

В. И. Корчин, Т. Я. Корчина

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПРИМЕНЕНИЮ АНТИОКСИДАНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Аннотация. Сахарный диабет (СД) является сложным, многофакторным метаболическим заболеванием, имеющим тенденцию к неуклонному росту и влияющим на качество и продолжительность жизни населения. Сердечно-сосудистые осложнения, сопровождающие данную эндокринную патологию, часто приводят к ранней инвалидизации и являются причиной смерти больных. Основная роль в патогенезе диабетических ангиопатий принадлежит манифестации свободнорадикального окисления (СРО).

Исходя из этой предпосылки, целью нашего исследования явилось изучение эффективности приема антиоксиданта (АО) растительного происхождения – дигидрокверцетина (ДГК) в условиях комплексной терапии больных СД 2 типа, проживающих в условиях северного региона. Было обследовано 132 человека, из которых в основную группу вошли 78 больных СД 2 типа, в контрольную (условно здоровые, без обменных нарушений) – 54 представителя пришлого населения ХМАО – Югры. У всех обследуемых лиц определяли в крови содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность антиоксидантной системы (АОС) и сравнивали значения этих показателей между группами. На первом этапе исследования было установлено увеличение концентрации гидроперекисой липидов (ГПЛ) в 1,2 раза, малонового диальдегида (МДА) в 2 раза на фоне снижения уровня общей антиоксидантной активности (ОАА) в 2 раза и тиолового статуса в 1,1 раза по сравнению с таковыми показателями в контрольной группе. Для коррекции показателей состояния окислительного метаболизма использовали в комплексной терапии больных СД 2 типа флавоноид, обладающий выраженным антиоксидантным свойством, – дигидрокверцетин (ДГК). Сравнительный анализ продемонстрировал эффективность его использования в течение 12 недель, а именно: у больных снизилась концентрация продуктов ПОЛ (в 1,2 раза) и выросла в 1,7 раза активность АОС по сравнению с таковыми показателями до коррекции. Заслуживает внимания величина коэффициента окислительного стресса (КОС), который снизился в 2,7 раза у больных СД 2 типа при сопоставлении с аналогичным до проведения профилактических мероприятий.

Ключевые слова: сахарный диабет, окислительный стресс, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, дигидрокверцетин, Север

КОРЧИН Владимир Иванович – д.м.н., профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, профессор кафедры физиологии и спортивной медицины БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». Адрес: 628001, г. Ханты-Мансийск, ул. Ямская, 12, кв. 45. E-mail: vikhmngmi@mail.ru Тел.: +7 (922) 253-49-16.

KORCHIN Vladimir Ivanovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Worker of the Higher School of the Russian Federation, Professor, Department of Physiology and Sports Medicine, Khanty-Mansiysk State Medical Academy. Address: 628001, Khanty-Mansiysk, ul. Yamskaya, 12, kv. 45. E-mail: vikhmngmi@mail.ru Tel.: +7 (922) 253-49-16.

КОРЧИНА Татьяна Яковлевна – д.м.н., профессор, профессор кафедры общей и факультетской хирургии БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». Адрес: 628001, г. Ханты-Мансийск, ул. Ямская, 12, кв. 45. E-mail: t.korchina@mail.ru Тел.: +7 (922) 433-29-52.

KORCHINA Tatiana Yakovlevna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of General and Faculty Surgery, Khanty-Mansiysk State Medical Academy. Address: 628001, Khanty-Mansiysk, ul. Yamskaya, 12, kv. 45. E-mail: t.korchina@mail.ru Tel.: +7 (922) 433-29-52.

V. I. Korchin, T. Ya. Korchina

PATHOGENETIC APPROACH TO THE USE OF ANTIOXIDANT DRUGS IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS

Abstract. Diabetes mellitus (DM) is a complex, multifactorial metabolic disease that tends to steadily increase and affects the quality and life expectancy of the population. Cardiovascular complications accompanying this endocrine pathology most often lead to early disability and are the cause of death of patients. The main role in the pathogenesis of diabetic angiopathies belongs to the manifestation of free radical oxidation (SRO). Based on this premise, the purpose of our study was to study the effectiveness of taking an antioxidant (AO) of plant origin – dihydroquercetin (DHA) in the conditions of complex therapy of patients with type 2 diabetes living in the northern region. 132 people were examined, of which 78 patients with type 2 diabetes were included in the main group, 54 representatives of the alien population of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra were included in the control group (conditionally healthy, without metabolic disorders). The content of lipid peroxidation products in the blood of all the examined persons was determined

Keywords: diabetes mellitus, oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidant system, dihydroquercetin, North.

Введение.

Сахарный диабет (СД) продолжает оставаться самым широко распространенным заболеванием среди эндокринной патологии. Несмотря на явный прогресс в лечении, частота его не уменьшается, а неуклонно растет [2]. По данным ВОЗ, сахарный диабет и его сосудистые осложнения будут и дальше оставаться все возрастающим бременем практического здравоохранения [8].

