

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА (ЧАСТЬ 1)

М.У. ШАРОФОВА^{1,2}, Ш.С. САГДИЕВА^{1,2}, С.Д. ЮСУФИ³

¹ Центр исследований инновационных технологий при Академии наук Республики Таджикистан, Душанбе, Республика Таджикистан

² Институт медицины Авиценны и фармакологии, Душанбе, Республика Таджикистан

³ Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Авторами проведён анализ многочисленных научных исследований, касающихся проблемы сахарного диабета II типа, масштабы распространения которого вызывают опасения у специалистов во всём мире. Обзор посвящён изучению и анализу причин неуклонного роста заболеваемости данной патологией, высокого риска развития тяжёлых осложнений, сопутствующих заболеваний и летальных исходов, причин роста распространённости заболевания среди детей. Принимая во внимание недостаточную эффективность медикаментозного лечения диабета с использованием синтетических лекарственных препаратов, авторы приводят сведения о фитотерапии сахарного диабета. Первая часть настоящего обзора посвящена эпидемиологии, современным теориям развития заболевания, роли эндотелия и значению его дисфункции в развитии диабета II типа, анализу основных причин смертности при данной патологии. В обзоре также уделено внимание вопросам затрат систем здравоохранения различных стран в связи с заболеваемостью сахарным диабетом II типа и его осложнениями.

Ключевые слова: сахарный диабет II типа, диабетогенез, фармакотерапия, фитотерапия.

Для цитирования: Шарофова МУ, Сагдиева ШС, Юсуфи СД. Сахарный диабет: современное состояние вопроса (часть 1). *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):502-12. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-502-512>.

DIABETES MELLITUS: THE MODERN STATE OF THE ISSUE (PART 1)

M.U. SHAROFOVA^{1,2}, SH.S. SAGDIEVA^{1,2}, S.D. YUSUFI³

¹ Center for Research on Innovative Technologies under the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan, Dushanbe, Republic of Tajikistan

² Institute of Avicenna's Medicine and Pharmacology, Dushanbe, Republic of Tajikistan

³ Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

The authors analyzed numerous scientific studies on the problem of type 2 diabetes mellitus (T2DM), the extent of the spread is causing concern among experts around the world. The review examines and analyses the causes of the unrelated increase in the incidence of this pathology, the high risk of severe complications, comorbidities and deaths, reasons for the increase in the prevalence of the disease among children. Taking into account insufficient effectiveness of medical treatment of T2DM using synthetic drugs, the authors cites information on herbal medicine diabetes. The first part of this review examines to epidemiology, modern theories of the development of the disease, the role of endothelium and the importance of its function and dysfunction of T2DM development, analyzing the main cause of death in this pathology. The review also focuses on the issue of the costs of health systems in different countries due to the incidence of T2DM and its complications.

Keywords: type 2 diabetes, T2DM, diabetogenesis, pharmacotherapy, herbal medicine.

For citation: Sharofova MU, Sagdieva ShS, Yusufi SD. Sakharnyy diabet: sovremennoe sostoyanie voprosa (chast' 1) [Diabetes mellitus: the modern state of the issue (part 1)]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):502-12. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-502-512>.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Проблема борьбы с сахарным диабетом (СД) из года в год становится всё более актуальной для современной медицины, в связи с повальным ростом заболеваемости во всём мире. Особенности условий и образа жизни людей в XXI веке, связанные с гипокинезией; употреблением продуктов с высоким содержанием углеводов, соли, жиров, синтетических добавок; частые стрессовые ситуации, вызванные ускорением темпов жизни; вредные привычки и многие другие факторы лежат в основе повышения массы тела, развития метаболического синдрома (МС) и СД II типа (СД II). Немаловажное влияние оказывают также множественные генетические и экологические факторы, способствующие распространению данной патологии. На сегодняшний день СД является одним из наиболее распространённых неинфекционных заболеваний человека после сердечно-сосудистой и онкологической патологии, приводящим к инвалидности и, нередко, летальным исходам.

СД, часто называемый просто диабетом, представляет собой серьёзное хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся повышенным уровнем глюкозы в сыворотке крови (гипергликемия), которое связано с различными сопутствующими состояниями, такими как ухудшение зрения, плохое заживление ран, эректильная дисфункция, почечная недостаточность, сердечные заболевания и т.д.

Многие исследователи отмечают, что распространённость СД неуклонно растёт во всём мире. Ежегодная статистическая оценка заболеваемости СД со стороны ВОЗ показывает, что в 2014 году 422 миллиона взрослого населения во всём мире страдало этим заболеванием, демонстрируя неуклонный рост из года в год. Опасения вызывает и тот факт, что количество недиагностированных случаев заболевания составляет около 50% от числа официально зарегистрированных. По документам ВОЗ болезнь у большинства людей может быть диагностирована по прошествии нескольких лет от её начала, уже после возникно-

вения осложнений. Глобальная распространённость диабета среди людей старше 18 лет возросла с 4,7% в 1980 г. до 8,5% в 2014 году^{1,2,3}. Считается, что в течение следующих 20 лет количество людей с диабетом увеличится почти в два раза. По оценкам Международной Федерации Диабета (2013), к 2040 году у одного из 10 взрослых будет диабет².

Известно, что подавляющее большинство больных, страдающих от данной патологии, имеет СД II. Этот, так называемый инсулиннезависимый или взрослый диабет, является, как правило, следствием нездорового образа жизни, результатом избыточной массы тела и физической инертности. Вызывает большие опасения и тот факт, что «до недавнего времени диабет этого типа наблюдался лишь среди взрослых людей, но в настоящее время он поражает и детей»².

По основным фактам, представленным ВОЗ¹, диабет – это хроническая болезнь, развивающаяся в тех случаях, когда поджелудочная железа не вырабатывает достаточно инсулина или когда организм не может эффективно использовать вырабатываемый им инсулин⁴. В результате неконтролируемого диабета возникает гипергликемия, или повышенный уровень содержания сахара в крови, приводящий со временем у лиц страдающих этим недугом к серьёзным повреждениям многих систем организма, особенно кровеносных сосудов и нервов.

Распространение диабета происходит быстрее в странах со средним и низким уровнем дохода². Исследования ВОЗ по возрастному распределению заболеваемости СД среди населения показывают резкое увеличение распространённости диабета у людей старше 60 лет именно в странах с низким уровнем дохода, тогда как в странах с высоким уровнем дохода увеличение числа больных СД наблюдается после 70-75 лет. По данным Асфандияровой НС общая распространённость СД в разных странах колеблется в пределах между 10% и 24% [1].

НЕКОТОРЫЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ СД

Впервые заболевание, при котором больные стремительно теряли вес и имели учащённое мочеиспускание, описывается в египетских папирусах (папирус Эберса, датируемый 1500 годом до н. э.). Описание заболевания содержит отдельные характерные признаки, такие как жажда, полиурия, похудание, кожные проявления. Более того, описано также место локализации болезни «у желудка, но не связанное с самим желудком» [2, 3].

По данным исторических источников название «диабет» впервые введено в 138 г.г. н.э. римским врачом Аретеусом Каппадокийским (Аретей) от греческого слова «diabaino» – «прохожу сквозь, переход, пересечение». По его описанию, диабет – «ужасное страдание», когда больных мучают неутолимая жажда (полидипсия), изнурительное мочеиспускание (полиурия), поскольку плоть больного растворяется и становится мочой, сухость кожи и слизистых. У таких больных жизнь мучительна и коротка» [4, 5]. Гален (131-201 годы н. э.) впервые отметил связь данного заболевания с дисфункцией почек и назвал её мочевым поносом (diarrhea urinosa). Упоминание о болезни с изнурительным мочеиспусканием имеется также в древнем тибетском

трактате «Чжуд-ши», где отмечалось, что её развитие основано на неправильном питании, образе жизни и переохлаждении. В V-VI веках нашей эры Сушрута и другие древние индийские врачи отмечали, что «медовый вкус мочи» привлекает насекомых [4].

