

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Остапенко Д.П.¹, Рачкова О.В.¹, Иванова А.С.¹, Пахрова О.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, e-mail: asivanova@mail.ru

Адекватная работа свертывающей системы крови определяется функционированием 2 основных звеньев (тромбоцитарного, коагуляционного) и состоянием (целостностью) сосудистой стенки. В ходе многочисленных исследований отмечено, что при сахарном диабете в патологический процесс могут вовлекаться все три компонента системы гемостаза, что приводит к нарушению процессов нормального свертывания крови – гиперагрегации тромбоцитов и гиперкоагуляции. Цель работы – оценить показатели системы гемостаза при моделировании аллоксанового диабета. Лабораторным животным (белые крысы) был введен раствор аллоксана подкожно в дозировке 135 мг/кг массы тела с последующим выведением из эксперимента на 3-й, 7-й, 14-й и 30-й день. Оценку тромбоцитарного звена гемостаза проводили на агрегометре в присутствии индуктора аденозиндифосфата. Для исследования коагуляционного звена осуществляли измерение активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового и протромбинового времени, концентрацию фибриногена. Полученные результаты свидетельствуют, что при аллоксановом диабете у крыс отмечаются существенные нарушения сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Стимулированная агрегация тромбоцитов меняется в динамике: на 3-и сутки резко снижается, затем возрастает и превышает контрольные значения, к 30-му дню вновь происходит уменьшение показателей ее активности. Показатели как внешнего, так и внутреннего механизмов коагуляционного гемостаза увеличены весь период наблюдения, то есть возникает гипокоагуляция. Наибольшая выраженность нарушений коагуляции крови отмечается на 3-и сутки – совпадает по времени с максимальными гликемией и снижением активности тромбоцитов.

Ключевые слова: диабет, аллоксан, гемостаз, тромбоциты, агрегация, коагуляция.

DYNAMICS OF CHANGES IN HEMOSTASIS PARAMETERS IN ALLOXAN DIABETES IN THE EXPERIMENT

Ostapenko D.P.¹, Rachkova O.V.¹, Ivanova A.S.¹, Pakhrova O.A.¹

¹FSBEI HE Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Ivanovo, e-mail: asivanova@mail.ru

Adequate work of the blood coagulation system is determined by the state of 3 main links - platelet, coagulation and the state (integrity) of the vascular wall. Numerous studies have noted that in diabetes mellitus, all three components of the hemostasis system can be involved in the pathological process, which leads to disruption of normal blood coagulation processes - platelet hyperaggregation and hypercoagulation. The aim of the work is to evaluate the indicators of the hemostasis system in the modeling of alloxan diabetes. Laboratory animals (white rats) were injected with a solution of alloxan subcutaneously at a dosage of 135 mg/kg of body weight, followed by withdrawal from the experiment on the 3rd, 7th, 14th and 30th day. The assessment of the platelet link of hemostasis was carried out on an aggregometer in the presence of an adenosine diphosphate inducer. To study the coagulation link, the activated partial thromboplastin time, thrombin and prothrombin time, and fibrinogen concentration were measured. The obtained results indicate that in rats with alloxan diabetes there are significant disorders of vascular-platelet and coagulation hemostasis. Stimulated platelet aggregation changes in dynamics: on the 3rd day it sharply decreases, then increases and exceeds the control values, by the 30th day there is a decrease in its activity again. Indicators of both external and internal mechanisms of coagulation hemostasis are increased throughout the entire observation period, that is, hypocoagulation occurs. The greatest severity of blood coagulation disorders is noted on the 3rd day – it coincides in time with maximum glycemia and a decrease in platelet activity.

Keywords: diabetes, alloxan, hemostasis, platelets, aggregation, coagulation.