Одной из актуальных проблем диабетологии является выяснение механизмов нарушения функционирования панкреатических бета-клеток и поиск путей их защиты от действия различных повреждающих факторов. Успехи в исследовании этиологии и патогенеза СД значительно расширили наши представления об этой эндокринной патологии [6]. Существуют различные неблагоприятные условия, которые ограничивают инсулинпродуцирующие возможности островкового аппарата поджелудочной железы и создают предпосылки для его преждевременной несостоятельности. К таковым следует отнести: обеднение продуктов питания биоантиоксидантами, стресс различного происхождения; поступление в организм прооксидантов (пестициды, токсические вещества, лекарства-окислители, фотохимические продукты смога и др. компоненты загрязнения биосферы; избыточное потребление жиров и углеводов при их недостаточном расходе; возрастное падение активности антиоксидантных ферментов, тиоловых соединений [4, 10, 15, 23, 25, 26, 34]. Это приводит к срыву функционирования антиоксидантной системы (АОС) защиты и как следствие – избыточному накоплению в организме продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [32, 35]. Последние инициируют развитие синдрома липидной перекисидации, характеризующегося повреждением биомембран, инактивацией ферментов, разрушением митохондрий и лизосом, изменением структуры и свойств гормонов и их рецепторов, подавлением клеточного деления и фагоцитоза [1, 3, 13, 18, 19, 20, 24].

Несмотря на многолетнее использование современных методов лечения СД, многие вопросы его терапии остаются нерешенными. Традиционное лечение заболевания, частично нормализующие углеводный обмен, не устраняет нарушение в метаболизме липидов и поэтому не предотвращает развитие тяжелых сосудистых осложнений диабета [6]. В связи с этим соответствующий патогенетический подход к лечению наиболее распространенной эндокринной патологии требует включение в арсенал противодиабетических средств препаратов с выраженной антиоксидантной активностью [9, 12, 16, 33].

К числу соединений, осуществляющих фармакологическую регуляцию процессов ПОЛ и способных защитить клеточные мембраны от различных химических и физических повреж-

дений, относятся природные и синтетические антиоксиданты (АО) [12, 21, 22]. По механизму действия среди веществ, тормозящих процессы СРО, различают антирадикальные ингибиторы (фенолы, полифенолы и др. оксиароматические соединения), АО, разрушающие перекиси (серосодержащие соединения) и вещества, связывающие катализаторы СРО – ионы металлов переменной валентности (хелатообразующие соединения) [12, 21, 22].

С начала 80-х годов многие исследователи проявляют повышенный интерес к использованию как природных (α -токоферол, аскорбиновая кислота, ретинол, витамин РР, коэнзим Q10 и др.), так и синтетические (ионол, эмоксипин, мексидол, пробукол, антиокс и др.)

В последнее время ряд исследователей привлек флавоноид растительного происхождения – дигидрокверцетин (ДГК), который обладает широким спектром действия, а именно: противовоспалительным, гепато- и радиопротекторным, гиполипидемическим и антиоксическим эффектами. Добывается из древесины лиственницы и эффективно используется в терапии многих заболеваний [7, 14, 16, 21, 28, 29, 36]. Особый интерес был проявлен к его мощному антиоксидательному свойству, которое было обнаружено как в модельных системах (*in vitro*), так и в экспериментальных условиях *in vivo* [5, 36, 39]. Этот флавоноид успешно зарекомендовал себя и при метаболических расстройствах, в том числе при СД [7, 14, 17, 28, 29, 39, 40].

Принимая во внимание эти сведения, сочли целесообразным использовать ДГК в комплексной терапии больных СД 2 типа и оценить его антиоксидантный эффект.

Материалы и методы исследования.

В течение 2021 – 2023гг было обследовано 132 человека в возрасте $53,6 \pm 2,1$ года, из которых были сформированы 2 группы: в I (контрольную) вошли 54 представителя пришлого населения ХМАО – Югры; во II (основную) – 78 больных СД 2 типа. Все обследуемые лица предоставили информированное добровольное согласие на проведение исследования, которое соблюдалось согласно требованиям Хельсинской декларации и реализовывалось на основании решения междисциплинарного локального этического комитета Ханты-Мансийской государственной медицинской академии.

Критерии включения в контрольную группу: условно здоровые добровольцы, сопоставимые по возрасту и полу с больными основной группы, не имеющие в анамнезе каких-либо обменных расстройств.

Критерии включения в основную группу: больные СД 2 типа более 5 лет, с проявлениями диабетических макро- и микрососудистых осложнений, принимающие пероральные сахароснижающие препараты.

Критериями исключения явилось: СД 1 типа, использование в лечении препаратов инсулина, отказ от участия в исследовании.