В X веке подробное описание симптоматики и осложнений, всецело связанных с клинической картиной СД II, дал великий таджикский врач, учёный-энциклопедист Абуали ибни Сино (Авиценна). Он описал болезнь как «нехорошую», связанную с заболеванием почек. Определение заболевания и постановка диагноза проводились изучением цвета, запаха и осадка мочи. Позже, британский врач Томас Уиллис (1675) также описал характерный вкус мочи при диабете, что и послужило причиной определения болезни термином «сахарный» (от лат. mellitus – «сладкий, как мёд») [5]. Для определения повышенного содержания глюкозы в моче к началу XIX века были изобретены химические тесты. Уже тогда было выявлено, что ограничение потребляемой пищи способствует улучшению состояния больных.

В ходе микроскопических исследований немецкий анатом и гистолог Пауль Лангерганс в 1869 году описал структуру поджелудочной железы. В 1920 году американским врачом Мозесом Барроном была определена связь между островками поджелудочной железы и развитием диабета. Позже врачи-физиологи Фредерик Грант Бантинг из Канады и шотландец Джон Маклеод совместно выделили гормон инсулин, за что были награждены Нобелевской премией.

XX век ознаменовался стремительным ростом заболеваемости СД, достигнув, по данным ВОЗ, 108 миллионов в 1980 году, а в 2014 году, как ранее отмечалось, 422 миллионов больных⁵. Вызывает опасения факт значительного роста смертности, прямо или косвенно связанной с диабетом или его последствиями у трудоспособного населения в возрасте до 70 лет во всех странах мира.

В своей медицинской системе Авиценна изначально определил особенности «мизаджа» здорового человека, затем его изменения при болезнях, а также «мизадж» лекарств, которые назначают для исправления болезненного «мизаджа». «Мизадж» часто переводится как «темперамент» [6] или иногда как «природа» [7]. «Мизадж» человека основывается на сбалансированном взаимодействии четырёх конфликтующих главных сил/качеств (тепла, холодности, сухости и влажности), представленных внутри элементов – земли, воздуха, воды и огня [8,9].

«Мизадж» здорового человека считался «mutadil» – нейтральным или спокойным, когда все четыре свойства: тепло, холод, сухость и влажность находятся в гармонии и пропорциональном количестве, присущем определённому человеку или органу. Авиценна описал 16 различных типов расстройств темперамента «Sue mezaj» или дистемперамент – недостаточность и снижение физиологической активности и реакций организма, таким образом, что в его химической активности происходят нарушения или дисбаланс. Задача врача состояла в том, чтобы восстановить баланс нарушенного «мизаджа» до уровня «mutadil», т.е. «уравновешенного характера» с помощью подходящих лекарств [10].

В то время, как современная медицина часто нацелена на лечение симптомов и управление болезнями, система медицины Авиценны была нацелена на лечение болезней и управление здоровьем [6]. В традиционной медицине были введены различные методы лечения или ilaj, которые сгруппированы в Ilaj-bil-Tadbeer (психофизическая терапия), Ilaj-bil-Ghiza (диетоте-

1 Глобальный доклад по диабету ВОЗ, 2016 г.

2 IDF Diabetes Atlas. 6-th edition. 2013. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas/6e/>

3 Информационный бюллетень ВОЗ № 312, Июнь 2016 г.

4 World Health Organization, Geneva, 1999. Report Number: WHO/NCD/NCS/99.2.

5 Инф. бюллетень ВОЗ, ноябрь 2016 г.

рапия), Ilaj-bil-Dawa (фармакотерапия), Ilaj-bil-Yad (хирургия) [6]. Авиценна предупреждал, что при лечении диабета нельзя принимать одно и то же лекарство длительными (или повторными курсами).

Классификация СД

По принятой во многих странах мира классификации, различаются следующие типы СД, признанные на сегодняшний день гетерогенной группой заболеваний:

- Диабет I типа (ранее известный как инсулинозависимый, юношеский или детский), иммуноопосредованный, идиопатический, для которого характерно отсутствие выработки инсулина, в связи с деструкцией β -клеток поджелудочной железы. Причина этого типа диабета неизвестна, больным необходимо ежедневное введение инсулина⁴ [11].
- Сахарный диабет II типа (ранее именуемый инсулиннезависимым или взрослым) развивается в результате относительной недостаточности и неэффективного использования инсулина организмом⁴ с инсулинорезистентностью (ИР) или без неё. Большинство больных диабетом (90-95%) страдает от СД II⁴ [11], что в значительной мере является результатом излишнего веса и физической инертности.
- Гестационный диабет (впервые выявленный или диагностированный во время беременности [12]).
- Другие специфические типы СД, связанные с генетическими дефектами, эндокринопатиями, индуцированными инфекциями и химическими препаратами. Пониженная толерантность к глюкозе (ПТГ) и нарушение гликемии натощак (НГН) считаются промежуточными состояниями между нормой и диабетом.

Глобальная эпидемия диабета на сегодняшний день представляет собой серьёзную проблему общественного здравоохранения. ВОЗ и Международная Федерация Диабета (IDF) подчеркивают, что основное увеличение числа больных диабетом происходит в тех частях мира, где нет возможностей оказания необходимой помощи в нужном объёме. В странах и регионах с низким и средним уровнем доходов, где так много людей, страдающих от хронических проблем со здоровьем, их выявление, лечение и профилактика являются весьма актуальными для систем здравоохранения⁶.

Основными факторами риска развития СД II у большинства людей являются пищевые привычки, связанные с употреблением большого количества высококалорийной и легко усвояемой пищи и напитков, физическая инертность или гипокinezия, повышенная масса тела или ожирение, повседневная бытовая и трудовая деятельность, сопряжённая с высоким риском психоэмоционального напряжения. Немаловажное значение имеют также широкое распространение вредных привычек, таких как курение и употребление алкоголя, бесконтрольное применение лекарственных препаратов синтетического происхождения, в особенности злоупотребление гормональными средствами и антибиотиками.

Таким образом, учитывая скорость развития научно-технического прогресса, оказывающего влияние, как на профессиональную деятельность, так и на бытовые условия жизнедея-

тельности, практически каждый человек подвергается риску развития СД II.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕОРИИ ДИАБЕТОГЕНЕЗА

Все основные патогенетические механизмы развития СД II включают в себя ИР, секреторный дефект β -клеток и гиперпродукцию глюкозы печенью. На уровень гликемии влияют многочисленные факторы, определяющие функциональную активность и количество выделяемой в кровь глюкозы в течение суток. Суточные флюктуации глюкозы, т.е. циркадная регуляция гомеостаза гликемии, определяются степенью физической активности, пищевыми привычками, состоянием психоэмоциональной сферы и др. Развитию диабетогенеза способствует также повышение тонуса симпатического отдела ВНС, увеличивая так называемый контраинсулярный эффект гормонов [13].

Выявление ранних нарушений углеводного обмена при СД, согласно ВОЗ, включает определение нарушенной толерантности к глюкозе, нарушенной гликемии натощак и их сочетания. По данным многочисленных исследований, до 14% взрослого населения в европейских странах имеет нарушение толерантности к глюкозе, у 7% обследованных выявлены нарушения уровня глюкозы натощак, а у 3-4% – обнаружено сочетание этих нарушений. Ранние нарушения углеводного обмена сегодня всё больше склоняются называть состоянием «предиабет».

Результаты мета-анализа 8 крупных популяционных исследований, предпринятого Unwin N et al [14] показали, что на период исследования общее число людей в мире, страдающих нарушением толерантности к глюкозе, составляет около 300 млн. человек. Эти данные подтверждают прогнозы, что среди взрослого населения число лиц с предиабетом более, чем в два раза превышает число больных СД II, и в ближайшие 20 лет ожидается прогрессирование данного процесса.

Всё большее число исследований даёт основание считать, что предиабет, нарушение толерантности к глюкозе и другие проявления нарушений углеводного обмена, являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [15].

Таким образом, раннее выявление каких-либо нарушений углеводного обмена может служить прогностическим признаком развития СД и сердечно-сосудистой патологии. В последние рекомендации по лечению СД, преддиабета и сердечно-сосудистых заболеваний, включён широкий контроль уровня гликемии у пациентов, что является важной мерой профилактики осложнений СД и сердечной патологии [16, 17].

