

## ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И ВЛИЯНИЕ НА НИХ ПРЕПАРАТА СУЛОДЕКСИД

Булка А.А., Хмелевская И.Г.

*ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, e-mail: annvoral@rambler.ru*

Сахарный диабет (СД) - острая медико-социальная проблема, которая относится к приоритетным направлениям национальных систем здравоохранения всех стран мира. Актуальность проблемы обусловлена в первую очередь высокой распространенностью сахарного диабета у людей любого возраста, в том числе и у детей первых лет жизни. Наиболее тяжелой формой заболевания, развивающейся преимущественно у лиц молодого возраста, является СД 1 типа. Официально зарегистрированное число больных сахарным диабетом составляет около 12,5 млн человек, из которых 24 тысячи приходится на детей и подростков с СД 1 типа. Несмотря на огромные успехи в области диагностики и лечения сахарного диабета (СД), хронические сосудистые осложнения заболевания являются основной проблемой для большого количества пациентов, они снижают качество жизни, увеличивают рост инвалидности и смертности. Одним из основных звеньев патогенеза диабетических микроангиопатий является развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД). Кроме этого, имеется совсем небольшой арсенал лекарственных препаратов, которые возможно применять у детей для профилактики и лечения ангиопатий при СД. Есть данные о положительном использовании низкомолекулярных гепариноидов, но нет четких рекомендаций о показаниях и сроках лечения. Проведенный анализ литературных источников и баз данных показал, что в настоящий момент отсутствуют надежные прогностические маркеры развития сосудистых осложнений при СД 1 типа у детей, на основании которых можно выделить группы риска и обеспечить проведение лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: сахарный диабет, СД 1 типа, эндотелиальная дисфункция, ангиопатии, сулодексид.

## INDICATORS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES AND THE EFFECT OF THE DRUG SULODEXIDE ON THEM

**Bulka A.A., Khmelevskaya I.G.**

Diabetes mellitus (DM) is an acute medical and social problem, which is one of the priorities of the national health systems of all countries of the world. The urgency of the problem is due, first of all, to the high prevalence of diabetes mellitus in people of any age, including children of the first years of life. The most severe form of the disease, which develops mainly in young people, is type 1 diabetes. The officially registered number of patients with diabetes is about 12.5 million people, of which 24 thousand are children and adolescents with type 1 diabetes. Despite huge advances in the diagnosis and treatment of diabetes mellitus (DM), chronic vascular complications of the disease are the main problem for a large number of patients, they reduce the quality of life, increase the growth of disability and mortality. One of the main links in the pathogenesis of diabetic microangiopathies is the development of endothelial dysfunction (ED). In addition, there is a very small arsenal of drugs that can be used in children for the prevention and treatment of angiopathy in diabetes. There is evidence of the positive use of low molecular weight heparinoids, but there are no clear recommendations on the indications and timing of treatment. The analysis of literature sources and databases showed that at the moment there are no reliable prognostic markers for the development of vascular complications in type 1 diabetes in children, on the basis of which it is possible to identify risk groups and ensure the implementation of therapeutic and preventive measures.

Keywords: diabetes mellitus, type 1 diabetes, endothelial dysfunction, angiopathy, sulodexide.

Сахарный диабет возникает вследствие нарушения секреции инсулина (тип 1) или периферической резистентности к инсулину (тип 2), что в дальнейшем приводит к развитию гипергликемии. Ранние симптомы включают в себя полидипсию, полифагию, полиурию и потерю веса, и связаны они именно с возникновением у пациента гипергликемии. Диагноз устанавливается на основании результатов колебания уровней глюкозы в плазме крови.

Типы сахарного диабета у детей абсолютно похожи с таковыми у взрослых, но психологические проблемы отличаются и могут усложнить лечение данного заболевания. Сахарный диабет 1 типа у детей - достаточно актуальная проблема современной педиатрии и детской эндокринологии. Это одно из самых распространенных хронических заболеваний детского возраста, с частотой случаев 1 на 350 детей до 18 лет; в последнее время заболеваемость увеличивается, особенно среди детей младше 5 лет. Сахарный диабет выявляется врачами у каждого 200-го подростка и относится к диабету именно 1-го типа, т.е. является инсулинозависимым [1; 2].

Важность данной проблемы связана в первую очередь с возможностью развития инвалидизации пациентов молодого возраста в связи с развитием тяжёлых сосудистых осложнений. В последнее время уже через несколько лет после дебюта заболевания детей начинают беспокоить ранние патологические изменения и функциональные нарушения, при этом именно длительный плохой гликемический контроль является одним из самых главных факторов риска развития микроангиопатий, таких как диабетическая нефропатия, ретинопатия и нейропатия. Несмотря на то что нейропатия является наиболее распространенной среди детей, у которых СД длится более 5 лет и гликозилированный гемоглобин (HbA1c) > 10%, она может появиться у детей более раннего возраста, у которых длительность заболевания намного меньше, и диабет хорошо поддается лечению [3-5].

