СД 2 с ИМП: обеспечивает повышение ИЛ-4 и снижение уровня ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-1 β . Установлено, что к окончанию наблюдения уровни ИЛ-6 и ИЛ-1 β снизились в 1,3 раза, а ФНО- α – в 2 раза по сравнению с пациентами с СД 2 с ИМП и СД 2 без ИМП, при этом уровень ФНО- α статистически не отличался от уровня ФНО- α у здоровых людей.

Ключевые слова: сахарный диабет, имунофан, инфекции мочевых путей, цитокины.

CORRECTION BY IMUNOFAN OF CYTOKINE DILBALANCE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH URINARY TRACT INFECTION

Nasyrtdinova A.D.¹, Morugova T.V.¹, Alibaeva G.F.²

¹Bashkirian State Medical University, Ufa, e-mail: aliyarena@yandex.ru;

²State budgetary health care institution city hospital №3, Sterlitamak, e-mail: Laim23@mail.ru

Study presents data of the effect of imunofan on the dynamics of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus (DM 2) with urinary tract infection (UTI). 106 patients were included in the study, 26 of which were patients with DM 2, 30 were UTI patients, 25 were patients with DM 2 with UTI, 25 were patients with DM 2 with UTI which received immunocorrector Imunofan (50 μ g once a day, 10 days) and 35 practically healthy people. Patients with DM 2 received a hypoglycemic, and patients with UTI - antimicrobial therapy. The composition of cytokines (interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 beta (IL-1 β)) were determined by the enzyme immunoassay on the day of treatment (before treatment), and in patients DM 2 with UTI - and at 2, 4 and 8 weeks of treatment (2nd, 3 rd and 4 th visit). It was shown that in the patients with DM 2 the level of cytokines studied was significantly increased, which indicates the presence of a slow inflammatory process. In patients with DM 2 with UTI, a high level of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 β) was detected and their absence decreased against the background of basic therapy of UTI. This confirms the involvement of these cytokines in the immune-inflammatory process in patients with DM 2, as well as prolonged course of UTI in these patients. The use of imunofan significantly reduces the cytokine imbalance in patients with DM 2 with UTI: it provides an increase in IL4 and a decrease in IL-6, TNF- α and IL-1 β levels. It was established that by the end of the observation, the levels of IL-6 and IL-1 β decreased by 1.3 times, and TNF- α decreased by 2 times compared to patients with DM 2 with UTI and DM 2 without UTI, while the level of TNF- α was not statistically different from level of TNF- α in healthy people.

Keywords: diabetes mellitus, imunophane, urinary tract infections, cytokines.

Сахарный диабет называют «молчаливой эпидемией 21 века». Глобальный уровень заболеваемости сахарным диабетом среди людей старше 18 лет в мире увеличился с 4,7% в

1980 году до 8,5% в 2014 году, что составило 422 млн человек, при этом на долю больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2 типа) приходится 80–90% больных сахарным диабетом. По данным исследования NATION (сентябрь 2013 г. - февраль 2015 г.), заболеваемость сахарным диабетом в РФ составляет 5,4% [1].

В последнее время показано, что СД 2 типа сопровождается развитием субклинического воспаления, в патогенезе которого важная роль принадлежит дисрегуляции иммунной системы с гиперпродукцией ряда цитокинов, формированием иммуносупрессивного состояния [2]. Это вносит значительный вклад в развитие эндотелиальной дисфункции, микро- и макрососудистых нарушений, что лежит в основе развития диабетической нефропатии, артериальной гипертензии, ретинопатии, нейропатии и др. [3; 4].

Провоспалительные цитокины (интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли-альфа (tumor necrosis factor, TNF- α), интерлейкин-1бета (IL-1 β)) играют центральную роль в механизмах неспецифической защиты, специфического иммунитета, развитии острого и хронического воспаления [5]. Мониторинг концентрации сывороточных цитокинов в ходе антибактериальной и иммуномодулирующей терапии отражает динамику патологического процесса, позволяет оценить эффективность терапии и может использоваться в качестве прогностического критерия развития заболевания.

