

Д.Б. Бальжиров ¹, Т.Г. Селиверстова ², Б.Г. Бальжиров ³, А.Н. Назарова-Рыгдылон ⁵,
Г.Ф. Жигаев ⁴, Т.А. Прокаева ⁵

ВЫБОР СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

¹ Орликовская центральная районная больница (с. Орлик)

² Иркутский государственный институт усовершенствования врачей (Иркутск)

³ Министерство здравоохранения Республики Бурятия (Улан-Удэ)

⁴ Бурятский государственный университет (Улан-Удэ)

⁵ Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко (Улан-Удэ)

Приведенные в данном обзоре факты открывают новую страницу в молекулярной биологии транспортных процессов в почке, в частности, при сахарном диабете. Выяснение механизмов молекулярного ремоделирования канальцев почки, индуцируемого патогенетическими факторами сахарного диабета, позволяет разработать тактику диагностики диабетической нефропатии на предклинической стадии и определить стратегию профилактики и коррекции тубулярных дисфункций при этом состоянии.

Ключевые слова: сахарный диабет, почки, диабетическая нефропатия, лечение

CHOOSE OF THE STRATEGY OF PREVENTION AND TREATMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY

D.B. Balzhirov ¹, T.G. Seliverstova ², B.G. Balzhirov ³, A.N. Nazarova-Rygdylon ⁵,
G.F. Zhigaev ⁴, T.A. Prokaeva ⁵

¹ Orlik Central Regional Hospital, Orlik

² Irkutsk State Institute of Physicians' Advanced Training, Irkutsk

³ Ministry of Public Health Care of Buryat Republic, Ulan-Ude

⁴ Buryat State University, Ulan-Ude

⁵ Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Ulan-Ude

The facts listed in the article open a new page in molecular biology of transport processes in the kidney, in particular at the pancreatic diabetes. The elucidation of the mechanisms of molecular remodeling of the renal tubules induced by pathogenetic factor of pancreatic diabetes allows to develop the tactics of diagnostics of diabetic nephropathy at the preclinical stage and to determine and the strategy of prevention and correction of tubular dysfunctions in this condition.

Key words: pancreatic diabetes, kidneys, diabetic nephropathy, treatment

Диабетическая нефропатия (синдром Киммелстона — Уилсона, интеркапиллярный гломерулосклероз) представляет собой проявление позднего диабетического синдрома. В основе ее лежат различные процессы, включающие узелковый и диффузный гломерулосклероз, утолщение базальной мембраны капилляров почечных клубочков, артерио- и артериолосклероз, а также канальцево-интерстициальный фиброз. Это осложнение — одна из главных причин смертности среди больных сахарным диабетом, в 17 раз повышающая ее по сравнению с общей популяцией [8, 10]. Примерно в половине всех случаев диабетическая нефропатия развивается у больных, заболевших сахарным диабетом до 20-летнего возраста. Ее клинические проявления обнаруживаются после 12 — 20 лет болезни. Однако некоторые изменения функции почек и анатомические нарушения развиваются значительно раньше [4]. Так, уже при возникновении сахарного диабета наблюдается увеличение размеров почек, просвета канальцев и скорости клубочковой фильтрации. После компенсации диабета размеры почек нормализуются, но скорость клубочковой фильтрации остается повышенной даже через 2 — 5 лет, когда при

пункционной биопсии обнаруживают утолщение базальной мембраны капилляров клубочков, что свидетельствует о начальной (гистологической) стадии диабетической нефропатии [1]. Клинически никаких других изменений в течение 12 — 18-летнего периода у больных не наблюдается, несмотря на прогрессирование анатомических нарушений. Первым клиническим проявлением диабетической нефропатии служит транзиторная протеинурия, возникающая, как правило, при физической нагрузке или ортостазе. Затем она становится постоянной при нормальной или слегка пониженной скорости клубочковой фильтрации. Значительное увеличение протеинурии, превышающей 3 г/сут и достигающей иногда 3 г/л, сопровождается диспротеинемией, характеризующейся гипоальбуминемией, уменьшением IgG, гипергаммаглобулинемией и увеличением α₂-макроглобулинов. Одновременно у 40 — 50 % больных развивается нефротический синдром, появляется гиперлипидемия соответственно IV типу по Фридрихсену [7]. Через 2 — 3 года существования постоянной протеинурии появляется азотемия, увеличивается содержание в крови мочевины, креатинина, снижается клубочковая фильтрация.