В то же самое время организм детей более пластичный в плане работы функциональных систем и возможности обратимости диабетических осложнений.

В последнее время одна из важных ролей в формировании данных осложнений отводится изменениям сосудистой стенки, нарушениям тромбоцитарной функции, повышению продукции свободных радикалов. Но, к сожалению, до сих пор нет чётких представлений о механизме развития диабетических ангиопатий, что определяет необходимость комплексного изучения состояния системы гемостаза и сосудистой стенки, а также их роли в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений у детей, страдающих сахарным диабетом, с целью разработки методов профилактики и тактики дальнейшего лечения пациентов.

За последние 30 лет было разработано большое количество различных подходов к оценке эндотелиальной функции, которые имеют широкое применение в различных научных исследованиях. Однако методы выявления ЭД не используются в ежедневной медицинской практике, не внесены в клинические рекомендации для использования профилактики сосудистых осложнений различных заболеваний, в том числе и СД.

Цель данного обзора: изучить материалы, посвященные осложнениям СД 1 типа у детей, и провести анализ маркеров повреждения сосудистой стенки, участвующих в развитии ангиопатий.

**Материалы и методы исследования.** Нами был проведен поиск литературных источников в базах индексации научных статей и открытых репозиториях. Основная часть представленных данных взята из баз поиска eLibrary, PubMed, Google Scholar.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В области сосудистых исследований основополагающее влияние сыграло открытие активной роли эндотелия. Термин «эндотелиальная дисфункция» определяется как патологическое состояние, характеризующееся нарушением баланса между веществами с сосудорасширяющими, антимитогенными и антитромбогенными свойствами (эндотелийзависимые релаксирующие факторы) и веществами с сосудосуживающими, протромботическими и пролиферативными характеристиками (эндотелийзависимые суживающие факторы) [6; 7]. На практике ЭД ассоциируется с различного рода нарушениями капиллярного кровотока, которые нарушают нормальный клеточный обмен веществ.

В 1980 г. впервые прозвучали данные о самостоятельной роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса, это было отображено в статье Furchgott и Zawadzki, опубликованной в журнале «Nature». Авторы данной статьи обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на действие ацетилхолина без участия нейрогуморальных механизмов. Они охарактеризовали эндотелиальные клетки как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями».

Эндотелий выполняет множество функций с помощью различных механизмов:

- 1) атромбогенность сосудистой стенки (NO, t-PA, тромбомодулин и другие факторы);
- 2) тромбогенность сосудистой стенки (фактор Виллебранда, PAI-1, PAI-2 и другие факторы);
- 3) регуляция тонуса сосудов (эндотелин, NO, PGL-2 и другие факторы);
- 4) регуляция роста сосудов (VEGF, FGfb и другие факторы);
- 5) регуляция адгезии лейкоцитов (P-селектин, E-селектин, ICAM-1, VCAM-1 и другие молекулы адгезии) [8; 9].

При СД 1 типа у детей главными факторами, способствующими развитию поздних осложнений, являются длительность заболевания, период полового созревания и наличие хронической гипергликемии вследствие декомпенсации заболевания. Кроме этого, существуют и другие факторы риска повреждения эндотелия, такие как гиперхолестеринемия,

гипергомоцистеинемия и повышенный уровень цитокинов [10]. Именно они в совокупности, при длительном влиянии на сосудистую и нервную системы, способствуют изменениям в различных органах-мишенях, приводя в дальнейшем к развитию поздних осложнений сахарного диабета.

К таким осложнениям относятся микроангиопатии (диабетическая ретинопатия и диабетическая нефропатия), макроангиопатии (ишемическая болезнь сердца, ишемическая болезнь мозга, атеросклероз сосудов нижних конечностей), нейропатии (периферическая и автономная формы).

Отмечено неблагоприятное влияние нестабильности гликемии и хронической гипергликемии на функциональное состояние эндотелия сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД) [11]. Усиление десквамативных процессов в эндотелии у детей с СД1 отмечается уже при манифестации заболевания, при длительности его более года происходит истощение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), более трех лет – появляются признаки деэндотелизации стенки сосудов, что становится причиной нарушения гемодинамики и является одним из патогенетических механизмов формирования диабетических микроангиопатий различной локализации.