На сегодняшний день сахарный диабет – одна из наиболее актуальных проблем в современной медицине. Быстрое развитие сосудистых осложнений, ранняя инвалидизация, высокая смертность – ключевые характеристики данной патологии, обуславливающие

важность обсуждаемой проблемы. В Российской Федерации численность пациентов, состоящих на диспансерном учете с диагнозом «Сахарный диабет 1-го типа», составляет практически 300 тыс. человек, сахарным диабетом 2-го типа страдают более 4 млн человек [1]. По данным различных источников, сахарный диабет приводит к нарушению во всех звеньях свертывающей системы крови, провоцируя развитие тромбозов, что способствует повышению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Гипергликемия, оксидативный стресс и сдвиги рН крови (ацидоз) приводят к изменениям поверхностных структур и мембран клеток, в том числе тромбоцитов, нарушению их функции (гиперактивация), повреждению сосудистой стенки с последующим развитием эндотелиальной дисфункции, формированию DAMPs (damage-associated molecular patterns) в микрососудистом русле, усугубляющей протромботическое состояние [2, 3, 4]. Показано, что у пациентов с сахарным диабетом одновременно усиливается процесс образования тромбина, происходит изменение типа сгустка и снижается фибринолиз [4].

Результаты исследований гемостаза у пациентов, страдающих диабетом, с нашей точки зрения, нельзя считать однозначно объективными, поскольку такие больные параллельно получали инсулинотерапию с целью коррекции дефицита гормона, а также, несомненно, вели неодинаковый образ жизни. Таким образом, исследование системы гемостаза при экспериментальном сахарном диабете у лабораторных животных является более достоверным, так как все животные содержатся в одинаковых условиях и им не проводится лечение. Однако в доступных источниках информации данные об изучении системы регуляции агрегатного состояния крови при аллоксановом диабете малочисленны и ограничиваются коротким периодом наблюдения.

Цель работы – оценить показатели системы гемостаза при моделировании аллоксанового диабета у белых крыс.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на 60 белых нелинейных крысах-самцах 6–8-месячного возраста массой 240–310 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом академии (ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России) и проводилось в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных. Моделирование сахарного диабета осуществлялось путем однократного подкожного введения аллоксана моногидрата (фирма ДиаМ) в дозе 135 мг/кг [5]. По данным различных источников, диабетогенной дозой аллоксана принято считать 100–200 мг/кг. Однако однократное введение высоких доз высокотоксично и часто приводит к гибели животного. По данным литературы, доза аллоксана 135 мг/кг приводит развитию специфического повреждения β -клеток поджелудочной железы, что, в свою очередь, способствует развитию клинических (таких как полиурия, полифагия,

полидипсия, гипергликемия, потеря массы тела, выпадение шерсти) и патоморфологических признаков сахарного диабета. Оценку показателей гемостаза осуществляли на 3-й (10 крыс – группа 1), 7-й (14 крыс – группа 2), 14-й (13 крыс – группа 3) и 30-й (13 крыс – группа 4) день после введения аллоксана. Для получения контрольных значений показателей было использовано 10 животных (группа 5). Дополнительно 10 крысам был введен 0,9%-ный раствор натрия хлорида с оценкой показателей на 3-й день эксперимента (группа сравнения – группа 6). Полученные результаты в данной группе животных не отличались от показателей контрольной группы ($p > 0,05$).