При СД у больных может иметь место относительная недостаточность инсулина, связанная с возрастанием потребности в нём при инфекциях, чрезмерных физических нагрузках, психоэмоциональных стрессах, способствуя развитию гипоксии и, как следствие, состоянию ацидоза, усугубляющего состояние гипоксии. ИР оказывает основное влияние на β -клетки поджелудочной железы, чтобы усилить секрецию ими инсулина для компенсации снижения активности инсулина. Только в случае, если β -клетки способны достаточно увеличить секрецию инсулина, чтобы компенсировать ИР, толерантность к глюкозе остаётся нормальной. Тем не менее, постепенно β -клетки начинают ослабевать, и первоначальный уровень глюкозы в крови после приёма пищи, а затем концентрация глюкозы в плазме натощак начинает расти, что приводит к возникновению явного диабета [18]. О снижении массы β -клеток и секреции инсулина сообщалось в

6 IDF Diabetes Atlas. 5-th edition. 2012. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/>

многочисленных исследованиях на пациентах с СД II [19]. Начало и темп развития недостаточности β -клеток определяют скорость прогрессирования гипергликемии. Существует тесная взаимосвязь между массой панкреатических β -клеток и функциональной секрецией инсулина. Величина массы β -клеток остаётся постоянной во взрослом периоде, что указывает на ограниченность воспроизводства β -клеток у людей. При СД II появляется различная комбинация потери их массы и функции [19]. Недавние исследования показали, что наблюдается новообразование β -клеток у людей с ожирением, беременностью и нарушением толерантности к глюкозе, однако степень их влияния на массу β -клеток остаётся неясной [20]. К тому времени, когда диагноз диабета установлен, пациент уже теряет более 80% функции своих β -клеток, и крайне важно, чтобы врач активно вмешивался в терапию, принятую для исправления известных патофизиологических нарушений функций β -клеток [21].

Возникновение полиурии, одного из ведущих симптомов СД, известного с древних времён, происходит, когда уровень глюкозы превышает так называемый почечный порог. Наше понимание СД II значительно улучшилось, благодаря определению роли переносчиков глюкозы в почках при регулировании уровня глюкозы в плазме и гипергликемии. У лиц с нормальной толерантностью к глюкозе и среднесуточной дозой глюкозы в плазме в течение всего дня 100 мг/дл вся глюкоза всасывается обратно, за счёт расположенных в проксимальных канальцах белков котранспортёров SGLT 1 и SGLT 2 (sodium glucose transporter/натрий-глюкозные котранспортёры 1 и 2), поэтому глюкоза не выводится с мочой [22]. Если SGLT 2 локализуется строго в почках; то SGLT 1 имеются также в кишечнике, сердце и лёгких [23]. У здоровых людей глюкозурия может начинаться с уровня глюкозы в плазме 180 мг/дл. Адаптивная реакция почек на высокий уровень гликемии в почечных клубочках – это сохранение глюкозы за счёт увеличения её реабсорбции путём повышения активности SGLT 2 [23] и увеличения пропускной способности глюкозы [24] у людей с СД II. Это способствует сохранению гипергликемии. У субъектов с СД II вся отфильтрованная глюкоза, превышающая максимальную пропускную способность глюкозы почками, выделяется с мочой [22].

Поскольку натрий и глюкоза котранспортируются в клетках проксимальных канальцев почек, у людей с СД II наблюдается увеличение общего содержания натрия в организме и высокий риск гипертонии [25]. Ингибирование SGLT 2, которое отвечает приблизительно за 90% реабсорбции почечной глюкозы, увеличивает экскрецию глюкозы в мочу и снижает концентрацию глюкозы в крови. Ингибиторы SGLT 2 улучшают гликемический контроль, уменьшают массу тела и кровяное давление, что связано с низким риском гипогликемии [26]. Использование растительных диуретиков основано не только на физиологической детоксикации организма, но и на экскреции почками избыточного количества глюкозы [27-29].

Потеря воды и электролитов с мочой приводит к дегидратации и гемоконцентрации. Падение объёма циркулирующей крови вызывает недостаточность периферического кровообращения, гипотонию, гипоксию и даже аноксию тканей, с повышением концентрации молочной кислоты в крови. Отсутствие коррекции вышеперечисленных нарушений и углеводного обмена приводит к коме и фатальному исходу.

В настоящее время известно, что недостаток инсулина приводит к нарушениям не только углеводного, но и белкового и жирового обменов. Существует мнение, что механизм развития СД II связан с повышенным употреблением насыщенных жиров,

в основном омега-9 и омега-6, т.е. нарушениями пищевого поведения и образа жизни. Многие авторы считают, что, помимо неправильного питания, СД II развивается на фоне генетической предрасположенности, наличия СД II у родителей, массы тела ребёнка, превышавшей 4 кг при рождении, склонности к ожирению, частых вирусных инфекций и стрессов [30, 31].

Токсическое воздействие свободных жирных кислот на секреторные β -клетки поджелудочной железы и гипергликемия усиливают секреторный инсулиновый дефект. Нарастанию гипергликемии способствует увеличение уровней глюкагона, кортизола, глюкокортикоидов, адреналина, гормонов щитовидной железы, андрогенов, тестостерона и гормона роста (особенно в период бурного роста у детей), являющихся контраинсулярными гормонами. ИР, гипергликемия, дислипидемия и окислительный стресс ведут к развитию эндотелиальной дисфункции и способствуют прогрессированию атеросклероза [32].

С учётом общего системного поглощения всего около 10% глюкозы [33] жировая ткань может играть лишь незначительную роль в метаболизме глюкозы после приёма пищи. С другой стороны, растёт число данных, свидетельствующих о нарушении метаболизма адипоцитов и изменении топографии жира в патогенезе непереносимости глюкозы при СД II. Инсулин подавляет липолиз жиров [34, 35], что приводит к снижению доставки глицерина в печень, а также снижению содержания ацетил-СoА в печени. Инсулин также регулирует выраженность базальной липопротеин-липазы, активность ряда других белков [36-38].

Накопление висцеральной жировой ткани является основным фактором, который в конечном итоге вызывает ИР и ухудшает воспалительный и гормональный профиль, что, в конце концов, способствует увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Гипертрофия адипоцитов и другие неясные факторы вызывали патологические изменения адипоцитов-макрофагов [39], что приводило к развитию адипоцитарной ИР и хронического выделения жирных кислот [35] с токсическими эффектами (липотоксичность) в отдалённых тканях [40], таких как мышечная, печёночная и β -клетки поджелудочной железы, а также сердечная мышечная ткань и сосудистая сеть [41].

Однако 10-45% взрослого населения с ожирением представлены метаболически здоровыми тучными людьми, которые обладают уникальным подмножеством характеристик, снижающих метаболические и сердечно-сосудистые факторы риска, несмотря на наличие избыточной жировой массы [42].

При относительной недостаточности инсулина снижается усвоение глюкозы, в том числе, и жировой тканью, что приводит ко вторичной гипертриглицеридемии, синтезу липопротеинов очень низкой плотности из свободных жирных кислот в печени. Возрастают концентрации ацетоуксусной и бета-оксимасляной кислот в венозной крови, вызывая кетонемию, усугубляя метаболический, диабетический ацидоз, кетонурию и полиурию.

Широко признано, что жировая ткань, помимо первичного хранения энергии, играет очень важную роль в метаболизме организма, главным образом, путём взаимодействия адипоцитов и макрофагов, высвобождая адипонектин и жирные кислоты [43]. Подчёркивается участие жиров (адипоцитокينات) и белков (С-реактивный белок) в развитии механизмов системного воспаления тканей при диабете. Однако данные в отношении свойств адипонектина, как прогностического фактора в плане развития осложнений со стороны сосудистого русла, в разных исследованиях носят противоречивый характер.

Тот факт, что дислипидемия и артериальная гипертензия являются предшественниками развития сердечно-сосудистых

осложнений у больных СД II, на сегодняшний день не вызывает сомнений. По данным многих авторов, атеросклеротическое поражение сосудов у больных СД II медленно прогрессирует на основе иммуновоспалительных реакций в течение длительного периода, начинаясь задолго до клинических проявлений сердечно-сосудистых осложнений. По данным Вербового АФ и Морковских НВ «...наиболее информативными прогностическими маркерами риска развития сердечно-сосудистых осложнений для всех больных СД II являются показатели С-реактивного белка и толщины комплекса интима-медиа каротидных артерий, а для мужчин – показатель уровня адипонектина плазмы» [44].