С другой стороны, СД 2 типа является одним из факторов риска развития инфекций мочевых путей (ИМП). Среди ИМП наиболее часто у больных СД 2 типа наблюдается поражение верхних мочевых путей с развитием хронического пиелонефрита (ХП), который встречается у этих больных в 4 раза чаще, значительно снижая качество жизни и ухудшая прогноз заболевания [6; 7]. Затяжной характер ИМП у больных СД 2 типа, частое развитие тяжелых осложнений, низкая эффективность проводимой терапии, иммуносупрессивный фон, а также рост антибиотикорезистентных штаммов возбудителей ИМП обосновывают необходимость применения иммуномодуляторов в лечении ИМП у больных СД 2 типа [7-9].

Среди отечественных иммуномодуляторов особое внимание привлекает Имунофан - синтетическое производное гормона тимопоэтина (аргинил-а-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин), обладающий иммуномодулирующим, антиоксидантным, мембраностабилизирующим, гепатопротекторным действием. Также Имунофан способен усиливать антитоксическую базисную терапию полиорганной патологии и сопутствующих заболеваний. Особый интерес представляет способность Имунофана оказывать регулирующее влияние на уровень цитокинов, умеренно повышать продукцию альфа- и гамма-интерферона на фоне хронической инфекции, увеличивать фагоцитарную активность нейтрофилов, восстанавливать показатели клеточного и гуморального звена иммунитета

[10].

В связи с этим целью исследования явилось установление влияния иммуномодулятора Имунофана на динамику ряда показателей цитокинового статуса у больных СД 2 типа с ИМП.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 106 человек, из них 26 – больные СД 2 типа, 30 – больные ИМП, 25 – больные СД 2 типа с ИМП, 25 - больные СД 2 типа с ИМП, получавшие иммунокорректор Имунофан. Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ) (табл. 1). Все пациенты СД 2 типа находились на стандартной сахароснижающей терапии. Длительность СД 2 типа колебалась от 7 до 10 лет. Пациенты с ИМП получали терапию согласно стандартам лечения ИМП [11]. Пациенты группы «СД 2 + ИМП + Имунофан» дополнительно получали иммуномодулятор Имунофан (Иф) в дозе 50 мкг 1 раз в сутки в течение 10 дней («Бионокс» НПП ООО, Россия).

Таблица 1

Характеристика групп пациентов

№ №	Группы	Кол- во	Пол		Возраст (лет)	ИМТ
			М	Ж		
1.	СД 2	26	12 (46,2%)	14 (53,8%)	60,0 [53,0-62,0]	28,35 [27,40-34,20]
2.	ИМП	30	14 (46,6%)	16 (53,3%)	54,0 [47,0-63,0]	26,65 [23,50-28,50]
3.	СД 2 + ИМП	25	11 (44%)	14 (56%)	56,0 [50,0-62,0]	31,30 [27,70-32,80]
4.	СД 2 + ИМП + Имунофан	25	4 (16%)	21 (84%)	55,0 [52,0-59,0]	30,70 [25,70-34,20]

Обследовано также 35 практически здоровых человек (31,5% мужчин и 68,5% женщин, средний возраст составил 43,0 [39,0-50,0] лет с ИМТ 24,80 [22,50-25,80] кг/м²).

Диагноз сахарного диабета, типа и степени тяжести заболевания устанавливался согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (8-й выпуск, 2017 г.) на основании данных анамнеза, клинико-лабораторных исследований (контроль базальной и суточной гликемии и глюкозурии, уровня гликозилированного гемоглобина), результатов осмотров окулиста и невролога.

Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 18 лет, предварительно подтвержденный диагноз СД 2 типа средней тяжести, удовлетворительный контроль сахарного диабета (гликемия натощак <7,0 ммоль/л; гликемия постпрандиальная <19,0 ммоль/л; HbA1c <7%); верифицированный диагноз ИМП (пиелонефрита), письменное информированное согласие пациента на проведение исследований и соблюдение этических принципов.

У всех больных и здоровых лиц в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание цитокинов IL-4, IL-6, TNF- α , IL-1 β (тест-системы ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Иммунологическое исследование проводилось в день обращения пациента (до начала лечения), а у пациентов групп «СД 2 + ИМП» и «СД 2 + ИМП + Иф» - и через 2, 4 и 8 недель лечения (2, 3 и 4-й визиты).

Статистическую обработку проводили с использованием методов вариационной статистики [12], пакета программ Statistica 8.0. Проверку на нормальность распределения данных выполняли с помощью критерия Шапиро-Вилка. Оценку значимости различий проводили, вычисляя медиану и межквартильный интервал. Дисперсионный анализ проводили с помощью Н-критерия Краскела-Уоллиса, для множественных сравнений использован Q-критерий Дана. Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

У больных СД 2 типа было выявлено значительное повышение в сыворотке крови уровня изученных цитокинов (по сравнению с группой здоровых лиц). Так, уровень IL 4 был повышен в 3 раза ($p=0,00006$), уровень IL 6 - в 3,8 раза ($p=0,000011$), а TNF- α и IL 1 β - более чем в 2 раза ($p=0,000005$ и $p\leq 0,00001$ соответственно) (табл. 2).

Полученные данные согласуются с результатами других авторов и свидетельствуют о наличии вялотекущего воспалительного процесса у больных СД 2 типа [4; 6; 13].

Таблица 2

Содержание цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови у здоровых и больных сахарным диабетом 2 типа

№	Группы	Показатели			
		IL 4	IL 6	TNF- α	IL 1 β
1.	Здоровые	1,22 [0,82 – 1,32]	0,99 [0,75 – 1,73]	1,68 [1,28 – 2,02]	1,82 [1,51 – 2,26]
2.	СД 2	3,68 [2,76 – 4,13] $p_1=0,00006$	3,78 [2,86 – 4,29] $p_1=0,000011$	3,86 [2,76 – 4,86] $p_1=0,000005$	3,86 [3,13 – 4,85] $p_1\leq 0,00001$

Примечание: достоверность отличий: p_1 – от здоровых.

В группе пациентов «СД 2 + ИМП» наблюдался значительный цитокиновый дисбаланс (табл. 3). Так, уровень IL 4 в 3,5–4 раза превышал аналогичный показатель в группе здоровых людей и почти в 1,5 раза (1-й и 2-й визиты) - у пациентов групп «СД 2» ($p=0,0041$ и $p=0,00005$ соответственно) и «ИМП» ($p=0,0048$ и $p=0,00006$ соответственно) (табл. 3). К 3-му и 4-му визиту уровень IL4 снижался, статистически не отличаясь от такового у больных СД 2 типа без ИМП и пациентов с ИМП без СД 2 типа (табл. 3).

Уровень IL 6 у пациентов группы «СД 2 + ИМП» не отличался от такового у больных

с СД 2 типа и у пациентов с ИМП без СД 2 типа, превышая аналогичный показатель у здоровых в 4–4,5 раза на все сроки наблюдения (табл. 3).

Содержание TNF- α в крови больных СД 2 типа с ИМП в начале заболевания (1-й визит) превышал аналогичный показатель у здоровых в 1,8 раза ($p \leq 0,00001$), а к окончанию наблюдения (4-й визит), несмотря на проводимую терапию, - в 2,4 раза ($p \leq 0,00001$). При этом уровень TNF- α у больных «СД 2 + ИМП» во все сроки наблюдения не отличался от такового у пациентов с СД 2 типа без ИМП (табл. 3). Следует отметить, что уровень TNF- α у больных СД 2 типа с ИМП к окончанию наблюдения превышал аналогичный показатель у пациентов с ИМП без СД 2 типа в 1,73 раза ($p=0,0007$), то есть наблюдался рост уровня TNF- α (табл. 3).