У экспериментальных животных осуществляли забор крови из левого желудочка под золетилевым наркозом (1–2 мг золетила на 100 г массы животного) шприцом в пробирку с 3,8%-ным раствором цитратом натрия (соотношение по объему – 9:1) для дальнейших исследований. Развитие сахарного диабета подтверждалось патоморфологическим исследованием поджелудочной железы и определением концентрации глюкозы в плазме крови. Для патогистологического исследования поджелудочную железу извлекали и помещали в 10%-ный нейтральный формалин, далее обезживали с помощью 99%-ного изопропилового спирта и заливали парафином, выполняли срезы толщиной 5–6 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Концентрацию глюкозы в плазме крови определяли спектрофотометрическим методом (ООО «Ольвекс диагностика», Россия). Для исследования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза кровь центрифугировали в течение 15 минут при 1000 оборотов в минуту для получения обогащенной тромбоцитами плазмы. Ее использовали для оценки функции тромбоцитов оптическим турбидиметрическим методом на анализаторе агрегации тромбоцитов АТ-02 (Россия) в присутствии индуктора аденозиндифосфата (5 мкмоль/л, ООО «Технология Стандарт», Россия). Особенностью агрегации тромбоцитов крыс является наличие одной волны, поэтому агрегатограмму оценивали по таким параметрам, как: латентный период (лаг-фаза, с), скорость агрегации на 30-й секунде (%/мин), степень агрегации (%), время агрегации (с), степень дезагрегации (мин), скорость дезагрегации (%/мин). С целью оценки коагуляционного звена гемостаза оставшуюся кровь подвергали центрифугированию 15 минут при 3000 оборотов в минуту для получения бестромбоцитарной плазмы. В дальнейшем, используя диагностические наборы (ООО «Технология-Стандарт», Россия), на полуавтоматическом коагулометре проводили оценку показателей коагуляционного гемостаза – активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (оценка внутреннего механизма свертывания), тромбинового времени (оценка времени образования фибринового сгустка после добавления к плазме тромбина) и протромбинового времени (оценка внешнего механизма свертывания), концентрацию фибриногена. Статистическая обработка результатов осуществлялась

стандартным пакетом статистических программ Statistika-6,0. Вариационный анализ полученных результатов проводили в программе Statistika-6,0. Поскольку данные не подчинялись нормальному распределению, для их сравнения использовали критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Летальность животных после введения аллоксана составляла около 30%, в большинстве случаев смерть наступала на 4–5-е сутки после начала эксперимента.

Концентрация глюкозы в крови у контрольных животных составляла 9,35 ммоль/л, на 3-и сутки – 71,98 ммоль/л ($p < 0,002$), на 7-е сутки – 21,68 ммоль/л ($p < 0,002$), на 14-е сутки – 18,78 ммоль/л ($p < 0,01$), на 30-е сутки – 14,84 ммоль/л ($p < 0,05$).

В ходе патоморфологического исследования полученных срезов поджелудочной железы были выявлены гидропическая дистрофия β -клеток островков Лангерганса, а также признаки нарушения кровообращения, что соответствует описанным в литературе признакам аллоксанового диабета [6, 7].

Полученные в ходе исследования данные позволили выявить значительные изменения агрегации тромбоцитов и коагуляционного гемостаза уже через 3 суток после введения аллоксана (табл. 1, 2). При анализе агрегатограммы установлено выраженное снижение всех показателей агрегации тромбоцитов: удлинение лаг-фазы на 76%, снижение скорости агрегации на 96%, степени агрегации на 93% и ее времени на 57%. Дезагрегации в данном случае не наблюдалось. В показателях коагуляционного гемостаза отмечается достоверное увеличение АЧТВ на 90%, тромбинового времени – практически в 2 раза, протромбинового времени – в 1,5 раза, концентрации фибриногена – на 35% по сравнению с контрольными значениями. Таким образом, в этот период наблюдения значительно снижается активность тромбоцитов и возникает состояние тяжелой гипокоагуляции.

Через 7 дней после введения аллоксана отмечаются уменьшение времени достижения максимальной амплитуды на 26% и увеличение скорости дезагрегации на практически в 1,5 раза по сравнению с контрольными значениями. При этом по сравнению со значениями, полученными у предыдущей группы наблюдения, отмечено значимое уменьшение продолжительности латентного периода – на 44%, увеличение скорости агрегации практически в 25 раз, степени агрегации в 19 раз, времени агрегации на 74%. У животных в этот период наблюдения отмечаются изменения показателей свертывания крови: АЧТВ уменьшается на 36% только по сравнению с предыдущей группой наблюдения, тромбиновое время увеличено на 44% по сравнению с контролем и уменьшается в 2 раза относительно 3-х суток наблюдения, протромбиновое время увеличено на 23% (контроль) и уменьшается на

52% относительно предыдущей группы (табл. 1, 2). Концентрация фибриногена увеличена на 47% относительно контроля.