Известно, что выработка цитокинов способствует жировая ткань. По данным Дедова ИИ и Шестаковой МВ «...дислипидемия при СД, характеризующаяся увеличением легко окисляемых липопротеинов низкой плотности, способствует прогрессированию воспаления, тромбообразования и атеросклеротического процесса, ведя к закупорке сосудов и нарушению региональной гемодинамики» [45].

Недостаток энергии в организме активизирует катаболические процессы, способствует активному использованию в качестве источника энергии липидов, что ведёт к повышению выделения гормона глюкагона. Снижается активность клеток-мишеней, увеличивается накопление кетоновых тел, развивается компенсированный, а затем некомпенсированный метаболический кетоацидоз, в связи с истощением ёмкости буферных систем крови.

При нарушении метаболизма инсулина и глюкозы имеет место нарушение белкового обмена, прежде всего в таких тканях-мишенях, как скелетные мышцы и гепатоциты. Нарастающая внутриклеточная дегидратация, усиление катаболических процессов, нарушение электролитного обмена, в связи с выходом ионов калия во внеклеточное пространство и кровь, создают опасность потери внутриклеточных электролитов с мочой.

Состояние метаболического ацидоза усугубляется также при гипервентиляции лёгких, по причине дополнительной потери жидкости организмом, ведущей к развитию гиперосмотической дегидратации, а в последующем, диабетической комы. Немаловажная роль в развитии отёков при диабете отводится выходу альбумина в межклеточное пространство, в связи с нарушениями архитектоники эндотелиоцитов, что способствует накоплению интерстициальной жидкости [45].

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ И ЕГО ДИСФУНКЦИИ В ГЕНЕЗЕ СД

Эндотелий представляет собой метаболически активный тонкий одиночный слой клеток, образующий границу между циркулирующей кровью и стенкой кровеносного сосуда. У здоровых людей он регулирует всесторонний баланс факторов, которые поддерживают сосудистый гомеостаз и нормальные артериальные функции, включая клеточную адгезию и воспаление стенки сосуда, в дополнение к поддержанию васкулогенеза и ангиогенеза [46]. Изменения в функциях эндотелия связаны с микрососудистыми осложнениями, такими как ретинопатия, невритопатия и нефропатия. Изменения функций эндотелия, характеризующиеся сосудосуживающими, провоспалительными и протромботическими состояниями, проявляются нарушениями нормального функционирования эндотелиальных клеток. Многие авторы рассматривают важность эндотелия сосудов в эндокринной регуляции основных метаболических процессов и активном участии в развитии многих заболеваний в организме, в том числе СД [46-49].

Дисфункция эндотелия возникает при дисбалансе эндотелий-зависимых факторов, необходимых для оптимального течения ряда процессов, нарушение которых лежит в основе развития сердечно-сосудистой патологии и СД с его сосудистыми осложнениями [50, 51]. В основе развития ангиопатий лежит непосредственный контакт агрессивных свободных радикалов и влияние высокого гидростатического давления на клетки эндотелиальной выстилки сосудов, а также гиперхолестеринемия с повышенным содержанием липопротеинов низкой плотности и гипергликемия, сопровождающиеся определённым сдвигом рН крови в ацидную сторону [52-56].

В работе Альфонсовой ЕВ и Кузника БИ указывается, что уже при снижении рН крови до 7,2 продолжительностью от 30 до 60 мин наблюдалось набухание и деструкция эндотелиоцитов в сосудах, поступление органоидов эндотелиальных клеток в кровоток, способствовавших агрегации эритроцитов и тромбоцитов, нарушению микроциркуляции и образованию тромбов. Авторы подчеркивают, что при повреждении клеток, межклеточного вещества тканей, в основе которых лежат нарушения окислительно-восстановительных процессов и внутриклеточного дыхания, происходит накопление в тканях протонов и развитие ацидоза, что, в свою очередь, влечёт за собой деструктивно-дегенеративные изменения различных тканей и органов [56]. Недавние исследования способствовали более глубокому пониманию патогенеза, проявлений и последствий глобальной дисфункции сосудистого эндотелия при СД [57]. Состояние гипергликемии эндотелиальных клеток, индуцируя повышение диацилглицерина, активирует путь протеинкиназы С, что приводит к увеличению окислительного стресса [58, 59].

По мнению Галстян ГР с соавторами дисфункция эндотелия развивается при метаболическом синдроме (МС) и ИР. Они отмечают, что комплекс симптомов, сопровождающих развитие МС и СД, приводит к повреждению эндотелия сосудов, к его дисфункции, как эндокринного органа, и ускоренному развитию ангиопатий и атеросклероза [60].

С патогенезом эндотелиальной дисфункции связан комплекс факторов [46]. Эта причинность не всегда очень хорошо выявляется. К примеру, были охарактеризованы пути, ведущие к микроваскулопатии, такие как расщепление эндотелиальной синтазы оксида азота (NO) и дефицит NO, окислительный и нитрозативный стресс, лимитирующие проницаемость лизосомной мембраны, и дефицит NAD-зависимой диацетилазы сиртуина 1, увеличение производства факторов воспаления, аномального ангиогенеза, преждевременного старения эндотелиальных клеток и их предшественников, дезинтеграции эндотелиального гликокаликса [57, 61, 62]. Возрастает интерес к модуляционной роли микро-РНК в сосудистой дисфункции, вызванной диабетом [46, 57]. Комбинация системного воспаления и наличие высоких концентраций глюкозы в крови способны нарушать функции эндотелия сосудов, что предрасполагает к заболеванию атеросклерозом. Повышенный уровень окислительного стресса [59], высокое содержание циркулирующих свободных жирных кислот и нарушение метаболизма липидов вызывают повреждения структуры сердца, что также может привести к диабетической кардиомиопатии [63].

Шестакова МВ подчеркивает, что поэтапная функциональная перестройка эндотелия первоначально сопровождается повышенной синтетической активностью клеток эндотелия, приводя к дисбалансу факторов, регулирующих оптимальные физиологические процессы с нарушением барьерной функции и повышением проницаемости эндотелия, ведущими к истощению и

гибели его клеток. При этом нивелируется сосудорасширяющее и антиатерогенное действия NO, создавая условия для развития атерогенеза [63].

Эндокринологам и диабетологам хорошо известно, что развитие ангиопатий при СД – наиболее грозное состояние, ведущее к инвалидности и даже фатальным исходам. Нарушения углеводного и жирового обмена на фоне системного воспаления сосудистого русла при СД, усиление проницаемости эндотелия и его пролиферативной активности и адгезивности и, как следствие, усиление прокоагулянтной активности, способствуют развитию значительных нарушений гемодинамики, микро- и макроангиопатий с катастрофическими последствиями, такими как диабетическая стопа, слепота, инфаркт и инсульт [45].

Природа взаимосвязей между дисфункцией эндотелия и ИР при СД до настоящего времени до конца не выяснена. Мнение исследователей расходится по вопросу последовательности происхождения ИР и дисфункций эндотелия. При СД, независимо от варианта развития ИР и эндотелиопатии, наблюдается прогрессирование процесса атерогенеза, так как все состояния, наблюдающиеся при МС, способствуют прогрессированию дисфункции эндотелия.

В настоящее время стало совершенно очевидно, что тот или иной препарат только в том случае сможет оказать антиатерогенное воздействие и предупредить развитие сердечно-сосудистых заболеваний, если он прямо или опосредованно восстанавливает нормальную функцию эндотелиальных клеток [64]. Многими авторами подчеркивается эффективность антиоксидантов в лечении и профилактике ИР и дисфункции эндотелия.

Таким образом, одним из приоритетных направлений развития современной фармакологии может считаться поиск и создание новых эндотелиопротекторных препаратов с антиоксидантным эффектом, предпочтительно природного происхождения.

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ СМЕРТНОСТИ ПРИ СД

Увеличение заболеваемости СД II сопровождается, соответственно, и ростом смертности. Как известно, основной причиной смерти в популяции являются сердечно-сосудистые (48%) и онкологические (21%) заболевания; в общей структуре смертности среди неинфекционных заболеваний диабет, по некоторым данным, составляет 3,5%⁷ [65].