Определение IL 1 β в крови больных СД 2 типа с ИМП (1-й визит) выявило его более чем двукратное увеличение по сравнению с уровнем здоровых и не отличалось на протяжении всего срока наблюдения от такового у больных СД 2 типа без ИМП (табл. 3). При этом в группе «СД 2 + ИМП» содержание IL 1 β на 2, 3 и 4-й визиты было достоверно выше, чем у пациентов, имеющих ИМП без СД 2 типа, в острый период заболевания ($p=0,0196$, $p=0,0048$ и $p=0,0008$ соответственно) (табл. 3).

Таблица 3

Содержание цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2, больных с инфекцией мочевых путей, больных с сахарным диабетом 2 и инфекцией мочевых путей

Группы	Показатели			
	IL 4	IL 6	TNF- α	IL 1 β
1. СД 2	3,68 [2,76 – 4,13]	3,78 [2,86 – 4,29]	3,86 [2,76 – 4,86]	3,86 [3,13 – 4,85]
2. ИМП	3,86 [3,46 – 4,17] $p_1=1,0000$	4,48 [3,41 – 5,24] $p_1=0,2810$	2,33 [1,55 – 3,53] $p_1=0,02211$	2,97 [2,71 – 3,83] $p_1=0,0814$
3. СД 2 + ИМП 1-й визит	4,97 [3,99 – 6,0] $p_1=0,0041$ $p_2=0,0048$	3,86 [3,49 – 5,13] $p_1=1,0000$ $p_2=1,0000$	3,08 [2,56 – 5,48] $p_1=1,0000$ $p_2=0,0638$	3,86 [3,08 – 4,41] $p_1=1,0000$ $p_2=0,5643$
4. СД 2 + ИМП 2-й визит	5,86 [4,75 – 6,43] $p_1=0,00005$ $p_2=0,00006$ $p_3=1,0000$	4,53 [3,55 – 4,93] $p_1=0,2701$ $p_2=1,0000$ $p_3=1,0000$	2,96 [2,39 – 4,52] $p_1=1,0000$ $p_2=1,0000$ $p_3=1,0000$	3,98 [3,14 – 5,12] $p_1=1,0000$ $p_2=0,0196$ $p_3=1,0000$
5. СД 2 + ИМП 3-й визит	4,32 [3,14 – 5,55] $p_1=1,0000$ $p_2=1,0000$ $p_3=0,7906$ $p_4=0,0552$	4,01 [3,15 – 5,14] $p_1=1,0000$ $p_2=1,0000$ $p_3=1,0000$ $p_4=1,0000$	3,64 [2,74 – 4,85] $p_1=1,0000$ $p_2=0,1404$ $p_3=1,0000$ $p_4=1,0000$	4,16 [3,34 – 5,06] $p_1=1,0000$ $p_2=0,0048$ $p_3=1,0000$ $p_4=1,0000$
6. СД 2	4,49 [3,93 – 5,10]	3,93 [3,76 – 4,73]	4,04 [3,74 – 4,63]	4,14 [3,54 – 5,12]

