

## ВПЛИВ СТАНУ КОМПЕНСАЦІЇ ДІАБЕТУ НА РІВЕНЬ sP-СЕЛЕКТИНУ ТА ЦИТОКІНІВ У КРОВІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ТА АРТЕРІЙНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

**А.М. Урбанович**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
Кафедра ендокринології та клінічної фармакології (зав. - доц. А.М. Урбанович)

### Реферат

**Мета.** Вивчити зміни вмісту sP-селектину та цитокінів, зокрема ІЛ-2, ІЛ-6 та ТНФ- $\alpha$  у плазмі крові хворих на цукровий діабет 2-го типу із різною компенсацією захворювання та артеріальною гіпертензією, а також дослідити можливий взаємозв'язок між sP-селектином та цитокінами.

**Матеріал і методи.** Обстежено 137 хворих на цукровий діабет 2-го типу із АГ I-II ст. та без АГ (72 жінки та 65 чоловіків). Рівень sP-селектину, ІЛ-2, ІЛ-6, ТНФ- $\alpha$  у сироватці крові визначали імуноферментним методом.

**Результати й обговорення.** Виявлено вірогідне зростання рівня sP-селектину у сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу із погіршенням компенсації діабету та приєднанням АГ; зростання рівня ІЛ-6 у групах із доброю та задовільною компенсацією діабету та ТНФ- $\alpha$  у групах із поганою компенсацією при приєднанні АГ. Виявлено зворотній кореляційний зв'язок між вмістом sP-селектину та ТНФ- $\alpha$  у групах із поганою компенсацією ЦД 2 типу та АГ та без АГ, більшої сили у групі із ЦД 2 типу та АГ.

**Висновок.** Рівень sP-селектину крові зростає із погіршенням компенсації ЦД 2 типу та із приєднанням АГ. Високовірогідні зворотні кореляційні зв'язки між рівнями sP-селектину та ТНФ- $\alpha$  у групах хворих із недостатньою компенсацією діабету можуть свідчити про взаємопотенціюючу роль цих факторів у розвитку та наростанні декомпенсації ЦД 2 типу та АГ.

**Ключові слова:** sP-селектин, інтерлейкін-2, інтерлейкін-6, тумор-некротичний фактор- $\alpha$ , цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія

### Abstract

INFLUENCE OF DIABETES MELLITUS COMPENSATION LEVEL ON SP-SELECTIN AND CYTOKINES LEVELS IN SERUM OF THE PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND ARTERIAL HYPERTENSION

A.M. URBANOVYCH

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

**Aim.** To examine changes in the content of sP-selectin and cytokines (including IL-2, IL-6 and TNF- $\alpha$ ) in the serum of the patients with different levels of type 2 DM compensation, associated and unassociated with arterial hypertension, and to explore the possible relationship between SP-selectin and cytokines levels.

**Material and Methods.** The study involved 137 patients with type 2 DM with presence of arterial hypertension of II degree

and without signs of arterial hypertension (72 females and 65 males). The levels of SP-selectin, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  in the serum of the patients were determined by ELISA.

**Results and Discussion.** The significant increase of sP-selectin level in the serum of patients with diabetes mellitus type 2 was found. An obvious exacerbation of type 2 DM associated with arterial hypertension was also observed. Increase of IL-6 level was found in groups with good and satisfactory compensation of type 2 diabetes mellitus; growth of TNF- $\alpha$  in groups with poor compensation of disease associated with arterial hypertension was also revealed. Inverse correlation between sP-selectin content and TNF- $\alpha$  in the groups with poor compensation of type 2 DM associated and unassociated with arterial hypertension was also observed, with more intensive expression in the group associated with AH.

**Conclusion.** The serum level of sP-selectin increases with exacerbation of type 2 DM combined with arterial hypertension. High probable inverse correlation between the levels of sP-selectin and TNF- $\alpha$  in groups of patients with insufficiently compensated diabetes may indicate mutually potentiating influence of these factors on the development and progression of decompensated type 2 DM associated with arterial hypertension.

**Keywords:** sP-selectin, interleukin-2, interleukin-6, tumor-necrosis factor- $\alpha$ , type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension

### Вступ

На сьогодні понад 80% хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу терплять на артеріальну гіпертензію (АГ). Відповідно, у таких пацієнтів значно підвищується кардіоваскулярний ризик та зростає рання інвалідизація, смертність від серцево-судинних ускладнень [18]. При цьому за наявності ЦД виявляються такі фактори ризику серцево-судинних ускладнень, як ожиріння, дисліпідемія, порушення коагулогічних властивостей крові, ознаки системного запалення.