Доказано, что у пациентов, страдающих сахарным диабетом, отмечается увеличение концентрации вазоконстрикторов, а именно ЭТ-1 (чем дольше длится заболевание, тем уровень ЭТ выше), и снижение синтеза вазодилаторов, таких как простациклин и оксид азота. Кроме этого, выделяют усиление активности молекул адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток, тромбогенных биомаркеров эндотелия - тканевого фактора, ингибитора активатора плазминогена-1, а также экспрессии молекул адгезии семейства иммуноглобулинов и селектинов [12; 13].

Установлено также, что именно гипергликемия в большей степени способствует альтерации гликокаликса эндотелиальных клеток, вследствие чего происходит изменение барьерной функции стенки сосуда и повышение ее адгезивных свойств. При наличии гипергликемии в организме происходит уменьшение скорости диффузии NO к гладкомышечным клеткам, тормозится доступность предшественника NO- L-аргинина, усиливается разрушение NO свободными радикалами, под воздействием чего ускоряется инактивация различных вазодилаторов.

В настоящий момент выдвинута теория, что в условиях гипергликемии основополагающая роль в развитии диабетических микро- и макроангиопатий отводится окислительному стрессу в результате нарушения баланса между выработкой и утилизацией активных форм кислорода. Вследствие этого дисбаланса происходит их накопление, из-за чего активные формы кислорода начинают действовать повреждающе, вызывая окислительную

модификацию белков, липидов и нуклеиновых кислот, что может привести к нарушению различных функций, а в дальнейшем и к гибели клеток [14]. Активация перекисного окисления липидов, образование модифицированных липопротеинов, увеличение их количества в пенистых клетках являются маркерами ЭД при сахарном диабете.

В физиологических условиях эндотелиальная NOS представляет собой димер, вырабатывающий NO. Димеризация NOS происходит под воздействием кофактора тетрагидробиоптерина, а при сахарном диабете происходит уменьшение количества данного фактора, из-за чего NOS активно продуцирует супероксидные радикалы, которые, в свою очередь, окисляют тетрагидробиоптерин, порочный круг замыкается, и снижение продукции NO становится еще более ощутимым [15; 16]. Уменьшение количества NO вызывает в последующем нарушение вазомоторной активности, тромборезистентности, барьерной и ангиогенной функций эндотелиоцитов.

Во время реакции гликозилирования происходит объединение глюкозы с различными остатками белков аминокислот в соединения, которые, в свою очередь, являются предшественником для образования конечных продуктов гликирования и активных форм кислорода. Установлено, что чем более высокий уровень глюкозы крови, тем конечных продуктов гликирования определяется больше. И их уровень остается высоким даже при условии нормализации уровня глюкозы.

Кроме этого, гликозилированные формы формируются фактически со всеми видами белков: альбумином, гемоглобином, липопротеидами, хрусталиком глаза, коллагеном, вызывая повреждение их структуры. Например, гликозилирование альбумина способствует изменению транспорта жирных кислот, билирубина и лекарственных препаратов, а также развитию диабетической нефропатии из-за накопления в базальной мембране почечных клубочков. Гликозилирование гемоглобина усиливает его связь с кислородом, вызывая гипоксию различных тканей.

Во время гликозилирования липопротеидов происходит нарушение распознавания рецепторов и увеличение времени нахождения их в кровеносном русле, что, в свою очередь, способствует усилению атеросклеротического повреждения сосудистой стенки [17]. Гликозилирование белков хрусталика способствует нарушению реакции светопропускания, вследствие чего формируется диабетическая катаракта. Гликозилирование коллагена вызывает изменение его физико-химических свойств, вызывая уменьшение растворимости и увеличение устойчивости к действию коллагеназы.

Все это способствует формированию эндотелиальной дисфункции вследствие нарушения барьерной функции сосудистой стенки, увеличения экспрессии адгезивных

молекул, формирования активных форм кислорода, усиления экспрессии индуцибельной NOS конечными продуктами гликирования, а также уменьшения содержания и доступности NO.

Кроме этого, большую роль в патогенезе ЭД, кроме гипергликемии, играют и другие факторы, такие как дислипидемия, внутрисосудочная гипертензия и цитокины, которые способствуют нарушению целостности эндотелия сосудов и провоцируют выброс различных медиаторов повреждения: ангиотензины, цитокины, С-реактивный белок, эндотелины, фактор некроза опухоли и др., вследствие чего и формируются диабетические осложнения [18].