Дальнейшее прогрессирование заболевания приводит еще через 2–3 года к развитию у половины больных клинического синдрома почечной недостаточности, особенно быстрое нарастание которой наблюдается у больных с выраженной протеинурией в сочетании с нефротическим синдромом [6]. С развитием почечной недостаточности резко снижается скорость клубочковой фильтрации, возрастают уровни остаточного азота (более 100 мг/%) и креатинина (более 10 мг/%), выявляется гипо- или нормохромная анемия. У 80–90 % больных на этой стадии заболевания значительно повышается артериальное давление. Генез последней обусловлен главным образом задержкой натрия и гиперволемией. Тяжелая артериальная гипертензия может сочетаться с сердечной недостаточностью по правожелудочковому типу или осложняться отеком легких [3, 5, 14].

Почечная недостаточность обычно сопровождается гиперкалиемией, которая может достигать 6 ммоль/л и более, что проявляется характерными изменениями ЭКГ. Ее патогенез может быть обусловлен внепочечными и почечными механизмами. К первым относятся уменьшение содержания инсулина, альдостерона, норадреналина и гиперосмолярность, метаболический ацидоз, бета-адреноблокаторы. Ко вторым — уменьшение клубочковой фильтрации, интерстициальный нефрит, гипоренинемический гипоальдостеронизм, ингибиторы простагландинов (индометацин) и альдактон [12].

У части больных с явлениями почечной недостаточности изменяется течение сахарного диабета, что выражается в уменьшении суточной потребности в инсулине, обусловленном снижением аппетита больных из-за возникающих тошноты и рвоты, а также в связи с уменьшением деградации инсулина в почках и увеличением периода его полужизни.

Клиническое течение и проявление диабетической нефропатии у больных I и II типами диабета имеют существенные различия. При II типе диабета нефропатия прогрессирует значительно медленнее и не является основной причиной летальных исходов.

Лечение сахарного диабета имеет целью предупреждения или устранения кетоацидоза, гипергликемии и глюкозурии, достижения и поддержания идеальной массы тела, максимальное устранение нарушений липидного, белкового обменов и предупреждение возникновения или прогрессирования диабетической микроангиопатии, атеросклероза и свойственных сахарному диабету неврологических нарушений. Современные методы лечения, базирующиеся на правильной оценке патофизиологической сущности болезни, состоят из диетотерапии, применения пероральных гипогликемизирующих препаратов и инсулинотерапии.

На основе представлений о нарушениях метаболизма глюкозы как важнейшего этиологического фактора диабетической ангиопатии, а также с учетом результатов проспективных исследований

по влиянию контроля диабета на предотвращение развития хронических осложнений этого заболевания сложилась стратегия лечения, в том числе с определением целевых значений гликемии, уровня гликированного гемоглобина, артериального давления и показателей липидного спектра.

Лечение диетой является основным и обязательным компонентом лечебного комплекса мероприятий при любых клинических и патогенетических формах сахарного диабета. Основные принципы диетотерапии заключаются в ограничении или устранении из диеты легкоусвояемых углеводов, обеспечении организма больного физиологическими количествами белков, жиров, углеводов и витаминов для поддержания идеальной массы тела, максимальной компенсации углеводных и других видов обмена и сохранения трудоспособности больных. Диетические мероприятия в сочетании с инсулинотерапией характеризуются также принципом дробного введения углеводов в соответствии с моментами начального и максимального проявления сахаропонижающего действия различных препаратов инсулина или пероральных антидиабетических средств. Одновременно пациенты нуждаются в получении витаминов в виде препаратов, так как только за счет пищевых продуктов невозможно устранить их дефицит в организме. Больным сахарным диабетом показаны напитки, отвары и настои из плодов шиповника, черники, черной смородины, черной и красной рябины, ежевики, лимона. Много витаминов содержат также фрукты и овощи.