Молекули міжклітинної адгезії - це пов'язані із плазматичною мембраною білки, які забезпечують високоселекційну міжклітинну взаємодію. Відповідно до сучасної класифікації ці молекули поділяються на 3 типи: 1) селектини, 2) інтегрини, 3) суперсімейство імуноглобулінів. Селектини (Р-селектин, L-селектин, E-селектин) є глікопротеїнами та експресуються на тромбоцитах, деяких типах лейкоцитів та ендотелії [10].

Р-селектин - адгезійні молекули, які екс-

понується еритроцитами та тромбоцитами при активації; вони забезпечують їх взаємодію із лейкоцитами. P-селектин еритроцитів зберігається у тільцях Вейбель-Паладе; його експресія на клітинах як артерійного, так й венулярного ендотелію індукується прозапальними медіаторами. У крові визначається розчинний sP-селектин. P-селектин відіграє важливу роль у процесах взаємодії ендотеліальних клітин із клітинами крові, коагуляції, тромбоутворенні, в тому числі й у атеросклеротичних бляшках. Порушення експресії P-селектину може бути одним із факторів розвитку кардіоваскулярних подій [1, 8, 9].

Аналіз джерел літератури свідчить про те, що хронічне системне запалення є важливим компонентом розвитку ЦД 2 типу, атерогенезу, ремоделювання судинної стінки, виникнення АГ, ІХС. Цитокіни - це ендogenous медіатори, які регулюють інтенсивність та тривалість імунозапальної відповіді. У нормі вони здійснюють взаємозв'язок між неспецифічною резистентністю організму та специфічним захистом. Численна група цитокінів, зокрема інтерлейкіни (ІЛ) та тумор-некротичний фактор  $\alpha$  (ТНФ- $\alpha$ ), приймають участь у регуляції основних функцій організму як при нормальному функціонуванні, так і при патологічних станах. Вони забезпечують тісний зв'язок між різними групами клітин [12]. Є припущення, що ЦД 2 типу є результатом активації гострофазних запальних реакцій, під час яких і відбувається вивільнення цитокінів [7].

Однак, на сучасному етапі біологічні та патофізіологічні ефекти P-селектину у людському організмі, а тим більше вплив P-селектину на стан компенсації діабету та перебіг АГ, його взаємозв'язки із іншими адипоцитокінами вивчені фрагментно, і ця проблематика залишається темою наукових дискусій.

Метою дослідження було вивчити зміни вмісту sP-селектину та цитокінів, зокрема ІЛ-2, ІЛ-6 та ТНФ- $\alpha$  у плазмі крові у пацієнтів із ЦД 2 типу із різною компенсацією захворювання та артерійною гіпертензією, а також дослідити можливий взаємозв'язок між sP-селектином та цитокінами.

### Матеріал і методи

До дослідження увійшло 137 пацієнтів із ЦД 2 типу із АГ I-II ст. та без АГ (72 жінки та 65 чоло-

віків), які звернулись за консультативною допомогою на кафедру ендокринології ЛНМУ імені Данила Галицького.

Усім хворим проведено антропометричні дослідження, які включали вимірювання маси тіла і зросту хворих. Для діагностики наявності ожиріння та його ступеню застосовували класифікаційні критерії ВООЗ (1997) зі встановленням індексу маси тіла (ІМТ): за формулою:  $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$ . Діагноз ЦД 2 типу визначали згідно із рекомендаціями експертів ВООЗ. Компенсацію ЦД 2 типу верифікували згідно наказу МОЗ України № 1118 від 21.12.12 р. Діагноз АГ встановлювали на підставі вислідів анамнезу, клінічного та інструментального обстеження після виключення симптоматичних гіпертензій відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Після стандартної процедури встановлення діагнозу пацієнтам проводили добовий моніторинг АТ (ДМАТ) за допомогою електронного автоматичного вимірювача артерійного тиску ВАТ41-2, аналіз результатів проводили за допомогою програми "АРИАДА" (із автоматичним розрахунком стандартних показників).