По данным ВОЗ, в 2012 году 1,5 миллиона случаев смерти напрямую были обусловлены диабетом. Кроме того, 2,2 миллиона случаев смерти были связаны с высоким уровнем глюкозы в крови¹. В своём глобальном докладе за 2016 год ВОЗ отметила также, что практически половина всех случаев смерти из-за высокого содержания глюкозы в крови была отмечена у лиц в возрасте до 70 лет.

Как отмечается в большинстве исследований, основной причиной смерти больных СД II, является, прежде всего, сердечно-сосудистая патология. Однако за последние годы отмечено увеличение случаев смерти от сопровождающих СД II инфекционных заболеваний дыхательных и мочеполовых органов, а также злокачественных новообразований, возникновение которых связывают также с побочными действиями антидиабетических средств [66-69].

Этническая принадлежность, диабет в семейном анамнезе (генетика), наличие гестационного диабета в анамнезе, вес при

рождении, некоторые лекарства⁸, курение и пожилой возраст также играют важную роль. По данным Асфандияровой НС «...сравнительный анализ показателей смертности от СД в развитых странах по этническим особенностям свидетельствует, что наиболее высокие её показатели наблюдаются в США, Италии, Израиле, самая низкая смертность отмечена во Франции, Греции, Японии. Этнические различия оказывают определённое влияние на показатели смертности. Так, в Америке смертность от СД II выше у индейцев, а у выходцев из Африки смертность ниже, чем у европейцев»⁹ [1].

Распространённость СД в мире оценивают при помощи так называемого «правила половинок». Согласно этому правилу, несмотря на различия между странами, диагноз установлен только у половины людей, страдающих этим заболеванием. Только половина людей, получающих лечение, достигает желаемых результатов, а из них только половина не имеет осложнений диабета [1].

Существующие факторы риска смерти на сегодняшний день включают и неспецифические, такие как возраст, половая принадлежность, гиподинамия, особенности культуры питания, наличие вредных привычек, нарушения липидного обмена и повышение артериального давления.

К специфическим для СД относят факторы, связанные с длительностью и тяжестью заболевания, уровнем глюкозы в крови и гипогликемией, а также периодом от начала возникновения заболевания. Женщины с гестационным диабетом являются потенциальными больными диабетом I или II типа в последующий период жизни.

Прогнозы общих последствий диабета за последующие десятилетия показывают, что со временем поражение и риск развития болезней сердца, кровеносных сосудов, глаз, почек и нервов будет возрастать ещё более быстрыми темпами. Следствием диабетической ретинопатии может быть обусловлен 1% глобальных случаев слепоты. Диабет входит в число основных причин почечной недостаточности^{8,9,10}.

Известно, что общий риск смерти среди людей с диабетом, как минимум, в 2 раза превышает риск смерти среди людей того же возраста, у которых нет диабета. Определение факторов риска смертельных исходов при диабете необходимо с целью разработки мер профилактики высокой и ранней смертности, а также для увеличения продолжительности ремиссий и предупреждения развития осложнений при СД II.

Соблюдение необходимых и простых мер по поддержанию здорового образа жизни (ЗОЖ), по рекомендациям ВОЗ, может уменьшить бремя СД или отсрочить его развитие. Комбинация унаследованных, экологических и поведенческих факторов приводит к метаболическому синдрому [70] и, в конечном итоге, к началу СД II. Эксперты ВОЗ подчёркивают, что, благодаря здоровому питанию, регулярной физической активности умеренного характера, поддержанию массы тела в пределах физиологической нормы и воздержанию от вредных привычек, повышающих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, можно предупредить или отсрочить СД II и его осложнения. Своевременная диагностика и корректное лечение [71-74] с соблюдением вышеперечисленных рекомендаций ВОЗ значительно улучшают состояние больных диабетом и на долгое время сохраняют трудоспособность⁹.

8 Global data on visual impairments 2010. Geneva, World Health Organization, 2012

9 Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2011.

10 «Программа улучшения жизни пациентов с сахарным диабетом» (www.novonordisk.com/ апрель 2015 г.)

7 Мировая статистика здравоохранения 2012. Доклад ВОЗ. 2013, 1-180. Доступно по ссылке: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44844/8/9789244564448_rus.pdf

ЗАТРАТЫ СИСТЕМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НА ЛЕЧЕНИЕ СД

По данным Международной Федерации Диабета² расходы здравоохранения на борьбу с СД составили 10,8% от общих затрат на здравоохранение в 2013 г. во всём мире. Подавляющее большинство стран затратило на борьбу с СД от 5% до 18% от общего объёма затрат на здравоохранение, включая как расходы системы здравоохранения, так и личные расходы больных и их семей. В целом, затраты всемирного здравоохранения на лечение диабета и профилактику его осложнений по всем странам составили около 548 млрд. долларов США, что в расчёте на одного человека составило в среднем 1437 долларов США.

Однако следует отметить, что объём расходов значительно колеблется в разных странах. Основная масса общих затрат всемирного здравоохранения (36%) приходится на США. Таким образом, на одного больного СД в США затрачивается около 6 тысяч долларов, тогда как в странах с низким и средним уровнем доходов, где проживает большинство людей с СД (80%), приходится в среднем 356 долларов США в год, в Таджикистане – 87 долларов, а в отдельных странах Африки ниже 30 долларов в год на одного больного СД². Ожидается, что к 2035 году экономические затраты на лечение СД существенно превысят 600 млрд. долларов.

Таким образом, лечение СД и его осложнений требует больших экономических затрат как для самих пациентов и их семей, так и для систем здравоохранения и социальной защиты каждой

страны. Так, например, исследование проблематики «Программа улучшения жизни пациентов с сахарным диабетом»¹⁰ содержит данные о состоянии СД в России. В документе указывается, что 9-10 миллионов россиян имеют СД, из них заболевание диагностировано только у 4 млн. В Программе подчёркивается, что диабет является пожизненным состоянием. 85% пациентов с СД не достигают целей терапии, лишь 8% живут без осложнений. Указывается, что уже на момент постановки диагноза до 50% пациентов имеют осложнения микрососудистого характера. Затраты на лечение больных СД в целом по России составили 12,5 млн. долларов США в 2015 году, из них 91% прямых затрат связаны с лечением осложнений СД.

Контроль за умеренным содержанием глюкозы и липидов в крови, кровяного давления, уход за ногами, скрининг на ретинопатию, выявление ранних признаков болезней почек, исключение алиментарных факторов риска, позволяют сэкономить расходы и являются практически осуществимыми.

Эпиднадзор по борьбе с диабетом, осуществляемый ВОЗ в партнёрстве с Международной Федерацией Диабета, призван стимулировать и поддерживать принятие эффективных мер по предупреждению СД и его осложнений. Однако, к сожалению, разработанные на сегодняшний день нормы и стандарты по борьбе с СД, обеспечение осведомлённости населения о глобальной эпидемии, научные руководящие принципы контроля над СД не способны в полной мере уменьшить масштабы данной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асфандиярова НС. Смертность при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2015;18(4):12-21
2. Балаболкин МИ. *Диабетология*. Москва, РФ: Медицина; 2002. 672 с.
3. Бест Ч. Основные периоды в истории изучения диабета. В: Уильямсон Р. (ред.) *Диабет*. Москва, РФ: Медицина; 1964. с. 64-193.
4. Бест Ч. *Сахарный диабет*. Рига, Латвия: Знание; 1989. 10 с.
5. Костяков СЕ, Демяненко АН. Исторические предпосылки открытия инсулина. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2013;3(12):90-7.
6. Miraj S, Alesaeidi S, Kiani S. A systematic review of the relationship between dystemperament (sue Mizaj) and treatments and management of diseases (Ilaj and Eslah-e-Mizaj). *Electronic Physician*. 2016;8(12):3378.
7. Haji AA, Nuraliev Yu, Habbasi M, Sharofova M, Bahromova Z. *Contribution of Ibn Sina (Avicenna) to the therapy of vitiligo (from the perspective of the medical system of Avicenna and Evidence-Based Medicine)*. Dushanbe, RT: Contrast; 2015. 344 p.
8. Абу Али ибн Сина (Авиценна). Сочинения. Т. 12. *Канон врачебной науки. Книга первая*. Душанбе, РТ: Дониш; 2010. 735 с.
9. Abu-Asab M, Amri H, Micozzi M. *Avicenna's medicine: a new translation of the 11th-century canon with practical applications for integrative health care*. Rochester, Vermont: Healing Art Press; 2013. 462 p.
10. Нуралиев ЮН. *Медицинская система Ибн Сины (Авиценны)*. Душанбе, РТ: Дониш; 2005. 300 с.
11. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2017;20(1S):1-112.
12. American Diabetes Association: Preconception care of women with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care*. 2002;25(Suppl.):82-4.