Таблица 1

Динамика показателей агрегации тромбоцитов при аллоксановом диабете у крыс

Группа	Показатели Me(Q1;Q3)					
	Лат-фаза, с	Скорость агрегации на 30-й секунде, %/мин	Степень агрегации, %	Время агрегации, с	Степень дезагрегации, %	Скорость дезагрегации, %/мин
Контроль (n=10)	8,00 (9,00; 9,00)	53,0 (35,9; 63,5)	60,7 (56,2; 70,5)	353,5 (308,3; 415,5)	2,50 (1,65; 4,73)	0,58 (0,30; 0,83)
Аллоксан 3-и сутки (n=10)	15,0 (14,5; 17,3)* p1=0,00	1,74 (0,88; 2,35)* p1=0,00	3,45 (1,80; 5,23)* p1=0,00	159,5 (142,0; 176,75)* p1=0,00	0,00 (0,00; 0,00)* p1=0,00	0,00 (0,00; 0,00)* p1=0,00
Аллоксан 7-е сутки (n=14)	9,00 (8,50;9,00)# p2=0,00	68,9 (42,7; 79,0)# p2=0,00	77,8 (58,6; 102,6)# p2=0,00	263,0 (257,5; 284,0)*# p1=0,00 p2=0,00	5,60 (4,35; 16,9) # p2=0,02	1,30 (1,00; 1,75)*# p1=0,01 p2=0,00
Аллоксан 14-е сутки (n=13)	9,00 (8,75;9,25)	38,15 (26,63; 48,3)	64,9 (55,6; 73,9)	263,5 (223,0; 318,3) * p1=0,01	12,1 (8,25; 23,4) * p1=0,05	1,40 (0,93; 2,25) * p1=0,02
Аллоксан 30-е сутки (n=13)	12,0 (11,3; 12,8) * # p1=0,01 p2=0,02	15,15 (14,1; 16,9) * # p1=0,0 p2=0,01	45,8 (40,2; 55,3)	348,5 (304,5; 390,3)	5,9 (1,45; 6,83)	0,85 (0,20; 0,98) # p2=0,03

Примечание: здесь и далее * – (p1) достоверное отличие от контрольных значений (p<0,05); # – (p2) достоверное отличие от предыдущей группы наблюдения (p<0,05).

Таким образом, показатели активности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза не только меняются в противоположную сторону относительно предыдущего срока наблюдения, но некоторые даже увеличиваются относительно контроля. Активность коагуляционного гемостаза остается ниже контрольных значений, но выраженность гипокоагуляции по сравнению с предыдущим сроком наблюдения уменьшается.

Динамика показателей коагуляционного гемостаза при аллоксановом диабете у крыс

Группа	Показатели Me(Q1;Q3)			
	АЧТВ, с	Тромбиновое время, с	Протромбиновое время, с	Концентрация фибриногена, г/л
Контроль (n=10)	20,3 (19,7; 23,4)	36,6 (31; 39,8)	24,1 (23,0; 27,7)	1,60 (1,55; 1,70)
Аллоксан 3-и сутки (n=10)	37,5 (33,6; 44,3)* <i>p1=0,01</i>	120,0 (91,8; 120,0)* <i>p1=0,00</i>	65,4 (54,2; 68,0)* <i>p1=0,02</i>	2,20 (2,15; 2,25)* <i>p1=0,00</i>
Аллоксан 7-е сутки (n=14)	24,3 (22,0; 29,2) [#] <i>p2=0,02</i>	48,5 (47,3; 53,6) [#] <i>p1=0,01</i> <i>p2=0,00</i>	30,9 (28,8; 36,5) [#] <i>p1=0,05</i> <i>p2=0,04</i>	2,32 (1,96; 2,69)* <i>p1=0,02</i>
Аллоксан 14-е сутки (n=13)	24,6 (22,6; 27,1)* <i>p1=0,05</i>	42,7 (41,0; 45,6)* <i>p1=0,04</i>	36,0 (34,2; 38,7)* <i>p1=0,03</i>	2,39 (2,38; 2,52)* <i>p1=0,01</i>
Аллоксан 30-е сутки (n=13)	26,8 (22,4; 30,0)* <i>p1=0,046</i>	51,3 (48,2; 52,1)* <i>p1=0,00</i>	34,9 (33,4; 39,2)* <i>p1=0,00</i>	2,06 (1,91; 2,12)* <i>p1=0,00</i>