Для порівняння рівнів sP-селектину у групах із доброю, задовільною та незадовільною компенсацією діабету та наявністю або відсутністю АГ усіх обстежених пацієнтів поділено на групи, відповідно до стану компенсації ЦД 2 типу та наявності АГ:

- 1-ша (n=18) - із доброю компенсацією ЦД 2 типу ( $HbA1c \leq 7\%$ ) та нормальними показниками АГ;
- 2-га (n=14) - із доброю компенсацією ЦД 2 типу ( $HbA1c \leq 7\%$ ) та АГ;
- 3-я (n=22) - із задовільною компенсацією ЦД 2 типу ( $HbA1c 7,1-8\%$ ) та нормальними показниками АГ;
- 4-а (n=12) - із задовільною компенсацією ЦД 2 типу ( $HbA1c 7,1-8\%$ ) та АГ;
- 5-а (n=46) - із незадовільною компенсацією ЦД 2 типу ( $HbA1c \geq 8\%$ ) та нормальними показниками АГ;
- 6-а (n=25) - із незадовільною компенсацією ЦД 2 типу ( $HbA1c \geq 8\%$ ) та АГ.

Групи пацієнтів зіставили за віком та ІМТ ( $p > 0,05$ ). Загальну характеристику груп обстежених пацієнтів подано у табл. 1.

Кров для аналізу забирали натщесерце, після 12 годин голодування. Рівень sP-селектину

Загальна характеристика обстеженого контингенту

Показник	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	Група 6
Вік, роки	54,21±1,40	57,25±1,94	52,23±1,92	53,40±2,84	53,66±0,71	53,67±0,78
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,31±1,22	30,00±1,32	30,81±1,58	34,33±2,50	30,61±0,65	32,91±0,90
Коефіцієнт талія/стегно	0,97±0,02	0,96±0,03	1,00±0,03	1,00±0,04	0,99±0,01	1,00±0,01
САТ, мм рт. ст.	125,3±1,07	149,5±2,86	123,5±2,68	145,7±4,55	121,4±0,87	143,9±1,25
ДАТ, мм рт. ст.	77,78±1,93	86,74±4,54	72,49±2,62	89,17±2,99	73,38±0,70	86,00±1,113
HbA1c, %	6,43±0,15	6,42±0,15	7,42±0,06	7,68±0,14	11,18±0,23	10,35±0,20

в крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору фірми "Bender MedSystems GmbH" (Австрія), рівень інсуліну в крові визначали імуноферментним методом ("ELISA") за допомогою набору реактивів фірми "DRG" (Німеччина), рівень HbA1c визначали методом катіонообмінної хроматографії високого тиску за допомогою автоматичного аналізатора "Biorad D-10", TNF- $\alpha$ , ІЛ-2 та ІЛ-6 за допомогою наборів реактивів фірми "Diaclone" (Франція) у клінічній лабораторії Львівського обласного ендокринологічного диспансеру.

Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою параметричних методів тесту Стюдента та кореляційного аналізу із визначенням коефіцієнта Пірсона, а у разі невідповідності нормальному розподілу - за допомогою тесту Колмогорова-Смирнова та кореляційного аналізу із визначенням коефіцієнта Спірмена. При порівнянні груп між собою застосовували тест ANOVA. Результати подано у вигляді середнього значення й стандартного відхилення та коефіцієнта кореляції r. Вірогідними вважали значення при P<0,05.

Під час клінічного дослідження дотримувалися передбачених у таких випадках заходів безпеки для здоров'я пацієнта, захисту його прав,

людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, відповідних законів України.

**Результати й обговорення**

Відмінності у вмісті sP-селектину, цитокінів та інсуліну залежно від наявності АГ та стану компенсації діабету у обстежених групах хворих подано у табл. 2.

Рівень sP-селектину крові вірогідно вищий у групах пацієнтів із ЦД 2 та АГ, порівняно із групами відповідної компенсації діабету без АГ, що подано на рис. 1. Окрім цього виявлено, що при незадовільній компенсації ЦД 2 типу, незалежно від наявності АГ, рівень sP-селектину теж вірогідно зростає. При аналізі вмісту цитокінів, залежно від стану компенсації ЦД, виявлено підвищені рівні TNF- $\alpha$  у сироватці крові у групі із поганою компенсацією ЦД 2 типу та АГ порівняно із групою без АГ та ІЛ-6 у сироватці крові у групах із доброю та задовільною компенсацією ЦД 2 типу та АГ порівняно із групами відповідної компенсації без АГ.