REFERENCES

1. Asfandiyarova NS. Smertnost' pri sakharnom diabete 2 tipa [Type 2 diabetes mortality]. *Sakharniy diabet*. 2015;18(4):12-21.
2. Balabolkin MI. *Diabetologiya [Diabetology]*. Moscow, RF: Meditsina; 2002. 672 p.
3. Best Ch. Osnovnye periody v istorii izucheniya diabeta. V: Williamson R. (red.) *Diabet* [The main periods in the history of the study of diabetes]. In: Williamson R. (ed.) *Diabetes*. Moscow, RF: Meditsina; 1964. p. 64-193.
4. Best Ch. *Sakharniy diabet [Diabetes mellitus]*. Riga, Latvia: Znanie; 1989. 10 p.
5. Kostikov SE, Demyanenko AN. Istoricheskie predposylki otkrytiya insulina [Historical background to the discovery of insulin]. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoj akademii*. 2013;3:90-7.
6. Miraj S, Alesaeidi S, Kiani S. A systematic review of the relationship between dystemperament (sue Mizaj) and treatments and management of diseases (Ilaj and Eslah-e-Mizaj). *Electronic Physician*. 2016;8(12):3378.
7. Haji AA, Nuraliev Yu, Habbasi M, Sharofova M, Bahromova Z. *Contribution of Ibn Sina (Avicenna) to the therapy of vitiligo (from the perspective of the medical system of Avicenna and Evidence-Based Medicine)*. Dushanbe, RT: Contrast; 2015. 344 p.
8. Abu Ali ibn Sina (Avitsenna). Sochineniya. T. 12 [Writings. Canon of Medicine. Book one. Vol. 12]. Dushanbe, RT: Donish; 2010. 735 p.
9. Abu-Asab M, Amri H, Micozzi M. *Avicenna's medicine: a new translation of the 11th-century canon with practical applications for integrative health care*. Rochester, Vermont: Healing Art Press; 2013. 462 p.
10. Nuraliev YuN. *Meditsinskaya sistema Ibn Siny (Avitsenny) [Medical system of Ibn Sina (Avicenna)]*. Dushanbe, RT: Donish; 2005. 300 p.
11. Dedov II, Shestakova MV. Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoj pomoshchi bol'nim sakharnym diabetom [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes]. *Sakharniy diabet*. 2017;20(1S):1-112.
12. American Diabetes Association: Preconception care of women with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care*. 2002;25(Suppl.):82-4.

13. Михайличенко ВЮ, Столяров СС. Роль инсулярных и контринсулярных гормонов в патогенезе аллоксанового сахарного диабета у крыс в эксперименте. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;4:485.
14. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti G. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabetes Med*. 2002;19:1-17.
15. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 19 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(2):105-13.
16. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. Обновлённые клинические рекомендации по диагностике и лечению сахарного диабета Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ) и Американского колледжа эндокринологов (АСЕ), 2015. *Диабет. Ожиріння. Метаболічний синдром*. 2015;4(4):17-21.
17. Мамедов МН, Поддубская ЕА, Ковригина МН, Угурчиева ЗО, Дигигова РТ. Первичная профилактика сахарного диабета: коррекция ранних нарушений углеводного обмена в кардиологической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(1):81-7.
18. Marchetti P, Bugliani M, Boggi U, Masini M, Marselli L. The pancreatic β cells in human type 2 diabetes. *Adv Exp Med Biol*. 2012;771:288-309.
19. Meier JJ, Bonadonna RC. Role of reduced β -cell mass versus impaired β -cell function in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36 (Supplement 2): S113-S119.
20. Saisho Y. β -cell dysfunction: Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes*. 2015;6(1):109.
21. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-95.
22. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiological Reviews*. 2011;91(2):733-94.
23. Ghezzi Ch, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia*. 2018;61(10):2087-97.
24. Abdul-Ghani M, DeFronzo R. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Practice*. 2008;14(6):782-90.
25. Scheen AJ. Effects of reducing blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with type 2 diabetes: Focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2016;121:204-14.
26. Kimura G. Importance of inhibiting sodium-glucose cotransporter and its compelling indication in type 2 diabetes: pathophysiological hypothesis. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2016;10(3):271-8.
27. Киселёва ТЛ, Смирнова ЮА, Блинков ИЛ, Дронова МА, Цветаева ЕВ. *Краткая энциклопедия современной фитотерапии с основами гомеопатии: справочник практического врача*. Москва, РФ: Изд-во Профессиональной ассоциации натуротерапевтов; 2010. 592 с.
28. Куркина АВ. *Флавоноиды фармакопейных растений*. Самара, РФ: ООО «Офорт». 2012. 290 с.
29. Пилат ТЛ, Кузьмина ЛП, Измерова НИ. *Детоксикационное питание*. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 688 с.
30. Шепелев АП, Шовкун ЛА. *Перекисное окисление липидов и система антиоксидантов в норме и при патологии*. Ростов-на-Дону, РФ: РостГМУ; 2012. 363 с.
31. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58(5):886-99.
32. Микаелян НР, Нгуен ХЗ, Микаелян АА. Нарушение обмена жирных кислот при ожирении и сахарном диабете 2-го типа у женщин с инсулинорезистентностью. *Российский медицинский журнал*. 2015;21(6): 28-32.
33. Ng JM, Azuma K, Kelley C, Pencek R, Radikova Z, Laymon C, et al. PET imaging reveals distinctive roles for different regional adipose tissue depots in systemic glucose metabolism in nonobese humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2012;303(9):E1134-E1141.
13. Mikhaylichenko VYu, Stolyarov SS. Rol' insulyarnykh i kontrinsulyarnykh gormonov v patogeneze alloksanovogo sakharnogo diabeta u krysv v eksperimente [The role of insular and contra-insular hormones in the pathogenesis of alloxan diabetes in rats in an experiment]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;4:485.
14. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti G. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabetes Med*. 2002;19:1-17.
15. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 19 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(2):105-13.
16. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. Obnovlyonnyye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sakharnogo diabeta Amerikanskoj assotsiatsii klinicheskikh endokrinologov (AACE) i Amerikanskogo koledzha endokrinologov (ACE) [Updated clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diabetes by the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) and the American College of Endocrinologists (ACE)]. *Diabet. Ozhirinnya. Metabolichnyy sindrom*. 2015;4(4):17-21.
17. Mamedov MN, Poddubskaya EA, Kovrigina MN, Ugurchieva ZO, Digigova RT. Pervichnaya profilaktika sakharnogo diabeta: korrektsiya rannikh narusheniy uglevodnogo obmena v kardiologicheskoy praktike [Primary prevention of diabetes: correction of early disorders of carbohydrate metabolism in cardiology practice]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2012;8(1):81-7.
18. Marchetti P, Bugliani M, Boggi U, Masini M, Marselli L. The pancreatic β cells in human type 2 diabetes. *Adv Exp Med Biol*. 2012;771:288-309.
19. Meier JJ, Bonadonna RC. Role of reduced β -cell mass versus impaired β -cell function in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36 (Supplement 2): S113-S119.
20. Saisho Y. β -cell dysfunction: Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes*. 2015;6(1):109.
21. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-95.
22. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiological Reviews*. 2011;91(2):733-94.
23. Ghezzi Ch, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia*. 2018;61(10):2087-97.
24. Abdul-Ghani M, DeFronzo R. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Practice*. 2008;14(6):782-90.
25. Scheen AJ. Effects of reducing blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with type 2 diabetes: Focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2016;121:204-14.
26. Kimura G. Importance of inhibiting sodium-glucose cotransporter and its compelling indication in type 2 diabetes: pathophysiological hypothesis. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2016;10(3):271-8.
27. Kiseleva TL, Smirnova YuA, Blinkov IL, Dronova MA, Tsvetaeva EV. *Kratkaya entsiklopediya sovremennoy fitoterapii s osnovami gomeopatii: spravochnik prakticheskogo vracha [A brief encyclopedia of modern herbal medicine with the basics of homeopathy: a practitioner's guide]*. Moscow, RF: Isd-vo Professional'noy assotsiatsii naturoterapevtov; 2010. 592 p.
28. Kurkina AV. *Flavonoidy farmakopeynykh rasteniy [Flavonoids of pharmacopoeial medicinal plants]*. Samara, RF: ООО «Ofort»; 2012. 290 p.
29. Pilat TL, Kuzmina LP, Izmerova NI. *Detoksikatsionnoe pitanie [Detox nutrition]*. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2012. 688 p.
30. Shepelev AP, Shovkun LA. *Perikisnoe okislenie lipidov i sistema antioksidantov v norme i pri patologii [Lipid peroxidation and the antioxidant system in normal and pathological conditions]*. Rostov-na-Donu, RF: RostGMU; 2012. 363 p.
31. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58(5):886-99.
32. Mikaelyan NP, Nguen KhZ, Mikaelyan AA. Narushenie obmena zhirnykh kislot pri ozhireniy i sakharnom diabete 2 tipa u zhenshchin s insulinorezistentnost'yu [Impaired fatty acid metabolism in obesity and type 2 diabetes in women with insulin resistance]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015;21(6):28-32.
33. Ng JM, Azuma K, Kelley C, Pencek R, Radikova Z, Laymon C, et al. PET imaging reveals distinctive roles for different regional adipose tissue depots in systemic glucose metabolism in nonobese humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2012;303(9):E1134-E1141.