У всех представителей обеих групп проводили биохимический анализ крови для определения уровня гликемии, показателей липидного профиля, которые выявляли общепринятыми методами. Содержание продуктов ПОЛ в образцах сыворотки крови определяли следующими способами: гидроперекиси липидов (ГПл) – с помощью коммерческих наборов PerOx фирмы “Immundiagnostik AG” (Германия), малоновый диальдегид (МДА) с использованием отечественных тест-наборов фирмы “АГАТ”, содержащих 2-тиобарбитуровую кислоту, образующую в ходе реакции специфическую окраску. Оценку состояния АОС проводили фотометрическим методом для выявления показателей общей антиоксидантной активности (ОАА) и тиолового статуса (ТС) с использованием коммерческих наборов реагентов ImAnOx и Tiolstatus фирмы “Immundiagnostik AG” (Германия), значения которых выражали в у.е. и мкмоль SH групп /л. Наряду с этим проводили расчёт интегрального показателя – коэффициента окислительного стресса (КОС): $КОС = ГПл \times МДА / ОАА \times ТС$ [31].

Обследуемые лица основной группы были разделены на 2 подгруппы: одна получала в комплексе с традиционной терапией дополнительно антиоксидант дигидрокверцетин (ДГК) в дозе 60 мг в течение 12 недель, другая – placebo.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью прикладных программ Statistica v.10 (StatSoft Ins., США) и Microsoft EXSEL. Для описания количественных значений, соответствующих нормальному распределению, применяли среднее арифметическое (М), стандартную ошибку среднего арифметического (m). Достоверность различий в случае нормального распределения их параметров оценивали с помощью критерия Фишера-Стьюдента и принимали за значимые при $p < 0,05$.

Результаты исследования.

Известно, что при СД дисбаланс между состоянием показателей СРО и активностью антиоксидантной системы (АОС) защиты может выступать как триггер и объединяющее звено в сложной патогенетической схеме развития макро- и микроангиопатий при данном эндокринном заболевании [3, 15, 18, 24, 36]. В условиях урбанизированного Севера на организм человека неблагоприятно влияют различные факторы риска, которые способствуют преждевременному формированию дизадаптационных расстройств и развитию синдрома «полярного напряжения» (оксидативного стресса), который обусловлен избыточным накоплением свободных радикалов на фоне истощения резервов АОС [4]. Дефицит экзо- и эндогенных антиоксидантов (АО) в организме из-за несбалансированного рациона питания, негативного воздействия природно-климатических факторов, ухудшения состояния экологической среды обитания (стационарные и мобильные источники загрязнения биосферы – поллютанты) не в состоянии препятствовать развитию нарушений окислительного метаболизма [12, 16]. Принимая эти данные, сочли целесообразным исследовать влияние ДГК на показатели состояния окислительного метаболизма у больных СД 2 типа, проживающих в северном регионе (ХМАО – Югра).

Установлено, что у обследуемых пациентов основной группы до приема антиоксидантного средства показатели ПОЛ и активность АОС претерпевали существенные изменения (табл. 1). Так, концентрация первичных продуктов ПОЛ-ГПл и вторичных – МДА в сыворотке крови у больных СД 2 типа значимо увеличилась в 1,2 и 1,1 раза соответственно ($p=0,002-0,001$), что свидетельствовало об избыточном накоплении липопероксидов по сравнению с таковыми показателями у обследованных лиц контрольной группы. Наряду с этим наблюдалось достоверное изменение уровня активности АОС, в частности значения показателей ОАА и ТС были ниже в 2,0 – 1,1 раза аналогичных в группе контроля соответственно (табл., $p=0,001-0,02$). Эти выраженные изменения антиоксидантного статуса указывают на наличие истощения ресурсов системы антирадикальной защиты в организме больных СД и несостоятельности многокомпонентной системы противодействовать деструктивному влиянию свободных радикалов на сосудистую стенку, что обуславливает развитие данной патологии.

Таблица 1 – Влияние дигидрокверцетина на состояние показателей окислительного метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа, проживающих в ХМАО – Югре ($M \pm m$)

Показатель	Физиологически оптимальные величины	Обследованные лица, проживающие в ХМАО – Югре (n= 132)			
		Контрольная группа (n=54)	Основная группа – больные СД 2 типа, (n= 78)		p
			до коррекции ДГК n=30	после коррекции ДГК, n=48	
ГПл, мкмоль/л	225-450	468,6 $\pm$ 21,2	562,4 $\pm$ 22,1	473,6 $\pm$ 15,6	* $p=0,002$, ** $p=0,001$
МДА, кмоль/л	2,2-4,8	2,5 $\pm$ 2,18	5,1 $\pm$ 2,14	4,3 $\pm$ 2,15	* $p<0,001$, ** $p<0,001$
ОАА, ммоль/л	0,5-2,0	0,88 $\pm$ 0,06	0,43 $\pm$ 0,03	0,76 $\pm$ 0,04	* $p<0,001$, ** $p<0,001$
ТС, мкмоль/л	430-660	428,5 $\pm$ 19,4	378,2 $\pm$ 9,9	405,9 $\pm$ 9,73	* $p=0,02$, ** $p=0,04$
КОС, у.е.	1,6-2,3	3,1 $\pm$ 0,34	17,9 $\pm$ 2,4	6,5 $\pm$ 1,7	* $p<0,001$, ** $p<0,001$

Примечание: * p – достоверность различий между контрольной группой и основной группой до коррекции ДГК;

** p – достоверность различий между основной группой до и после коррекции ДГК.

Особо следует отметить изменения интегрального показателя КОС, который у больных СД значительно превышал в 5,7 раза таковой, регистрируемый в группе контроля (табл. 1, $p=0,001$).