Деякі дослідники науковці вважають, що рівень компенсації ЦД 2 типу не впливає на активацію тромбоцитів, відповідно, і на рівень P-

Таблиця 2

Вміст sP-селектину, ІЛ-2, ІЛ-6, TNF- $\alpha$ , інсуліну у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу залежно від наявності АГ та компенсації діабету

Показник	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	Група 6
sP-селектин, нг/мл	174,5±12,97 P <sub>1-2</sub> =0,049 P <sub>1-4</sub> =0,0005 P <sub>1-5</sub> =0,033 P <sub>1-6</sub> =0,0034	244,1±35,91	208,7±25,49 P <sub>3-4</sub> =0,033 P <sub>3-6</sub> =0,032	302,5±31,88	244,7±13,55 P <sub>5-6</sub> =0,010	306,7±20,34
Інсулін, мкОд/мл	20,08±2,49	22,11±4,14	23,65±3,85 P <sub>3-5</sub> =0,049	23,26±2,78	17,51±1,11	19,43±1,34
ІЛ-2, пг/мл	6,98±0,73	7,21±0,52	6,19±0,54	7,44±1,69	6,24±0,42	6,55±0,44
ІЛ-6, пг/мл	1,57±0,17 P <sub>1-2</sub> =0,047 P <sub>1-4</sub> =0,0048	2,32±0,37	1,76±0,32 P <sub>3-4</sub> =0,047	3,25±0,75	2,67±0,41	3,66±0,81
TNF- $\alpha$ , пг/мл	8,95±1,40	10,25±1,81	6,78±2,02	10,52±1,81	7,61±0,65 P <sub>5-6</sub> =0,045	11,53±2,11

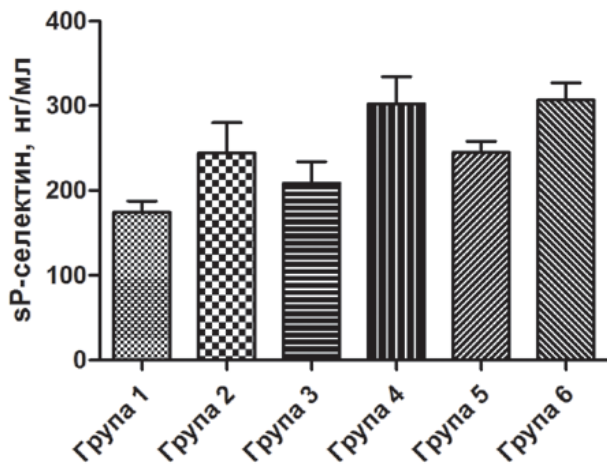


Рис. 1

Вміст sP-селектину у сироватці крові у групах пацієнтів залежно від компенсації діабету та наявності АГ

селектину [17]. Однак, у більш пізніх роботах є припущення, що стан компенсації має взаємозв'язок із рівнем P-селектину. Так, Yang S. із співдослідниками у своїй праці доводять, що висока концентрація глюкози у крові вірогідно підвищує рівень P-селектину, це підтверджують отримані наші результати щодо підвищення рівня sP-селектину при погіршенні компенсації ЦД 2 типу [16]. Segal HC зі співавторами при аналізі 14 біомаркерів у крові, пов'язаних із запаленням, тромбозом, атерогенезом, пошкодженням клітин серця та нейронів на початку транзитної ішемічної атаки або ішемічного інсульту у популяційному дослідженні Oxford Vascular Study виявили вірогідні зв'язки між наступними біомаркерами хронічного запалення та вже згаданими процесами: ІЛ-6, С-реактивним білком та P-селектином, що теж дозволяє підтвердити виявлені нами зміни у рівнях sP-селектину та ІЛ-6 у крові у обстежених групах хворих [13].

При проведенні кореляційного аналізу виявлені результати подано у табл. 3.

Необхідно відмітити внесок АГ у зростання вмісту sP-селектину у пацієнтів із ЦД 2 типу,

виявлений у цьому дослідженні. Раніш ми виявили вірогідне підвищення рівня sP-селектину крові у пацієнтів із ЦД 2 типу та АГ при зростанні тривалості ЦД 2 типу [15]. Також звертає на себе увагу зворотній кореляційний зв'язок sP-селектину із ТНФ- $\alpha$  у групах із поганою компенсацією ЦД 2 типу та АГ та без АГ, більшої сили у групі із ЦД 2 типу та АГ.