Больным сахарным диабетом II типа, а также имеющим избыточную массу тела назначают на фоне гипокалорийной диеты 2–3 раза в неделю разгрузочные дни, когда калорийность продуктов должна составлять 300–800 ккал: творожно-кефирный день (творог жирный — 200 г, кефир — 400 г) — 690 ккал; мясной (говядина отварная — 400 г, столько же сырой или отварной белокачанной капусты, вместо нее (при плохой ее переносимости) можно назначить в виде гарнира салат, морковь, огурцы, помидоры, зеленый горошек, цветную капусту и др.) — 690 ккал; яблочный (1,5 кг яблок) — 690 ккал; огуречный (2 кг огурцов и 3 г соли) — 300 ккал; смешанный овощной разгрузочный день (капуста, редис, салат, морковь, лук, огурцы, помидоры, петрушка, укроп и др. в виде салата — всего до 2 кг, заправлять лимонным соком) — 450–500; овсяный (200 г овсяной крупы варят на воде и добавляют 25 г сливочного масла) — 800 ккал; фруктово-яичный (5 раз в день назначают по 1 яйцу и по 100 г яблок с чашкой кофе или отвара шиповника без сахара (проводится при нормальной функции печени) — 750 ккал; кефирный (1,5 л кефира) — 840 ккал.

Показателем возможности использования диеты в виде монотерапии является достижение суточных колебаний гликемии от 100 до 200 мг/% при отсутствии глюкозурии. Если ее колебания превышают указанные цифры, то сочетают диетотерапию с таблеточными сахаропонижающими препаратами или инсулином.

Механизм сахаропонижающего действия СП связывают со стимуляцией секреции эндогенного инсулина, подавлением продукции глюкагона и уменьшением поступления глюкозы из печени в кровотоки, а также с увеличением чувствительности инсулинзависимых тканей к эндогенному инсулину вследствие стимуляции связывания с ним рецепторов или увеличения его пострецепторного механизма действия. Существуют данные о том, что при одновременном применении нескольких СП влияние на тот или иной патогенетический фактор осуществляется более эффективно. Этим объясняется использование в клинической практике комбинации различных сульфаниламидных препаратов. Большинство СП метаболизируются в печени (кроме хлорпропамида) и выводятся почками. Удлинение сахаропонижающего эффекта, присущее некоторым СП, обусловлено либо дополнительным гипогликемизирующим влиянием их метаболитов (ацетогексамид), либо связыванием с белками плазмы (хлорпропамид). Препараты, действующие в течение 6–8 ч, быстро метаболизируются в организме. Принципиально новыми СП являются гликлазид и глюренорм. Гликлазид, кроме сахаропонижающего действия, обладает и ангиопротекторным эффектом, определяемым снижением накопления фибрина в аорте, уменьшением агрегации тромбоцитов и эритроцитов, а также прессорного действия катехоламинов на периферические сосуды, способствуя улучшению микроциркуляции. Препарат метаболизируется в печени и выводится почками. Глюренорм отличается от всех СП тем, что 95 % его выводится кишечником и лишь 5 % — почками. Назначение СП больным этого контингента обычно вызывает снижение гликемии и увеличение толерантности к углеводам. Лечение начинают с минимальных доз, увеличивая их под контролем гликемического профиля. При недостаточной эффективности выбранного СП его заменяют другим или назначают комплекс сульфаниламидных препаратов, включающий два или три лекарственных вещества. Учитывая ангиопротекторный эффект гликлазида (диамикрона, предиаана, диабетона), желателно включать его в качестве одного из компонентов в набор СП. Длительно действующее СП, особенно хлорпропамид, не следует назначать при нефропатии I степени и больным в пожилом и старческом возрасте из-за невозможности его кумуляции и возникновения в связи с этим гипогликемических состояний. При наличии диабетической нефропатии используется глюренорм в виде монотерапии или в сочетании с инсулином независимо от ее стадии.

Длительное лечение СП (более 5 лет) у 25–40 % больных вызывает снижение к ним чувствительности (резистентность), которое обусловлено уменьшением связывания СП с рецепторами инсулиночувствительных тканей, нарушением пострецепторного механизма или снижением активности В-клеток поджелудочной железы [14, 15]. Деструктивный процесс в В-клетках, спрово-