По результатам работ различных авторов можно сделать вывод о неоднозначности полученных данных о роли ЭТ 1-21 в развитии диабетических микро- и макроангиопатий. Наибольшее количество исследователей пришли к заключению, что все-таки у пациентов с осложнениями уровень ЭТ отмечался выше нормы, в отличие от детей, у которых еще не были сформированы осложнения. Хотя в работе автора В.Н. Панфиловой и соавторов данной закономерности при развитии диабетической ретинопатии и полинейропатии выявлено не было [19].

Коррекция эндотелиальной дисфункции при СД 1 типа считается достаточно перспективным направлением, нацеленным на поиск эффективных методов профилактики и лечения различных осложнений данного заболевания у детей.

В развитии диабетических микроангиопатий еще одним, и наиболее важным, звеном является снижение содержания гликозамингликанов (ГАГ) в сосудистой системе клубочков и мезангиального матрикса. Именно поэтому в последнее время все чаще врачи прибегают к использованию лекарственных препаратов, относящихся к группе ГАГ. Одним из таких препаратов данной группы, активно используемых, в том числе у детей и подростков, является сулодексид («Вессел Дуэ Ф»).

Сулодексид - антикоагулянт, активным веществом которого является экстракт из слизистой оболочки тонкого кишечника животных, представляющий собой естественную смесь быстродвижущейся гепариноподобной фракции (80%) и дерматансульфата (20%). Сулодексид выполняет всевозможные функции: тормозит активированный фактор X, увеличивает выработку простациклина, уменьшает содержание фибриногена в плазме, повышает количество плазминогена в крови и снижает количество его ингибитора [20].

Препарат выпускают в виде двух лекарственных форм: в виде капсул по 250 ЛЕ и раствора для в/в и в/м введения 600 ЛЕ/2 мл, а лечение назначается в дополнение к стандартной терапии СД, которая включает в себя инсулинотерапию, диетотерапию, симптоматическую терапию.

По данным исследований Николаевой Н.В. выявлено, что во время применения препарата сулодексид у большей части пациентов определялось улучшение общего состояния,

дети и их родители меньше предъявляли жалоб, у некоторых пациентов уменьшилась альбуминурия, проявления ангиопатии на глазном дне, увеличилась скорость проведения импульса по периферическим нервам конечностей

А вот после прохождения полного курса лечения у детей со стажем заболевания до 5 лет отмечалось снижение скорости агрегации тромбоцитов и увеличение времени их агрегации, повышение антиагрегационной, антикоагуляционной и фибринолитической активности стенки сосудов и некоторых показателей коагуляционного звена системы гемостаза: активности антитромбина III и фибринолитической активности крови. Причем изменений данных показателей у детей, страдающих СД 1 типа более 5 лет, достоверно выявлено не было [21].

Кроме вышеизложенного исследования, есть результаты ряда авторов об использовании сулодексида у детей, имеющих осложнение в виде диабетической нефропатии. Отмечено уменьшение уровня микроальбуминурии и протеинурии, а также снижение содержания белка и глюкозы в моче у всех исследуемых детей. У 38% детей протеинурическая стадия перешла в стадию микроальбуминурии, и у такого же количества пациентов микроальбуминурия вовсе исчезла в анализах. Отмечено улучшение значений клиренса эндогенного креатинина, уменьшение коэффициента атерогенности сыворотки крови и уровня триглицеридов, т.е. отмечен атерогенный эффект препарата. Авторы также отмечают, что наиболее эффективно применение препарата отмечено у пациентов с вновь выявленной микроальбуминурией [22].

Влияние сулодексида было исследовано и у больных с СД, имеющих в анамнезе такое осложнение, как диабетическая ретинопатия. У таких пациентов отмечалось улучшение состояния сосудов сетчатки, причем больший эффект достигался при комплексном применении данного препарата с лазерной коагуляцией [23].

Кроме этого, Н.А. Гаврилов и О.Е. Тищенко изучали влияние сулодексида на показатели ЭД. Авторы отмечают, что у всех пациентов изначально уровень эндотелиальных факторов, таких как sVCAM, эндотелин, оксид азота, фибринолитическая активность сосудистой стенки, гликопротеин, был изменен, а после проведения курса терапии заметен уже нормальный уровень данных показателей. Но данных о применении сулодексида именно у детей с диабетической ретинопатией не выделено [24].