Включение в комплексную терапию больных СД 2 типа антиоксиданта – ДГК – способствовало эффективному снижению продуктов ПОЛ (почти в 1,2 раза) и возрастанию активности АОС в 1,7 раза. Исключение составил показатель ТС, который существенно не изменился, что, по-видимому, связано с большим расходом тиоловых (сульфгидрильных) соединений на утилизацию свободных радикалов, ксенобиотиков.

Расчет КОС позволил выявить его выраженное достоверное снижение (в 2,75 раза) в группе больных, принимавших ежедневно ДГК по сравнению с аналогичным, присущим подгруппе больных, которые получали плацебо для соблюдения объективности исследования. Однако следует отметить, что хотя КОС и снижался, но в выбранных нами сроках наблюдения всё же не достиг значений, свойственных представителям контрольной группы ($6,5 \pm 1,7$ против $3,1 \pm 0,34$ у.е., табл. 1).

Таким образом, прием ДГК в течение 12 недель больными СД 2 типа обеспечил корректирующее влияние на состояние антиоксидантной системы защиты организма, а именно: увеличение общей антиоксидантной активности и тиолового статуса. Кроме того, отмечено снижение концентрации продуктов ПОЛ (ГПл и МДА) и уменьшение интегрального показателя КОС. Важно подчеркнуть, что антиоксидант ДГК не только оптимизировал показатели окислительного метаболизма, но также способствовал улучшению качества жизни пациентов (нормализация показателей углеводно-липидного обмена, артериального давления, исчезли парестезии в нижних конечностях, улучшился сон).

Обсуждение.

Известно, что при снижении уровня активности универсальной АОС запускается механизм развития окислительного стресса, который сопровождает СД и создает предпосылки для формирования сосудистых осложнений [5, 15, 20, 23, 27, 37], что согласуется с нашими результатами исследования. В суровых условиях северного региона формируются метаболические сдвиги в организме человека как один из механизмов достижения долговременной адаптации, что способствует развитию дисбаланса его физиологических систем. Среди населения больные СД 2 типа являются наиболее уязвимыми к воздействию неблагоприятных факторов урбанизированного Севера, которые обуславливают необратимые изменения в деятельности функциональных систем организма. Установлено, что продолжительная гипергликемия оказывает токсическое влияние на эндотелий сосудистой стенки, стимулирует развитие оксидативного стресса, при котором повышается не только аутоокисление глюкозы, но и гликирование белков с последующим нарушением их свойств [11, 23, 26, 30, 32, 34, 38]. Доказано участие СРО в механизме развития более 200 заболеваний, что требует включение антиоксидантных средств в комплексную терапию для предотвращения метаболических сдвигов, сопровождающих окислительный стресс [13, 16]. Избыточное накопление свободных радикалов и уменьшение активности АОС создают предпосылки для повышения инсулинорезистентности и агрессивных продуктов ПОЛ, способствующих деструктивным изменениям клеток (прежде всего модифицируют важную структуру белка мембраны) и инактивации их ферментов [18, 35]. Окислительный стресс predisposes к развитию диабетических осложнений, а именно: макро- и микроангиопатиям [20, 35]. Следовательно, включение природных АО в качестве превентивных средств вполне оправданно, так как они способны препятствовать деструктивному повреждению клеток, вызванному свободными радикалами, обеспечивая адекватную защиту физиологических мишеней: липиды, ДНК и белки [32,35].

В экспериментальных исследованиях на модели стрептозотоцинового диабета у крыс коллективом авторов были получены убедительные результаты, которые свидетельствовали об улучшении толерантности к углеводам и чувствительности к инсулину, снижению абдоминального ожирения, улучшению липидного профиля и восстановлению продукции оксида азота

[5]. Исследования Н.И. Горбенко с соавт. (2016) указывают на перспективность применения кверцетина и его аналогов, обладающих улучшенной биодоступностью, для профилактики и лечения СД и его осложнений как в комплексе с сахароснижающими препаратами, так и в виде монотерапии [5].