ждающийся уменьшением секреции эндогенного инсулина, чаще всего имеет аутоиммунное происхождение и выявляется у 10–20 % больных. Наши исследования содержания в крови С-пептида у 30 взрослых больных, переведенных через несколько лет лечения СП на инсулин, обнаружили значительное понижение уровня первого у 10 % больных. В остальных случаях его содержание соответствовало норме или превышало ее, что позволило снова назначать больным пероральные сахаропонижающие препараты [11]. Во многих случаях резистентность к СП устраняется через 1–2 месяца лечения инсулином, и чувствительность к СП полностью восстанавливается. В ряде случаев, особенно после перенесенного гепатита, на фоне выраженной гиперлипидемии, несмотря на высокий уровень С-пептида, компенсировать течение сахарного диабета без применения препаратов инсулина не удается [5, 9]. Дозировка СП не должна превышать 3–4 таблеток в день в 2 приема (для хлорпропамида — не более 2 таблеток), поскольку повышение их дозы, не приводя к улучшению сахароснижающего эффекта, лишь увеличивает риск побочного действия препаратов. В первую очередь нежелательный эффект СП выражается в возникновении гипогликемических состояний при передозировке лекарства или на фоне несвоевременного приема пищи в сочетании с физической нагрузкой или употреблением алкоголя; при комплексном использовании СП с некоторыми лекарственными препаратами, усиливающими их сахаропонижающий эффект (салициловая кислота, фенилбутазол, ПАСК, этионамид, сульфafenозол). Следствием применения СП могут быть и аллергические или токсические реакции (кожный зуд, крапивница, отек Квинке, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, гипохромная анемия), реже — диспепсические явления (тошнота, боли в подложечной области, рвота). Иногда наблюдается нарушение функции печени в виде желтухи, обусловленной холестазом [2]. На фоне применения хлорпропамида вероятно задержка жидкости, как следствие потенцирования эффекта антидиуретического гормона.

Бигуаниды представляют собой производные гуанидина: диметилбигуаниды (глюкофаж, метформин, глформин, диформин) и бутилбигуаниды (адебит, силубин, буформин).

Длительность действия этих веществ — от 6 до 8 часов. Их сахаропонижающее действие обусловлено повышением утилизации глюкозы мышечной тканью путем усиления анаэробного гликолиза в присутствии эндогенного или экзогенного инсулина. В отличие от СП, бигуаниды не оказывают стимулирующего действия на секрецию инсулина, но обладают способностью потенцировать его эффект на рецепторном и пострецепторном уровнях. Кроме того, механизм их действия связывается с торможением глюконеогенеза и освобождения глюкозы из печени и частично — с уменьшением абсорбции

глюкозы в кишечнике. Усиление анаэробного гликолиза вызывает избыточное накопление в крови и тканях молочной кислоты, которая является конечным продуктом гликолиза. Снижение активности пируватдегидрогена уменьшает скорость превращения молочной кислоты в пировиноградную и метаболизм последней в цикле Кребса. Это приводит к накоплению молочной кислоты и сдвигу рН в кислую сторону, что в свою очередь вызывает и усугубляет тканевую гипоксию. Меньшей способностью вызывать молочнокислый ацидоз обладают препараты группы бутилбигуанидов. Метформин и его аналоги практически не вызывают накопления молочной кислоты. Бигуаниды, кроме сахароснижающего, обладают анорексигенным (способствующим похуданию до 4 кг в год), гиполипидемическим и фибринолитическим эффектом. Лечение начинают с малых доз, при необходимости увеличивая их число в зависимости от показателей гликемии и глюкозурии. Чаше бигуаниды комбинируют с различными сульфаниламидными препаратами при недостаточной эффективности последних. Показанием к применению бигуанидов служит сахарный диабет II типа в сочетании с ожирением. Учитывая возможность молочнокислого ацидоза, следует с осторожностью применять их больным с сопутствующими изменениями печени, миокарда, легких и других органов, поскольку при этих заболеваниях наблюдается увеличение концентрации молочной кислоты в крови и без применения бигуанидов. Желательно во всех случаях перед назначением бигуанидов больным сахарным диабетом при наличии патологии внутренних органов использовать отношение лактат / пируват и начинать лечение только при отсутствии превышения норм этого показателя (12 : 1). Проведенные на кафедре эндокринологии Российской медицинской академии последилопломного образования (РМАПО) клинические испытания метформина и его отечественного аналога — глиформина — показали, что накопления молочной кислоты в крови и увеличения отношения лактат / пируват у больных сахарным диабетом не происходит. При использовании препаратов группы адебита, а также при лечении только сульфаниламидными препаратами (у больных с сопутствующими заболеваниями внутренних органов), у некоторых наблюдалась тенденция к повышению отношения лактат / пируват, которая устранялась добавлением в дозы 0,08 — 0,12 г/сут дипромония — препарата метаболического действия, способствующего активации пируватдегидрогеназы. Абсолютным противопоказанием для применения бигуанидов служит состояние кетоацидоза беременности, лактация, острые воспалительные заболевания, хирургические вмешательства, нефропатия II — III стадии, хронические заболевания, сопровождающиеся тканевой гипоксией. Побочный эффект бигуанидов выражается в молочнокислом ацидозе, аллергических кожных реакциях, диспепсических явлениях (тошнота, чувство дискомфорта в об-