ТНФ- $\alpha$  - плейотропний цитокін із широким спектром імунологічних та не імунологічних реакцій (має цитотоксичні та прозапальні ефекти). Дослідження останніх років доводять, що ТНФ- $\alpha$  залучений до патофізіологічних ланцюгів та клінічних ознак АГ, серцевої недостатності, інфаркту міокарду. In vivo ТНФ- $\alpha$  індукуює синтез прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6, сприяє формуванню гіперглікемії, викликає молочно-кислий ацидоз, ожиріння, кахексію; in vitro стимулює продукцію ІЛ-6, молекул адгезії та прокоагуляційну активність крові. Також є відомості, що гемодинамічне перевантаження тиском є вагомим стимулом до гіперпродукції ТНФ- $\alpha$  кардіоміоцитами та некардіоміоцитними типами клітин [2, 6, 14, 11].

ІЛ-6 є багатофункціональним цитокіном, впливає на різні органи та системи. ІЛ-6 інгібує продукцію ТНФ- $\alpha$  та завершує розвиток запального процесу [4]. Відповідно, найвищі рівні цих цитокінів було виявлено у групах хворих із поганою компенсацією ЦД 2 типу та АГ. ІЛ-2, у свою чергу, активує цитотоксичні Т-клітини, моноцити, макрофаги, які підвищують синтез і секрецію ІЛ-6, ТНФ- $\alpha$ . Останній виявляє подібну активність як і ІЛ-2 щодо запальних та імунних реакцій [19].

АГ асоціюється із ендотелією дисфункцією та оксидативним стресом. Ендотеліальна дисфункція розглядається як важливий компонент інсулінорезистентності при ЦД 2 типу та АГ. Вона призводить до активованого стану, який характеризується підвищенням адгезії та агрегації тромбоцитів, підвищенням секреції P-селектину

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки між sP-селектином та медіаторами неспецифічного запалення у групах пацієнтів із ЦД 2 типу із АГ та без АГ із різною компенсацією захворювання

Пара змінних	Група 1; r	Група 2; r	Група 3; r	Група 4; r	Група 5; r	Група 6; r
селектин&ІЛ-2	-0,258	-0,322	<b>-0,058</b> <b>P=0,037</b>	0,800	-0,063	<b>-0,364</b> <b>P=0,0128</b>
селектин&ІЛ-6	-0,267	-0,108	0,126	0,100	0,036	0,014
селектин&ТНФ-а	-0,467	-0,571	-0,036	0,500	<b>-0,310</b> <b>P=0,010</b>	<b>-0,394</b> <b>P=0,0067</b>

Жирним шрифтом наведено статистично вірогідні коефіцієнти лінійної кореляції ( $p < 0,05$ )

мембранами тромбоцитів, що ми спостерігали у пацієнтів при погіршенні компенсації ЦД 2 типу та наявності АГ. Доведено, що рівень Р-селектину є підвищений при ЦД 2 типу із явними ангіопатіями [5]. Відповідно, підвищений рівень sP-селектину можна розглядати як ранній маркер судинних ускладнень ЦД 2 типу. D. Bednarska-Chabowska із співавторами при дослідженні рівнів селектинів у хворих на ЦД 1 та 2 типів, виявили, що при ЦД 2 типу із АГ, наявність АГ спричиняє підвищення рівня Р-селектину, що збігається із нашими результатами. Окрім цього, ці автори зробили висновок, що ступінь пошкодження ендотелію при ЦД залежить від супровідної гіпертензії. Зростання концентрації Р-селектину є пропорційним до ступеню наявного пошкодження стінки судини [3].

### Висновок

Рівень sP-селектину у крові зростає із погіршенням компенсації ЦД 2 типу та із приєднанням АГ. Високовірогідні кореляційні зв'язки між рівнями sP-селектину та ТНФ- $\alpha$  у групах хворих із поганою компенсацією діабету можуть свідчити про взаємопотенціюючу роль цих факторів у розвитку та наростанні декомпенсації ЦД 2 типу та АГ.