Известны клинические исследования, в которых было продемонстрировано эффективное влияние биофлавоноида ДГК на снижение риска прогрессирования диабетических ангиопатий, улучшение гликемического контроля и чувствительности к инсулину, нормализации показателей окислительного метаболизма [7, 14, 17, 28, 29]. Полученные авторами результаты позволили высказать мнение, которое дает повод надеяться на сохранение остаточной секреции инсулина при длительном применении антиоксидантной терапии.

Результаты нашего исследования не противоречат данным литературы и свидетельствуют об эффективности использования ДГК в комплексной терапии больных СД 2 типа, проживающих в северном регионе. Подводя итоги проведенного исследования, можно утверждать, что снижение концентрации свободных радикалов в организме больных СД 2 типа подтверждает мнение многих исследователей о том, что адекватную коррекцию дисбаланса в системе ПОЛ/АОС при СД следует считать наиболее приемлемой для предотвращения преждевременного развития сердечно-сосудистых осложнений и рассматривать её как одну из важнейших направлений в превентивной медицине для сохранения здоровья жителей северных регионов.

Литература

1. Алексеенко, Е.А. Нарушения окислительного метаболизма у больных с сахарным диабетом 2-го типа и заболеваниями органов дыхания / Е.А. Алексеенко, И.М. Быков, И.А. Луконин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 1(162). – С. 7-11.
2. Аметов, А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / А.С. Аметов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1084 с.
3. Беленькая, Л.В. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у мужчин больных сахарным диабетом 1-го типа / Л.В. Беленькая, Л.Ф. Шолохов, М.А. Даренская, И.М. Михалевич // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2016. – Том 1, № 3 (109), Часть II. – С. 12-15.
4. Влияние климатогеографических факторов Арктики на здоровье человека: метаболические и патофизиологические аспекты / С.Н. Нагорнев, И.П. Бобровницкий, С.М. Юдин и [др.] // Russian journal of rehabilitation medicine. – 2019. – № 2. – С. 4-30.
5. Горбенко Н.И. Оксидативный стресс как патофизиологический механизм в развитии диабетических макроангиопатий и перспективы его коррекции с помощью флавоноидов (обзор литературы и собственные результаты) / Н.И. Горбенко, О.В. Иванова, А.Ю. Борилов // Проблемы эндокринной патологии. – 2016. – Т. 57, № 3. – С. 91-99.
6. Гуревич, М.А. Новые алгоритмы управления сахарным диабетом 2-го типа / Гуревич М.А. // Российский медицинский журнал. Кардиология. – 2017. – № 20. – С. 1490-1494.
7. Давыдова, Т.В. Свободно-радикальное окисление у больных сахарным диабетом при применении диквертина / Т.В. Давыдова, Э.И. Золоева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2009. – № 7. – С. 39-40.
8. Дедов, И.И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – № 19(2). – С. 104-112.
9. Изменение антиокислительной активности плазмы крови и возможности антиоксидантной коррекции у больных с сочетанным течением псориаза и сахарного диабета / К.И. Мелконян, К.А. Попов, М.Г. Литвинова и [др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-4. – С. 774-778.
10. Изменение состава жирных кислот и инсулинсвязывающая активность клеток в условиях оксидативного стресса при экспериментальном сахарном диабете / Н.П. Микаелян, А.Е. Гурина, А.А. Тереньтьев и [др.] // Российский медицинский журнал. – 2017. – № 23(6). – С. 308-311.