Через 14 дней после начала эксперимента при оценке агрегатограммы отмечены уменьшение времени агрегации на 28%, увеличение значений степени дезагрегации в 5,5 раза и скорости дезагрегации почти в 2 раза по сравнению с контрольными показателями. При оценке показателей коагуляционного гемостаза отмечаются следующие нарушения: АЧТВ по сравнению с контрольными значениями больше на 18%, тромбиновое время – на 23%, протромбиновое время – на 44%, концентрация фибриногена – на 44%. По сравнению с предыдущим сроком наблюдения результаты достоверно не отличаются.

Спустя 30 суток после введения аллоксана выявлены удлинение латентной фазы на 46% и снижение скорости агрегации на 68% по сравнению с контрольными значениями. При сравнении полученных данных с результатами предыдущей группы наблюдения также выявлены увеличение продолжительности лаг-фазы на 38%, снижение скорости агрегации на 59% и скорости дезагрегации на 62%. Показатели коагуляционного гемостаза остаются повышенными относительно контрольных значений и не отличаются от предыдущей группы наблюдения: АЧТВ увеличено на 23%, тромбиновое время – на 46%, протромбиновое время –

на 43%, а концентрация фибриногена – на 22%. Получается, что в отношении активности тромбоцитов отмечается снижение показателей, а в отношении коагуляционного гемостаза – стабильно сохраняется гипокоагуляция.

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что введенная доза аллоксана приводит к развитию экспериментального сахарного диабета, о чем свидетельствуют наличие характерных патоморфологических изменений в поджелудочной железе, а также концентрация глюкозы крови. Результаты нашего исследования выявляют наиболее существенные изменения как активности тромбоцитов, так и коагуляционного гемостаза на 3-и сутки эксперимента. В этот период у животных концентрация глюкозы в крови повышалась примерно в 7 раз по сравнению с контролем, что может оказывать очень выраженное влияние на параметры внутренней среды организма. По нашему мнению, гипергликемия в сочетании с оксидативным стрессом, а также изменение уровня pH крови [2, 3] являются ключевыми факторами формирования нарушений гемостаза при сахарном диабете. В результате гипергликемии происходит накопление конечных продуктов гликирования (AGE), которые стимулируют образование активных форм кислорода путем взаимодействия с собственными рецепторами (RAGE) [4]. Накопление активных форм кислорода способствует их повреждающему действию, стимулирует окислительную модификацию белков, липидов, нуклеиновых кислот, что, в конечном счете, приводит к нарушению их структуры и функции. В условиях гипергликемии и оксидативного стресса в сосудистом русле развивается эндотелиальная дисфункция. Обнажение субэндотелиального слоя в результате повреждения эндотелия при сахарном диабете способствует адгезии, агрегации и гиперактивации тромбоцитов, активации свертывания крови за счет увеличения экспрессии молекул адгезии семейства селектинов и иммуноглобулинов, молекул адгезии тромбоцитов и эндотелиальных клеток (ICAM, VCAM, P-селектин); при этом нарушается выработка фактора Виллебранда, простациклина, активатора плазминогена, тромбоглобулина [8, 9].