34. Perry RJ, Camporez J-PG, Kursawe R, Titchenell PM, Zhang D, Perry CJ, et al. Hepatic acetyl CoA links adipose tissue inflammation to hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Cell*. 2015;160(4):745-58.
35. Ferris HA, Kahn CR. Unraveling the paradox of selective insulin resistance in the liver: the brain-liver connection. *Diabetes*. 2016;65(6):1481-3.
36. Costabile G, Annuzzi G, Di Marino L, De Natale C, Giacco R, Bozzetto L, et al. Fasting and post-prandial adipose tissue lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase in obesity and Type 2 diabetes. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2011;34(5):e110-e114.
37. Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(7):919-33.
38. Hegele RA. Multidimensional regulation of lipoprotein lipase: impact on biochemical and cardiovascular phenotypes. *Journal of Lipid Research*. 2016;57(9):1601-7.
39. Cusi K. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2010;10(4):306-15.
40. Kolka CM, Richey JM, Castro AVB, Broussard JL, Ionut V, Bergman RN. Lipid-induced insulin resistance does not impair insulin access to skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2015;308(11):E1001-E1009.
41. DeFronzo R. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53(7):1270-87.
42. Gonçalves CG, Glade MJ, Meguid MM. Metabolically healthy obese individuals: Key protective factors. *Nutrition*. 2016;32(1):14-20.
43. DeClercq V, d'Eon B, McLeod RS. Fatty acids increase adiponectin secretion through both classical and exosome pathways. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(9):1123-33.
44. Вербовой АФ, Морковских НВ. Маркёры эндокринной системы и воспаления как прогностические факторы риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2011;3:37-42.
45. Дедов ИИ, Шестакова МВ. *Сахарный диабет*. Москва, РФ: Универсум Паблишинг; 2003. 455 с.
46. Roberts AC, Porter KE. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2013;10(6):472-82.
47. Costantino S, Paneni F, Battista R, Castello L, Capretti G, Chiandotto S, et al. Impact of glycemic variability on chromatin remodeling, oxidative stress, and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes and with target HbA1c levels. *Diabetes*. 2017;66(9):2472-82.
48. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2010;11(1):61-74.
49. Suganya N, Bhakkiyalakshmi E, Sarada D, Ramkumar K. Reversibility of endothelial dysfunction in diabetes: role of polyphenols. *British Journal of Nutrition*. 2016;116(02):223-46.
50. Рябченко АЮ, Долгов АМ, Денисов ЕН, Аптикеева НВ, Туманова НГ. Маркёры дисфункции эндотелия при ишемическом инсульте в зависимости от его патогенетических подтипов. *Доктор.РУ*. 2016;4:22-5.
51. Соболева ГН, Федулов ВК, Самко АН, Левицкий ИВ, Рогоза АН, Балахонova ТВ, Карпов ЮА. Прогностическое значение дисфункции эндотелия коронарных и плечевой артерии, традиционных факторов риска в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с микрососудистой стенокардией. *Российский кардиологический журнал*. 2017;3:54-8.
52. Инжутова АИ, Салмина АБ, Петрова ММ. Роль CD38 в межклеточных взаимодействиях при эндотелиальной дисфункции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008;145(6):648-51.
53. Pirro M, Schillaci G, Bagaglia F. Microparticles derived from endothelial progenitor cells in patients at different cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):57-67.
54. Зубаиров ДМ, Зубаирова ЛД. *Микровезикулы в крови, функция и их роль в тромбообразовании*. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 168 с.
34. Perry RJ, Camporez J-PG, Kursawe R, Titchenell PM, Zhang D, Perry CJ, et al. Hepatic acetyl CoA links adipose tissue inflammation to hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Cell*. 2015;160(4):745-58.
35. Ferris HA, Kahn CR. Unraveling the paradox of selective insulin resistance in the liver: the brain-liver connection. *Diabetes*. 2016;65(6):1481-3.
36. Costabile G, Annuzzi G, Di Marino L, De Natale C, Giacco R, Bozzetto L, et al. Fasting and post-prandial adipose tissue lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase in obesity and Type 2 diabetes. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2011;34(5):e110-e114.
37. Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(7):919-33.
38. Hegele RA. Multidimensional regulation of lipoprotein lipase: impact on biochemical and cardiovascular phenotypes. *Journal of Lipid Research*. 2016;57(9):1601-7.
39. Cusi K. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2010;10(4):306-15.
40. Kolka CM, Richey JM, Castro AVB, Broussard JL, Ionut V, Bergman RN. Lipid-induced insulin resistance does not impair insulin access to skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2015;308(11):E1001-E1009.
41. DeFronzo R. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53(7):1270-87.
42. Gonçalves CG, Glade MJ, Meguid MM. Metabolically healthy obese individuals: Key protective factors. *Nutrition*. 2016;32(1):14-20.
43. DeClercq V, d'Eon B, McLeod RS. Fatty acids increase adiponectin secretion through both classical and exosome pathways. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(9):1123-33.
44. Verbovoy AF, Morkovskich NV. Markyory endokrinnoy sistema i vospaleniya kak prognosticheskie faktory riska razvitiya sosudistykh oslozhneniy pri sakharnom diabete 2 tipa [Markers of the endocrine system and inflammation as prognostic risk factors for the development of vascular complications in type 2 diabetes]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2011;3:37-42.
45. Dedov II, Shestakova MV. *Sakharniy diabet [Diabetes mellitus]*. Moscow, RF: Universum Publishing; 2003. 455 p.
46. Roberts AC, Porter KE. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2013;10(6):472-82.
47. Costantino S, Paneni F, Battista R, Castello L, Capretti G, Chiandotto S, et al. Impact of glycemic variability on chromatin remodeling, oxidative stress, and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes and with target HbA1c levels. *Diabetes*. 2017;66(9):2472-82.
48. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2010;11(1):61-74.
49. Suganya N, Bhakkiyalakshmi E, Sarada D, Ramkumar K. Reversibility of endothelial dysfunction in diabetes: role of polyphenols. *British Journal of Nutrition*. 2016;116(02):223-46.
50. Ryabchenko AYU, Dolgov AM, Denisov EN, Aptikeeva NV, Tumanova NG. Markyory disfunktsii endoteliya pri ishemicheskom insul'te v zavisimosti ot ego patogeneticheskikh podtipov [Markers of endothelial dysfunction in ischemic stroke depending on its pathogenetic subtypes]. *Doktor. RU*. 2016;4:22-5.
51. Soboleva GN, Fedulov VK, Samko AN, Levitskiy IV, Rogoza AN, Balakhonova TV, Karpov YuA. Prognosticheskoe znachenie disfunktsii endoteliya koronarnykh i plechevoy arterii, traditsionnykh faktorov riska v razvitiy serdechno-sosudistykh oslozhneniy u patsientov s mikroosudistoy stenokardiey [Prognostic value of coronary and brachial artery endothelial dysfunction, traditional risk factors in the development of cardiovascular complications in patients with microvascular angina]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2017;3:54-8.
52. Inzhutova AI, Salmina AB, Petrova MM. Rol' CD38 v mezhkletochnykh vzaimodeystviyakh pri endotelial'noy disfunktsii [The role of CD38 in intercellular interactions in endothelial dysfunction]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2008;145(6):648-51.
53. Pirro M, Schillaci G, Bagaglia F. Microparticles derived from endothelial progenitor cells in patients at different cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):57-67.
54. Zubairov DM, Zubairova LD. *Mikrovezikuly v krvi, funktsiya i ikh rol' v tromboobrazovanii [Microvesicles in the blood, function and their role in thrombosis]*. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2009. 168 p.