**Заключение.** Несомненно, эндотелиальная дисфункция играет основополагающую роль в развитии диабетических микро- и макроангиопатий. Причем в первую очередь продолжительность заболевания, в комплексе с другими факторами, способствует большим изменениям показателей эндотелия, а также возможности развития и прогрессирования осложнений. Эффективные методы профилактики и лечения диабетических ангиопатий у

детей - важная задача любого клинициста, для решения которой необходимо четкое понимание звеньев патогенеза для воздействия на них уже на ранних этапах нарушений. В настоящее время одним из таких препаратов с положительным эффектом является сулодексид (Вессел Дуэ Ф). На примере его применения наглядно показано, что данного рода лечение должно быть назначено именно в первые 5 лет течения СД, т.к. более позднее применение данного препарата не вызывает столь выраженных изменений показателей ЭД, а значит и уменьшения проявлений диабетических осложнений.

Несмотря на все большую заинтересованность и огромное количество исследований по данной тематике, многие моменты остаются еще до конца не изученными или же являются противоречивыми у различных авторов, что делает необходимым дальнейшее исследование роли ЭД у детей с СД 1-го типа, а также вызывает необходимость более частого использования препарата сулодексид у детского населения.

### Список литературы

1. Булка А.А. Особенности сахарного диабета у детей на территории города Курска// Сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 85-летию Курского государственного медицинского университета. В 2-х томах / Под ред. В.А. Лазаренко. 2020. С. 373-376.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко- статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 1. С. 13-41.
3. Дедов И.И., Петеркова В.А., Малиевский О.А., Ширяева Т.Ю. Детская эндокринология: учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 256 с.
4. Шабалов Н.П. Детские болезни: учебник: в 2-х т. (Национальная медицинская библиотека). Т. 2. 2016. 928 с.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет 2017. № 20 (1S). С. 1-121.
6. Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д., Кириязи Т.С., Иванов А.Н. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции // Проблемы Эндокринологии. 2020. № 66. С. 47-55.
7. Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019. Т. 18. № 2. С. 19-27.



8. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т. 16. № 1. С. 4-15.
9. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96. № 4. С. 659-665.
10. Лебедева Н.О., Викулова О.К. Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. 2012. № 2. С. 38-45.
11. Малюжинская Н.В., Степаненко К.В., Волчанский Е.И. Оценка функционального состояния микроциркуляторного русла у детей с сахарным диабетом 1 типа // Медицинский вестник Юга России. 2020. № 11 (2). С. 71-80.
12. Иванов А.Н., Пучиньян Д.М., Норкин И.А. Барьерная функция эндотелия, механизмы ее регуляции и нарушения // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 46. № 2. С. 72–96.
13. Kalani M. The importance of endothelin 1 for microvascular dysfunction in diabetes. *Vasc. Health Risk Manag.* 2008. Vol. 4 (5). P. 1061-1068.
14. Никифоров О.Н. Перекисное окисление липидов и состояние системы антиоксидантной защиты у больных инсулинзависимым сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии. 1997. Т. 43. № 5. С. 16-19.
15. Гоженко А.И., Кузнецова А.С., Кузнецова Е.С. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета. Сообщение I. Эндотелиальная дисфункция: этиология, патогенез и методы диагностики // *Эндокринология*'. 2017. Т. 22. № 2. С. 171–181.
16. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. Т. 64. № 1. С. 34–41.
17. Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете // Сахарный диабет. 2002. № 4 (17). С. 8-16.
18. Gero D. Hyperglycemia-induced endothelial dysfunction. In: Lenasi H, editor. *Endothelial dysfunction - old concepts and new challenges*. London: Intechopen. 2018. P. 179–210.
19. Панфилова В.Н. Таранушенко Т.Е., Голубенко Н.К. Вазоконстрикторный пептид эндотелии-1 у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа // Проблемы эндокринологии. 2008. № 5. С. 12-16.
20. Батюшин М.М., Галушкин А.А., Асрумян Э.Г. Сулодексид - новые перспективы в нефропротективной терапии // Клиническая нефрология. 2012. № 3. С. 56-61.
21. Николаева Н.В., Болотова Н.В. Влияние сулодексидна на состояние системы гемостаза у детей с сахарным диабетом I типа // Актуальные вопросы педиатрии: материалы науч. - практич. конф. педиатров Юга России. Ростов-н/Д., 2003. С. 14-15.

22. Шущкая Ж.В. Диабетическая нефропатия у детей и подростков: особенности диагностики и лечения // Педиатрия. 2009. № 3. С. 100-103.
23. Ищенко И.М., Миленькая Т.М. Эффективность применения препарата Вессел Дуэ Ф у больных сахарным диабетом с непролиферативной и препролиферативной диабетической ретинопатией // Фарматека. 2009. № 3. С. 82–86.
24. Гаврилова Н.А., Тищенко О.Е. Влияние сулодексида на функциональное состояние эндотелия у больных с сахарным диабетом и диабетической ретинопатией // Сахарный диабет. 2011. № 14 (2). С. 66-68.