Основными механизмами изменений в коагуляционном звене гемостаза у экспериментальных животных, с нашей точки зрения, являются нарушения белкового обмена в совокупности с гипергликемией. Повышение концентрации глюкозы в крови приводит к гликированию различных белков, являющихся компонентами свертывающей системы крови: в результате этого происходит изменение заряда белка, его конформации, активного центра и, как следствие, нарушение его функции [10]. В литературе имеются достаточные данные о формировании патологических процессов, помимо поджелудочной железы, в печени (жировая дистрофия, фиброз), в том числе и при аллоксановом диабете в эксперименте [7]. При абсолютной недостаточности инсулина в печени как инсулинзависимом органе нарушается поступление глюкозы в гепатоциты, что, в конечном счете, стимулирует липолиз за счет

эффектов контринсулярных гормонов. Увеличение количества свободных жирных кислот (за счет усиления их образования и снижения скорости окисления) на начальных этапах, а затем включение механизмов свободнорадикального окисления жирных кислот и развивающийся оксидативный стресс приводят к разрушению мембран и гибели гепатоцитов. Учитывая наличие патологических изменений в структуре печени, можно сделать вывод о нарушении ее белково-синтетической функции, а именно синтеза белков свертывающей системы крови, что приводит к развитию состояния гипокоагуляции.

Заключение. При аллоксановом диабете у крыс отмечаются существенные нарушения сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Стимулированная агрегация тромбоцитов меняется в динамике: на 3-и сутки резко снижается, затем возрастает и превышает контрольные значения, к 30-му дню вновь происходит уменьшение показателей ее активности. Показатели как внешнего, так и внутреннего механизмов коагуляционного гемостаза увеличены весь период наблюдения, то есть возникает гипокоагуляция. Наибольшая выраженность нарушений коагуляционного гемостаза отмечается на 3-и сутки – совпадает по времени с максимальными гликемией и снижением активности тромбоцитов.

Список литературы

1. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // Терапевтический архив. 2019. № 91 (10). С. 4-13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
2. Муха Н.В., Филев А.П., Цырендоржиева В.Б., Зобнина Е.С., Крылов М.А., Эпельбаум Н. В. Закономерности корреляционных взаимосвязей между показателями микроциркуляции и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при диабетическом кетоацидозе // IX съезд терапевтов Забайкальского края. 2021. С. 63-64.
3. Муха Н.В. Агрегационная способность тромбоцитов у больных сахарным диабетом 1-го типа, осложненным кетоацидозом // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2016. № 4. С. 7-10.
4. Капустин Р.В., Коптева Е.В., Аржанова О.Н., Тиселько А.В., Андросова Н.Е., Опарина Т.И. Особенности состояния коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у беременных с различными типами сахарного диабета // Сахарный диабет. 2021. Т. 24. № 3. С. 251-261. DOI: 10.14341/DM12682.
5. Уланова Т.В., Тужилкина Е.А., Русейкин Н.С. Сравнение влияний новых соединений из группы 3-гидроксипиридина и мексидола на обменные процессы при индуцированном

сахарном диабете // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. 2019. №1 (49). С. 104-109. DOI: 10.21685/2072-3032-2019-1-11.

6. Пронина Г.И., Ревякин А.О., Корягина Н.Ю., Иванов А.А., Золотова А.В., Капанадзе Г.Д., Степанова О.И., Баранова О.В. Патологические изменения поджелудочной железы и печени рыб под действием аллоксана // Биомедицина. 2013. № 3. С. 59-62.

7. Байкенова М.Б., Соколова К.В., Гетте И.Ф., Данилова И.Г. Роль лейкоцитов в повреждении печени при моделировании сахарного диабета 1 и 2 типа // Медицинская иммунология. 2022. Т. 24. № 2. С. 263-272. DOI: 10.15789/1563-0625-ROL-2368.

8. Елагина А.А., Ляшев Ю.Д., Артюшкова Е.Б., Ляшев А.Ю. Нарушение антитромботических свойств эндотелия при сахарном диабете и их коррекция пептидными препаратами // Вестник ВолгГМУ. 2020. № 1 (73). С. 156-159. DOI: 10.19163/1994-9480-2020-1(73)-156-159.

9. 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. Т. 66. № 1. С. 47-55. DOI: 10.14341/probl12212.

10. Данилова Л.А. Гликированные протеины // Педиатр. 2019. Т. 10. № 5. С. 79-86.