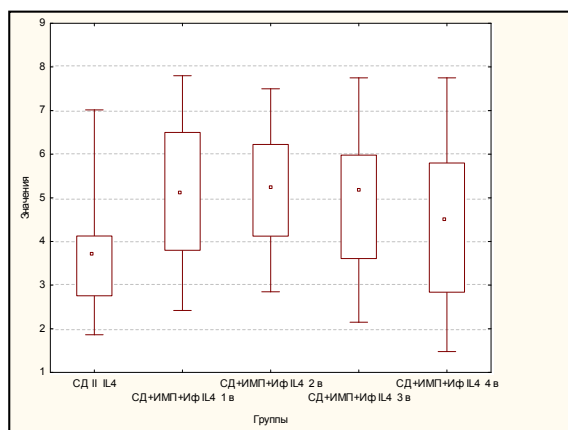
+ ИМП	p ₁ =0,3448	p ₁ =1,0000	p ₁ =1,0000	p ₁ =1,0000
	p ₂ =0,4385	p ₂ =1,0000	p ₂ =0,0007	p ₂ =0,0008
4-й визит	p ₃ =1,0000	p ₃ =1,0000	p ₃ =1,0000	p ₃ =0,8337
визит	p ₄ =0,3085	p ₄ =1,0000	p ₄ =0,3545	p ₄ =1,0000
	p ₅ =1,0000	p ₅ =1,0000	p ₅ =1,0000	p ₅ =1,0000

Примечание: достоверность отличий от: p₁ – больных СД 2, p₂ – больных ИМП, p₃ – больных СД 2 + ИМП (1-й визит), p₄ – больных СД 2 + ИМП (2-й визит), p₅ – больных СД 2 + ИМП (3-й визит).

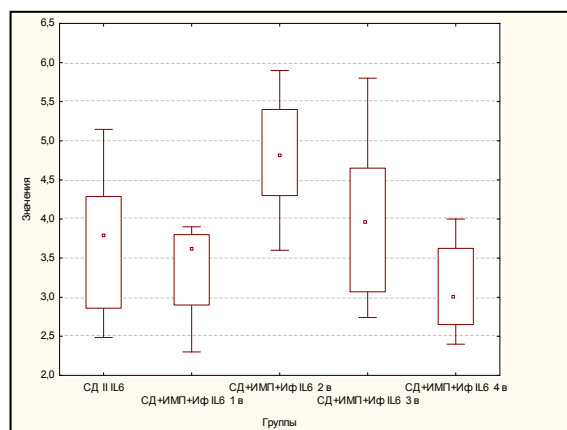
Полученные данные о высоком уровне провоспалительных цитокинов (IL 6, TNF-α, IL 1β) у больных «СД 2 + ИМП» и отсутствии их снижения на фоне базисной терапии ИМП подтверждают участие этих цитокинов в иммуновоспалительном процессе у больных СД 2 типа, существенно отягощающем течение ИМП, а также затяжное течение ИМП, низкую эффективность проводимой терапии и высокий риск развития осложнений у этих больных.

Включение иммуномодулятора Имунофана в терапию ИМП у больных СД 2 типа обеспечило лучший клинический эффект и уменьшило цитокиновый дисбаланс. Повышение иммунологической реактивности в условиях применения Имунофана проявилось увеличением уровня IL 4 в процессе лечения (2-й, 3-й визиты) ИМП с последующим его снижением (4-й визит) (рис. А). Так, уровень IL 4 у пациентов, получавших Иф, был выше аналогичного показателя у пациентов ИМП без СД 2 типа на 2-й и 3-й визиты – в 1,3 раза (рис. А). Применение Имунофана обеспечивало увеличение уровня IL 4 почти на 40% по сравнению с пациентами СД 2 типа без ИМП до 4-й недели наблюдения (рис. А).