11. Ишонина, О.Г. Влияние гипергликемии на антиоксидантный статус организма пациентов с сахарным диабетом 2 типа / О.Г. Ишонина, Е.В. Олемпиева // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2014. – Т. 2, № 3 S1. – С. 23b-24a.
12. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств / О.А. Горошко, В.Г. Кукес, А.Б. Прокофьев [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 4. – С. 905-912.
13. Колесникова, Л.И., Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, С.И. Колесников // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – № .16 (4). – С. 16–29.
14. Коррекция процессов свободнорадикального окисления на фоне применения биофлавоноида дигидрокверцетина при сахарном диабете типа 2 / М.И. Балаболкин, А.А. Кубатиев, Л.В. Недосугова и [др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2006. – № 4. – С. 51-54.
15. Ланкин, В.З. Важная роль свободнорадикальных процессов в патологии и патогенезе атеросклероза и сахарного диабета / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе // Кардиология. – 2016. – № . 56 (12). – С. 97–105.
16. Мартусевич, А.К. Антиоксидантная терапия: современное состояние, возможности и перспективы / А.К. Мартусевич, К.А. Карузин, А.С. Самойлов // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2018. – Т.5, № 1. – С. 5 – 23.
17. Недосугова Я.В. Значение антиоксидантов в комплексной терапии сахарного диабета типа 2: роль дигидрокверцетина / Я.В. Недосугова // Эффективная фармакотерапия. – 2009. – № 4. – С. 34-39.
18. Окислительный стресс вызывает увеличение жесткости артерий у больных с заболеваниями сердечнососудистой системы и сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Оскола, А.К. Тихазе и А.Т. Шубина [др.] // Кардиологический вестник. – 2014. – Т. 9, № . 1. – С. 58-67.
19. Особенности свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у детей с сахарным диабетом первого типа / И.М. Быков, Л.Г. Ивченко, Д.А. Доменюк [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24, № 4. – С. 27-38.
20. Сравнительный анализ биохимического, иммунологического статуса у пациентов с различными стадиями диабетической ретинопатии / О.В. Козорезова, И.О. Колбенов, Н.Б. Захарова и [др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т.13, № 2. – С. 412-416.
21. Трегубова И.А. Антиоксиданты: современное состояние и перспективы / И.А. Трегубова, В.А. Косолапов, А.А. Спасов // Успехи физиологических наук. – 2012. – Т. 43, № 1, С. 75–94
22. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина/ Ю.С. Тараховский, Ю.А. Ким, Б.С. Абдрасилов и [др.] – Пушино: Synchrobook, 2013. – 310 с.
23. A causal link between oxidative stress and inflammation in cardiovascular and renal complications of diabetes / J.C. Jha, F. Ho, C. Dan [et al.] // Clinical Science. – 2018. –Vol. 132(16). – P. 1811–1836.
24. Advanced glycation products, oxidation products, and incident cardiovascular events in patients with type 2 diabetes / J. Koska, A. Saremi, S. Howell [et al.] // Diabetes Care. – 2018. –Vol. 41(3). – P. 570–576.
25. Basov, A.A. Changing the parameters of prooxidant-antioxidant system in blood and oral fluid of patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus / A.A. Basov, V.A. Akopova, I.M. Bykov // International Journal on Immunorehabilitation. – 2013. –Vol. 15, № 2. – P. 84-86.
26. Chatterjee, S. Type 2 diabetes. / S. Chatterjee, K. Khunti, M.J. Davies // Lancet. – 2017. – Vol. 389(10085). – P. 2239–2251.
27. Diabetes, oxidative stress and cardiovascular risk / E.G. Butkowski, L.M. Brix, H.A. Al-Aubaidy [et al.] // J Med Clin Sci. – 2016. – Vol. 5(1). – P. 17-23.
28. Dietary flavonoids inhibit the glycation of lens proteins: implications in the management of diabetic cataract / K.K. Patil, R.J. Meshram, S.H. Barage [et al.] // Biotech. – 2019. – Vol. 9(2). – P. 47.
29. Flavonoids with Glutathione Antioxidant Synergy: Influence of Free Radicals Inflow / I. Ilyasov, V. Beloborodov, D. Antonov [et al.] // Antioxidants (Basel). – 2020. – Vol. 9(8). – P. 695.
30. Increased DNA dicarbonyl glycation and oxidation markers in patients with type 2 diabetes and link to diabetic nephropathy / S. Waris, B.M. Winkhofer-Roob, J.M. Roob [et al.] // J Diabetes Res. – 2015. – P. 915486.
31. Integral indicator of oxidative stress in human blood / L.I. Kolesnikova, N.V. Semyonova, L.A. Grebenkina [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2014. – Vol. 157 (6). – P. 715–717.

32. Lankin, V.Z. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Atherosclerosis and Diabetes Mellitus: A Personal Look Back on 50 Years of Research / V.Z. Lankin, A.K. Tikhaze // *Curr Aging Sci.* – 2017. – Vol. 10, № 1. – P.18–25.
33. Luczaj, W. Antioxidants and HNE in redox homeostasis / W. Luczaj, A. Gęgotek, E. Skrzydlewska // *Free Radical Biology and Medicine.* – 2017. – Vol. 111. – P. 87–101.
34. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes / Newsholme P., Cruzat V.F., Keane K.N. [et al.] // *Biochem J.* – 2016. – Vol. 473(24). – P. 4527–4550.
35. Sies, H. Oxidative Stress / H. Sies, C. Berndt, D.P. Jones // *Annu. Rev. Biochem.* – 2017. – Vol. 86. – P. 715–748.
36. Taxifolin protects RPE cells against oxidative stress-induced apoptosis / X. Xie, J. Feng, Z. Kang [et al.] // *Mol Vis.* – 2017. – Vol. 23. – P. 520–528.
37. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review / L.S. Fishman, H. Sonmez, C. Basman [et al.] // *Mol Med.* – 2018. – Vol. 24. – P. 59.
38. Vlassara, H. Advanced Glycation End Products and Diabetes: Cause, Effect, or Both? / H. Vlassara, J. Uribarri // *Curr Diab Rep.* – 2014. – Vol. 14(1). – P. 453.
39. Wang, S. Dietary antioxidant synergy in chemical and biological systems / S. Wang, F. Zhu // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2017. – Vol. 57. – P. 2343–2357.
40. Wine Flavonoids in Health and Disease Prevention / I. Fernandes, R. Pérez-Gregorio, S. Soares [et al.] // *Molecules.* – 2017. – Vol. 22. – P. 292.