ласти живота и профузный понос), обострении диабетической полинейропатии (из-за уменьшения абсорбции витамина В₁₂ в тонкой кишке). Гипогликемические реакции возникают редко.

Фитотерапия. В лечении сахарного диабета применяются и растительные препараты, представляющие собой отвары, например, из листьев черники, и настойки различных трав — заманихи, женьшеня, элеутерококка. Хороший эффект дают и официальные растительные наборы — арфазетин и мирфазин, выпускаемые в нашей стране и используемые в виде отвара.

В состав арфазетина входят: черника (побеги) — 0,2 г, фасоль (створки) — 0,2 г, заманиха высокая (корни) — 0,15 г, хвощ полевой (травы) — 0,1 г, ромашка аптечная (цветки) — 0,1 г.

Фитотерапию можно применять только как дополнительный метод на фоне основного вида лечения сахарного диабета.

Лечение сахарного диабета инсулином. Несмотря на появление в терапии сахарного диабета новых пероральных препаратов, снижающих сахар, вопросы инсулинотерапии, получение современных видов инсулина остаются актуальными, так как благодаря его применению быстро нормализуются нарушенные виды обмена веществ.

Инсулин для лечения сахарного диабета применяется с 1922 г., когда он был впервые получен из поджелудочной железы Бантингом и Бестом. Инсулинотерапия позволяет сохранить работоспособность больного и удлинить его жизнь. Если до открытия препарата диабетическая кома приводила к летальному исходу, то в настоящее время благодаря инсулинотерапии отмечается значительное снижение развития диабетических коматозных состояний и выведение больного из них. Применение инсулина позволяет с успехом проводить в настоящее время даже полостные операции.

Абсолютные показания для инсулинотерапии: кетоацидоз, прекоматозное состояние, диабетическая, молочнокислая, гиперосмолярная комы, значительная декомпенсация сахарного диабета, обусловленная различными факторами (стрессовые ситуации, инфекции, травмы, оперативные вмешательства, обострение соматических заболеваний). При ликвидации провоцирующих моментов (при показаниях) проводится индивидуальный подбор пероральных сахароснижающих средств; диабетическая нефропатия с нарушением азотовыделительной функции почек (нефросклеротическая стадия диабетического гломерулосклероза); тяжелые поражения печени: диабетическая печень с наличием жировой инфильтрации, нарушение функциональной активности печеночной паренхимы (гепатит, цирроз); беременность и роды; диабет I типа; резистентность к пероральным сахароснижающим средствам; тяжелые дистрофические поражения кожи (карбункулы, фурункулез, трофические язвы, некробиоз); значительное истощение больного. Инсулин приводит к нормализации жирового и углеводного обменов,

повышает образование жира из углеводов, обладает анаболическим и антикатаболическим свойствами; отсутствие эффекта от диетотерапии и сахароснижающих пероральных средств, а также при наличии противопоказаний к их применению; тяжелые хирургические вмешательства, особенно полостные, травмы, приводящие к значительной декомпенсации сахарного диабета и нередко к кетоацидозу; длительно существующий воспалительный процесс в любом органе (туберкулез легких, пиелонефрит и т.д.). Назначение инсулина приводит к более благоприятному исходу сопутствующих заболеваний.

Назначение инсулина крайне нежелательно для больных с ожирением, так как это приводит к еще большему увеличению массы тела. Если у таких больных имеются показания для инсулинотерапии, следует назначить препараты инсулина в минимально эффективных дозах.