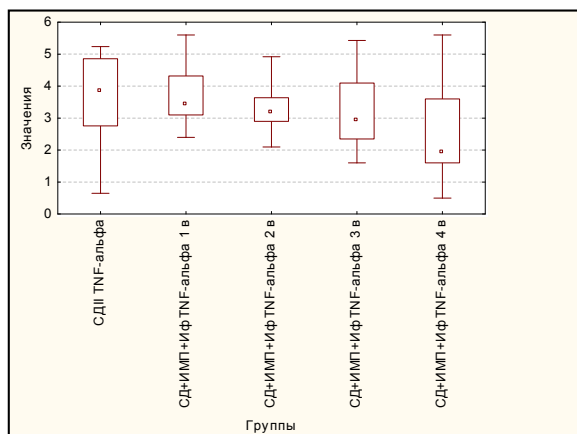
А



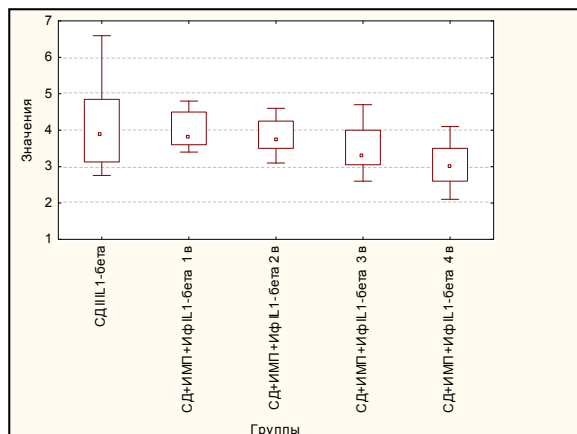
Б



В



Г



Уровень IL 4 (А), IL 6 (Б), TNF-α (В) и IL 1β (Г) (пг/мл) у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа с инфекцией мочевых путей и получающих Имунофан

Об эффективности Имунофана в комплексной терапии больных СД 2 типа с ИМП свидетельствует статистически значимое снижение уровня провоспалительного IL 6 к 4-му визиту (по сравнению с 2-м ($p \leq 0,00001$) и 3-м визитом ($p = 0,0041$)) (рис. Б). В результате к окончанию лечения уровень IL 6 был в 1,3 раза ниже аналогичного уровня у больных «СД 2 + ИМП» и СД 2 типа без ИМП и в 1,5 раза – пациентов с ИМП без СД 2 типа.

Аналогично у пациентов, получавших Имунофан, отмечено снижение уровня TNF-α к 4-й неделе (3-й визит) почти в 1,3 раза, а к 8-й неделе наблюдения - в 2 раза по сравнению с пациентами с «СД 2 + ИМП» и СД 2 без ИМП (рис. В). Более того, в результате применения Имунофана у больных СД 2 типа с ИМП уровень TNF-α к окончанию сроков наблюдения статистически не отличался от уровня TNF-α у здоровых людей ($p = 0,1416$).

Также наблюдалось более быстрое и значимое снижение уровня провоспалительного цитокина – IL 1β: к 3-му визиту уровень IL 1β был в 1,3 раза, а к 4-му визиту – в 1,4 раза ниже уровня цитокина у пациентов СД 2 типа с ИМП без применения Имунофана. Кроме того, к 8-й неделе наблюдения уровень IL 1β был в 1,3 раза ниже, чем у пациентов с СД 2 типа без ИМП (рис. Г).

Таким образом, у больных СД 2 типа отмечено повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL 6, TNF-α и IL 1β), что свидетельствует об участии иммунных механизмов в патогенезе СД 2 типа.

Выявленный высокий уровень провоспалительных цитокинов IL 6, TNF-α и IL 1β у больных СД 2 типа с ИМП во все сроки наблюдения, отсутствие положительной динамики на фоне антимикробной терапии свидетельствуют о наличии хронического воспалительного процесса, недостаточной эффективности проводимой терапии, являются предикторами развития осложнений.

Применение иммуномодулятора Имунофана значительно уменьшает цитокиновый дисбаланс у больных СД 2 типа с ИМП: обеспечивает повышение IL 4 и снижение уровня провоспалительных цитокинов IL 6, TNF-α и IL 1β. Установлено, что к окончанию наблюдения уровни IL 6 и IL 1β снизились в 1,3 раза, а TNF-α – в 2 раза по сравнению с пациентами с СД 2 типа с ИМП и СД 2 типа без ИМП, при этом уровень TNF-α статистически не отличался от уровня TNF-α у здоровых людей. Полученные данные свидетельствуют о повышении эффективности антимикробной терапии ИМП у больных СД 2 типа на фоне применения иммуномодулятора Имунофана. Кроме того, учитывая роль цитокинов IL 6, TNF-α и IL 1β у больных СД 2 типа в развитии эндотелиальной дисфункции,

снижение их уровня у больных СД 2 типа с ИМП может косвенно свидетельствовать о снижении/ замедлении риска развития микро- и макрососудистых нарушений.