References

1. Alekseenko, E.A. Disorders of oxidative metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus and respiratory diseases / E.A. Alekseenko, I.M. Bykov, I.A. Lukonin // *Kuban Scientific Medical Bulletin.* – 2017. – № 1(162). – P. 7–11.
2. Ametov, A.C. Type 2 diabetes mellitus. Problems and solutions / A.S. Ametov. – M.: GEOTAR-Media, 2017. – 1084 p.
3. Belenkaya, L.V. The state of lipid peroxidation processes and antioxidant protection in men with type 1 diabetes mellitus / L.V. Belenkaya, L.F. Sholokhov, M.A. Darenskaya, I.M. Mikhalevich // *Bulletin of the All-Russian Scientific Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences* – 2016. – Volume 1, No. 3 (109), Part II. – pp. 12–15.
4. The influence of climatic and geographical factors of the Arctic on human health: metabolic and pathophysiological aspects / S.N. Nagornev, I.P. Bobrovniksky, S.M. Yudin and [others] // *Russian journal of rehabilitation medicine.* – 2019. – No. 2. – pp. 4–30.
5. Gorbenko N.I. Oxidative stress as a pathophysiological mechanism in the development of diabetic macroangiopathies and prospects for its correction with flavonoids (literature review and own results) / N.I. Gorbenko, O.V. Ivanova, A.Yu. Borikov // *Problems of endocrine pathology.* – 2016. – Vol. 57, No. 3. – pp. 91–99.
6. Gurevich, M.A. New algorithms for managing type 2 diabetes mellitus / Gurevich M.A. // *Russian Medical Journal. Cardiology.* – 2017. – No. 20. – pp. 1490–1494.
7. Davydova, T.V. Free radical oxidation in patients with diabetes mellitus when using dicvertin / T.V. Davydova, E.I. Zoloeva // *International Journal of Applied and Fundamental Research.* – 2009. – No. 7. – pp. 39–40.
8. Dedov, I.I. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study) / I.I. Dedov, M.V. Shestakova, G.R. Galstyan // *Diabetes mellitus.* – 2016. – № 19(2). – P.104–112.
9. Changes in the antioxidant activity of blood plasma and the possibility of antioxidant correction in patients with a combined course of psoriasis and diabetes mellitus / K.I. Melkonyan, K.A. Popov, M.G. Litvinova and [others] // *Fundamental research.* – 2015. – No. 1–4. – pp. 774–778.