Приведенные в обзоре факты можно рассматривать в качестве отправной точки коррекции метаболических процессов в почке и организме при сахарном диабете. Выяснение механизмов молекулярного ремоделирования канальцев почки, инициируемого патогенетическими факторами СД, позволяет разработать тактику диагностики ДН на предклинической стадии и определить новую стратегию профилактики и коррекции тубулярных дисфункций при диабетической нефропатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрарова Э.Р., Борисов И.А., Гордеев А.В. и др. Поражение почек у больных сахарным диабетом пожилого возраста // *Терапевтический архив*. — 1998. — Т. 70, № 6. — С. 18–20.
2. Абусуев С.А., Кадиева Г.М., Джамалутдинова Н.А. и др. Гепатопатия при сахарном и несахарном диабете // *Активная проблема современной эндокринологии*. — СПб., 2001. — С. 2–5.
3. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. — М., 1994. — 330 с.
4. Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н. Молекулярные механизмы функционирования канальцев почки при сахарном диабете: выбор новой стратегии профилактики и лечения диабетической нефропатии // *Нефрология*. — 2008. — Т. 12, № 2. — С. 29–35.

Сведения об авторах

Бальжиров Доржи Баирович — главный врач Орликовской ЦРБ (тел.: 8 (924) 357-74-97).

Селиверстова Татьяна Геннадьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии ИГИДУВа (тел.: 8 (908) 641-34-62).

Бальжиров Баир Гвиболович — кандидат медицинских наук, заместитель председателя Правительства Республики Бурятия по социальному развитию (тел.: 8 (924) 756-21-24).

Назарова-Рыгдылон Алина Николаевна — заведующая Эндокринологическим диспансером Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко (тел.: 8 (3012) 43-73-07).

Жигаев Геннадий Федорович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии Бурятского государственного университета (тел.: 8 (924) 393-51-62).

Прокаева Татьяна Александровна — врач-невролог нейрохирургического отделения Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко (670031, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12; тел.: 8 (3012) 43-70-03).

5. Бобырев Ю.А., Турова Е.А., Дидковская А.Г. Медицинская реабилитация больных с инсулин-независимым сахарным диабетом на госпитальном этапе // *Воен. мед. журн.* — 2000. — № 1. — С. 31–34.

6. Борисовская Л.И. Клинико-морфологические изменения печени при сахарном диабете : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1981. — 24 с.

7. Вознесенская Т.С., Сергеева Т.В. Нефротический синдром при болезни минимальных изменений (почки), фокальном сегментарном гломерулосклерозе и фокальном мезангиопролиферативном гломерулонефрите // *Терапевтический архив*. — 2002. — Т. 74, № 6. — С. 31–34.

8. Тареева И.Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита // *Терапевтический архив* — 1996. — № 6 — С. 5–10.

9. Трусев В.В., Филимонов М.А., Казаков И.А. и др. Клиническое значение радиоиммунологического определения β_2 -микроглобулина у больных с патологией почек // *Терапевтический архив*. — 1988. — Т. 60, № 11. — С. 117–120.

10. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: перспективы лечения // *Терапевтический архив*. — 2002. — Т. 74, № 6. — С. 24–27.

11. Brod S.A., Malone M., Darcan S. et al. Ingestion interferon- α suppressed type 1 diabetes in non-obese diabetic mice // *Diabetologia*. — 1998. — N 41. — P. 1227–1232.

12. Coppack S.W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue // *Proc. Nutr. Soc.* — 2001. — N 60. — P. 349–356.

13. Foulis A.K., McGill M., Farquaharson M.A. Insulinitis in type 1 diabetes mellitus in man-macrophages, lymphocytes and interferon- γ containing cells // *J. Pathol.* — 1991. — Vol. 165. — P. 97–103.

14. Myllymaki J., Syrjanen J., Helin H. et al. Vascular diseases their risk factors in IgA nephropathy // *Nephrol. Dial. Iplant.* — 2006. — Vol. 21, N 7. — P. 1876–1882.

15. Wadt K.A.W., Larsen C.M., Andersen H.U. et al. Ciliary neurotrophic factors potenciales the β -cell inhibitory effect of IL-1B in rat pancreatic islets associated with increased expression inducible nitric oxide synthetase // *Diabetes*. — 1998. — Vol. 47. — P. 1602–1608.