Учитывая, что провоспалительные цитокины IL 6, TNF- α и IL 1 β не только участвуют в процессах иммуногенеза, но и играют важную роль в прогрессировании инсулинорезистентности, глюкозотоксичности, повышают уровень ЛПНП и ЛПОНП, триглицеридов, осуществляют взаимодействие между иммунной и нейроэндокринной системами, влияют на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, стимулируют продукцию АКТГ, подавляют синтез пролактина, и т.д. [4; 6; 13], полученные данные обосновывают необходимость дальнейшего изучения эффективности применения иммуномодулятора Имунофана у больных СД 2 типа.

Выводы

1. У больных СД 2 типа выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL 6, TNF- α и IL 1 β).
2. У больных СД 2 типа с ИМП сохраняется высокий уровень провоспалительных цитокинов на фоне стандартной терапии.
3. Добавление Имунофана к проводимой терапии у больных СД 2 типа с ИМП снижает уровень провоспалительных цитокинов (IL 6, TNF- α и IL 1 β) и повышает уровень IL 4.

Список литературы

1. Дедов И.И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. - 2016. - № 19 (2). - С. 104-112.
2. Кологривова И.В. Влияние глюкозы и инсулина на секрецию цитокинов мононуклеарами периферической крови in vitro / И.В. Кологривова, Т.Е. Сулова, О.А. Кошельская, И.В. Винницкая // Иммунология. - 2013. - № 5. - С. 267-270.
3. Аметов С.А. Как снизить риск развития осложнений у пациентов с СД 2 типа? Выбор терапевтической тактики // Эффективная фармакотерапия. - 2017. - № 9. - С. 46-48.
4. Goldberg R.B. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2009. - № 94 (9). - С. 3171–3182.
5. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. - 552 с.
6. Пчелин И.Ю. Роль системного и локального воспаления в развитии диабетической нефропатии / И.Ю. Пчелин, А.Н. Шишкин, О.А. Лаптева // Нефрология. - 2011. - Т. 15. -

№ 4. - С. 21-26.

7. Хине Дж.Л. Связь между контролем гликемии и распространенными инфекционными заболеваниями у пациентов с сахарным диабетом типа 2: когортное исследование / Дж.Л. Хине, Де Лусигнан, Д. Бурлейгх // Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2016. - № 4 (7). - С. 40-48.
8. Каменева О.А. Антибиотикорезистентность штаммов *Escherichia coli*, выделенных при внебольничных инфекциях мочевыводящих путей у взрослых / О.А. Каменева, С.Е. Морозова, К.Г. Косякова // Инфекция и иммунитет. - 2016. - Т. 6. - № 3. - С. 35.
9. Grey Zones in the Field of Urinary Tract Infections / Т.Е. Bjerklund Johansen et al. // European urology focus. - 2016. - № 2. - С. 460-462.
10. Караулов А.В. Молекулярно-биологическое обоснование применения иммунофана в клинической практике // Лечащий врач. – 2000. – № 4. – С. 46-47.
11. Урология. Российские клинические рекомендации / ред. Ю.Г. Аляев, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкарь. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 496 с.
12. Гареев Е.М. Основы математико-статистической обработки медико-биологической информации. - Уфа: Изд-во ГОУ ВПО «Башгосмедуниверситет Розддрава», 2009. – 346 с.
13. Бухтиярова И.П. Влияние Ралейкина на липидный обмен в условиях модельного диабета / И.П. Бухтиярова, С.М. Дроговоз, Е.Г. Щекина // Вестник фармации. - 2014. - № 3 (65). - С. 89-94.