10. Changes in the composition of fatty acids and insulin-binding activity of cells under oxidative stress in experimental diabetes mellitus / N.P. Mikaelyan, A.E. Gurina, A.A. Terentyev and [others] // Russian Medical Journal. -2017. – № 23(6). – P. 308-311.
11. Ishonina, O.G. The effect of hyperglycemia on the antioxidant status of the body of patients with type 2 diabetes mellitus / O.G. Ishonina, E.V. Olempieva // International Journal of Heart and Vascular Diseases. – 2014. – Vol. 2, No. 3 S1. – p. 23b-24a.
12. Clinical and pharmacological aspects of the use of antioxidant drugs / O.A. Goroshko, V.G. Kukes, A.B. Prokofiev [et al.] // International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2016. – No. 4. – pp. 905-912.
13. Kolesnikova, L.I., Free radical oxidation: a pathophysiolgist's view / L.I. Kolesnikova, M.A. Darenskaya, S.I. Kolesnikov // Bulletin of Siberian Medicine. – 2017. – No. .16 (4). – pp. 16-29.
14. Correction of free radical oxidation processes against the background of the use of the bioflavonoid dihydroquercetin in type 2 diabetes mellitus / M.I. Balabolkin, A.A. Kubatiev, L.V. Nedosugova and [others] // Bulletin of restorative medicine. – 2006. – No. 4. – pp. 51-54.
15. Lankin, V.Z. The important role of free radical processes in the pathology and pathogenesis of atherosclerosis and diabetes mellitus / V.Z. Lankin, A.K. Tikhase // Cardiology. – 2016. – № . 56 (12). – Pp. 97-105.
16. Martusevich, A.K. Antioxidant therapy: current state, opportunities and prospects / A.K. Martusevich, K.A. Karuzin, A.S. Samoilov // Bioradicals and antioxidants. – 2018. – Vol.5, No. 1. – p. 5 – 23.
17. Nedosugova Ya.V. The value of antioxidants in the complex therapy of type 2 diabetes mellitus: the role of dihydroquercetin / Ya.V. Nedosugova // Effective pharmacotherapy. – 2009. – No. 4. – pp. 34-39.
18. Oxidative stress causes an increase in arterial stiffness in patients with diseases of the cardiovascular system and type 2 diabetes / E.V. Oskola, A.K. Tikhase and A.T. Shubina [et al.] // Cardiologial Bulletin. – 2014. – T. 9, No. 1. – pp. 58-67.
19. Features of free radical oxidation and antioxidant protection in children with type I diabetes mellitus / I.M. Bykov, L.G. Ivchenko, D.A. Domenyuk [et al.] // Kuban Scientific Medical Bulletin. – 2017. –Vol. 24, No. 4. – S. 27-38.
20. Comparative analysis of biochemical, immunological status in patients with various stages of diabetic retinopathy / O.V. Kozorezova, I.O. Kolbenov, N.B. Zakharova and [others] // Saratov Scientific Medical Journal. – 2017. – Vol.13, No.2. – pp. 412-416.
21. Tregubova I.A. Antioxidants: the current state and prospects / I.A. Tregubova, V.A. Kosolapov, A.A. Spasov // Successes of physiological Sciences. – 2012. – Vol. 43, No. 1, pp. 75-94
22. Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine / Yu.S. Tarakhovsky, Yu.A. Kim, B.S. Abdrasilov and [others] – Pushchino: Sunchrobook, 2013. – 310 p. 22.
23. A causal link between oxidative stress and inflammation in cardiovascular and renal complications of diabetes / J.C. Jha, F. Ho, C. Dan [et al.] // Clinical Science. – 2018. –Vol. 132(16). – P. 1811-1836.
24. Advanced glycation products, oxidation products, and incident cardiovascular events in patients with type 2 diabetes / J. Koska, A. Saremi, S. Howell [et al.] // Diabetes Care. – 2018. –Vol. 41(3). – P. 570–576.
25. Basov, A.A. Changing the parameters of prooxidant-antioxidant system in blood and oral fluid of patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus / A.A. Basov, V.A. Akopova, I.M. Bykov // International Journal on Immunorehabilitation. – 2013. –Vol. 15, № 2. – P. 84-86.
26. Chatterjee, S. Type 2 diabetes. / S. Chatterjee, K. Khunti, M.J. Davies // Lancet. – 2017. – Vol. 389(10085). – P. 2239–2251.
27. Diabetes, oxidative stress and cardiovascular risk / E.G. Butkowski, L.M. Brix, H.A. Al-Aubaidy [et al.] // J Med Clin Sci. – 2016. – Vol. 5(1). – P. 17-23.
28. Dietary flavonoids inhibit the glycation of lens proteins: implications in the management of diabetic cataract / K.K. Patil, R.J. Meshram, S.H. Barage [et al.] // Biotech. – 2019. – Vol. 9(2). – P. 47.
29. Flavonoids with Glutathione Antioxidant Synergy: Influence of Free Radicals Inflow / I. Ilyasov, V. Beloborodov, D. Antonov [et al.] // Antioxidants (Basel). – 2020. – Vol. 9(8). – P. 695.
30. Increased DNA dicarbonyl glycation and oxidation markers in patients with type 2 diabetes and link to diabetic nephropathy / S. Waris, B.M. Winkhofer-Roob, J.M. Roob [et al.] // J Diabetes Res. – 2015. – P. 915486.

31. Integral indicator of oxidative stress in human blood / L.I. Kolesnikova, N.V. Semyonova, L.A. Grebenkina [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2014. – Vol. 157 (6). – P. 715–717.
32. Lankin, V.Z. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Atherosclerosis and Diabetes Mellitus: A Personal Look Back on 50 Years of Research / V.Z. Lankin, A.K. Tikhaze // *Curr Aging Sci*. – 2017. – Vol. 10, № 1. – P. 18–25.
33. Luczaj, W. Antioxidants and HNE in redox homeostasis / W. Luczaj, A. Gęgotek, E. Skrzydlewska // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2017. – Vol. 111. – P. 87–101.
34. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes / Newsholme P., Cruzat V.F., Keane K.N. [et al.] // *Biochem J*. – 2016. – Vol. 473(24). – P. 4527–4550.
35. Sies, H. Oxidative Stress / H. Sies, C. Berndt, D.P. Jones // *Annu. Rev. Biochem.* – 2017. – Vol. 86. – P. 715–748.
36. Taxifolin protects RPE cells against oxidative stress-induced apoptosis / X. Xie, J. Feng, Z. Kang [et al.] // *Mol Vis*. – 2017. – Vol. 23. – P. 520–528.
37. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review / L.S. Fishman, H. Sonmez, C. Basman [et al.] // *Mol Med*. – 2018. – Vol. 24. – P. 59.
38. Vlassara, H. Advanced Glycation End Products and Diabetes: Cause, Effect, or Both? / H. Vlassara, J. Uribarri // *Curr Diab Rep*. – 2014. – Vol. 14(1). – P. 453.
39. Wang, S. Dietary antioxidant synergy in chemical and biological systems / S. Wang, F. Zhu // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. – 2017. – Vol. 57. – P. 2343–2357.
40. Wine Flavonoids in Health and Disease Prevention / I. Fernandes, R. Pérez-Gregorio, S. Soares [et al.] // *Molecules*. – 2017. – Vol. 22. – P. 292.