### Література

1. Aref S., Sakrana M., Hafez A.A., Hamdy M. Soluble P-selectin levels in diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Hematology*. 2005; 10(3): 183 - 187.
2. Bautista L.E., Veram L.M., Arenas I.A., Gammara G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-a) and essential hypertension. *J. Hum. Hypertension*. 2005; №19:149-154.
3. Bednarska-Chabowska D, Adamiec R, Adamiec J. The Contribution of the Selected Adhesion Molecules to the Pathogenesis of the Endothelium Injury at the Diabetes and Arterial Hypertension Patients. *Arterial Hypertension*. 2002; 2 (4): 22-24.
4. Berezhnaya NM. Cytokine regulation in pathology: rapid development and the inevitable questions. *Cytokines and Inflammation*. 2007; 6 (2): 26-34. (Бережная Н. М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы. *Цитокины и воспаление*. 2007; 6 (2): 26-34).
5. Blankenberg S., Barbaux S., Tiret L.: Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2003; 170: 191p.
6. Chae C.U., Lee R.T., Rifai N., Ridker P.M. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension*. 2001; 38: 399-403.
7. Drannik GN *Clinical immunology and allergology*. Kiev. 2010. - 547p. (Дранник Г.Н. *Клиническая иммунология и аллергология*. Дранник Г.Н.: Киев. 2010. - 547с.).
8. Glowinska B., Urban M., Peczynska J., Florys B. Soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1) and selectins (sE selectin, sP selectin, sLselectin) levels in children and adolescents with obesity, hypertension, and diabetes. *Metabolism*. 2005; 54 (8): 1020 - 1026.
9. Jiao J.A., Kelly A.B., Marzec U.M., Nieves E., Acevedo J., Burkhardt M., Edwards A., Zhu X.Y., Chavaillaz P.A., Wong A., Wong J.L., Egan J.O., Taylor D., Rhode P.R., Wong H.C. Inhibition of acute vascular thrombosis in chimpanzees by an anti-human tissue factor antibody targeting the factor X binding site. *Thromb. Haemost.* 2010; 103 (1): 224 - 233.
10. Jourdan J.E., Zhao Z.-Q., Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc. Res*. 1999; 43(4): 860-878.
11. Kovalyova O., Asheulova T. Tumor necrosis factor-alpha activity in hypertensive patients. *Archives des maladies du Coeur et des Vaisseaux*. 2002; 95 (III): 78.
12. Mattu H. S., Randeve H. S. Role of adipokines in cardiovascular disease. *Journal of Endocrinology*. 2013; 216:17-36.
13. Segal HC, Burgess AI, Poole DL, Mehta Z, Silver LE, Rothwell PM. Population-based study of blood biomarkers in prediction of subacute recurrent stroke. *Stroke*. 2014 Oct;45(10):2912-2917.
14. Tabet J.Y., Lopes M.E., Champagne S. et al. Inflammation, cytokines and anti-inflammatory therapies in heart failure. *Arch. Mal. Coeur*. 2002; 95: 204-212.
15. Urbanovych A.M. sP-selectin levels of blood in patients with type 2 diabetes mellitus with arterial hypertension. *Ukrainian Cardiology Journal*. 2014; 5: 50-53. (Урбанович А.М.. Рівень sP-селектину крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу та артеріальну гіпертензію. *Український кардіологічний журнал*. 2014; 5: 50-53).
16. Yang S., Zhao J., Chen Y., Lei M. Biomarkers associated with ischemic stroke in diabetes mellitus patients. *Cardiovasc Toxicol*. 2015; Jul 15: 1-10.
17. Yngen M., Norhammar A., Hjemdahl P. Effects of improved metabolic control on platelet reactivity in patients with type 2 diabetes mellitus following coronary angioplasty. *Diab. Vas.c Dis. Res*. 2006; 3: 52-56.
18. Zhuravlova L.V., Pyvovarov O.V. Risk factors and prediction of comorbidity of diabetes type 2 patients with hypertension. *Art treatment*. 2014; 9-10: 115-116. (Журавльова Л.В., О.В.Пивоваров. Фактори ризику та прогнозування розвитку поєднаної патології цукрового діабету 2-го типу у хворих на артеріальну гіпертензію. *Мистецтво лікування*. 2014; 9-10: 115-116).
19. Zak KP, Tronko MD, Popova VV, Butenko AK Diabetes. *Immunity. Cytokines*. K., Book Plus, 2015. - 488 p. (Зак К.П., Тронько М.Д., Попова В.В., Бутенко А.К. Сахарный диабет. *Иммунитет. Цитокины*. К.;Книга-плюс, 2015. - 488с.).