55. Кузник БИ. *Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии*. Чита, РФ: Экспресс-издательство; 2010. 832 с.
56. Альфонсова ЕВ, Кузник БИ. Влияние метаболического ацидоза на структурную организацию эндотелия. *Фундаментальные исследования*. 2014;10-8:1451-5.
57. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *Journal of Diabetes*. 2017;9:434-49.
58. Shah MS, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circulation Research*. 2016;118:1808-29.
59. Panigrahy SK, Bhatt R, Kumar A. Reactive oxygen species: sources, consequences and targeted therapy in type 2 diabetes. *Journal of Drug Targeting*. 2017;25(2):93-101.
60. Галстян ГР, Галвявич АС, Гринёва ЕН, Гуревич ВС, Ежов МВ, Калашников ВЮ, и др. Возможности липидснижающей терапии в улучшении прогноза у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом: роль ингибиторов PCSK9. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(12):103-6.
61. Goligorsky MS. Vascular endothelium in diabetes. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2017;312(2):F266-F275.
62. Ciccone MM, Scicchitano P, Cameli M, Cecere A, Cortese F, Dentamaro I, et al. Endothelial function in pre-diabetes, diabetes and diabetic cardiomyopathy: a review. *J Diabetes Metab*. 2014;5(4):1000364.
63. Шестакова МВ. Комментарии эндокринолога к рекомендациям по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям ESC-EASD 2007. *Сахарный диабет*. 2008;11(1):97-9.
64. Botnariu G, Bulgaru-Iliescu D. Determinant factors of cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients: literature review. *Rom J Leg Med*. 2010;18(4):309-14.
65. Рощин ДО, Сабгайда ТП, Евдокшина ГН. Проблема учёта наличия сахарного диабета при диагностике причин смерти. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2012;5:1-13.
66. Henry RR. DURATION-1 extension: efficacy and tolerability of exenatide once weekly (QW) over 6 years in patients with T2DM. *Diabetes*. 2014;63:A247.
67. Home PD. Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:179-87.
68. Storgaard H, Bagger JJ, Knop FK, Vilsbøll T, Rungby J. Diabetic ketoacidosis in a patient with type 2 diabetes after initiation of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;118:168-70.
69. Erickson SC, Le L, Zakharyan A, Stockl KM, Harada AS, Borson S, et al. New-onset treatment-dependent diabetes mellitus and hyperlipidemia associated with atypical antipsychotic use in older adults without schizophrenia or bipolar disorder. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(3):474-9.
70. Gonzalez-Bulnes A, Astiz S, Ovilo C, Garcia-Contreras C, Vazquez-Gomez M. Nature and nurture in the early-life origins of metabolic syndrome. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2016;17(7):573-86.
71. Нуралиев ЮН, Шарофова МУ, Сагдиева ШС. О сущности и тяжёлых последствиях тактики терапии сахарного диабета по принципу «подобное подобным». *Вестник Авиценны*. 2015;3:151-6.
72. Sharofova M, Aldybiat I, Sagdieva Sh, Burkhonova N, Nuraliev Yu, Rahimi F, Mirshahi M. Molecular approach to determine the hot and cold temperaments in plants according Avicenna concepts, the role of magnesium. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2018;20(4):421-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-4-421-426>.
73. Куликова НГ, Байтокова РР. Медико-социальные проблемы сахарного диабета. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2011;2:23-4.
74. Хабриев РУ, Маличенко ВС, Маличенко СБ. Проблемы лекарственного обеспечения больных диабетом 2-го типа. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2016;24(4):196-200.
55. Kuznik BI. *Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii sistemy gemostaza v norme i patologii* [Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostatic system in normal and pathological conditions]. Chita, RF: Ekspress-izdatel'stvo; 2010. 832 p.
56. Alfonsova EV, Kuznik BI. Vliyanie metabolicheskogo atsidoz na strukturnuyu organizatsiyu endoteliya [The effect of metabolic acidosis on the structural organization of the endothelium]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014;10-8:1451-5.
57. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *Journal of Diabetes*. 2017;9:434-49.
58. Shah MS, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circulation Research*. 2016;118:1808-29.
59. Panigrahy SK, Bhatt R, Kumar A. Reactive oxygen species: sources, consequences and targeted therapy in type 2 diabetes. *Journal of Drug Targeting*. 2017;25(2):93-101.
60. Galstyan GR, Galyavich AS, Grinyova EN, Gurevich VS, Ezhov MV, Kalashnikov VYu, i dr. Vozmozhnosti lipidsnizhayushchey terapii v uluchshenii prognoza u patsientov s ateroskleroticheskimi serdechno-sosudicnymi zabolevaniyami i sakharnym diabetom: rol' ingibitorov PCSK 9 [The potential of lipid-lowering therapy in improving prognosis in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and diabetes mellitus: the role of inhibitors of PCSK9]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2018;23(12):103-6.
61. Goligorsky MS. Vascular endothelium in diabetes. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2017;312(2):F266-F275.
62. Ciccone MM, Scicchitano P, Cameli M, Cecere A, Cortese F, Dentamaro I, et al. Endothelial function in pre-diabetes, diabetes and diabetic cardiomyopathy: a review. *J Diabetes Metab*. 2014;5(4):1000364.
63. Shestakova MV. Kommentarii endokrinologa k rekomendatsiyam po sakharnomu diabetu, prediabetu i serdechno-sosudistym zabolevaniyam ESC-EASD 2007 [Endocrinologist's comments on diabetes, prediabetes and cardiovascular disease recommendations ESC-EASD 2007]. *Sakharnyy diabet*. 2008;11(1):97-9.
64. Botnariu G, Bulgaru-Iliescu D. Determinant factors of cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients: literature review. *Rom J Leg Med*. 2010;18(4):309-14.
65. Roshchin DO, Sabgayda TP, Evdokushina GN. Problema uchyota nalichiya sakharnogo diabeta pri diagnostike prichin smerti [The problem of accounting for the presence of diabetes in the diagnosis of causes of death]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2012;5:1-13.
66. Henry RR. DURATION-1 extension: efficacy and tolerability of exenatide once weekly (QW) over 6 years in patients with T2DM. *Diabetes*. 2014;63:A247.
67. Home PD. Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:179-87.
68. Storgaard H, Bagger JJ, Knop FK, Vilsbøll T, Rungby J. Diabetic ketoacidosis in a patient with type 2 diabetes after initiation of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;118:168-70.
69. Erickson SC, Le L, Zakharyan A, Stockl KM, Harada AS, Borson S, et al. New-onset treatment-dependent diabetes mellitus and hyperlipidemia associated with atypical antipsychotic use in older adults without schizophrenia or bipolar disorder. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(3):474-9.
70. Gonzalez-Bulnes A, Astiz S, Ovilo C, Garcia-Contreras C, Vazquez-Gomez M. Nature and nurture in the early-life origins of metabolic syndrome. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2016;17(7):573-86.
71. Nuraliev YuN, Sharofova MU, Sagdieva ShS. O sushchnosti i tyazhyolykh posledstviyakh taktiki terapii sakharnogo diabeta po printsipu «podobnoe podobnym» [Essence and severe consequences of therapy tactics of diabetes mellitus by principle «like cures like»]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2015;3:151-6.
72. Sharofova M, Aldybiat I, Sagdieva Sh, Burkhonova N, Nuraliev Yu, Rahimi F, Mirshahi M. Molecular approach to determine the hot and cold temperaments in plants according Avicenna concepts, the role of magnesium. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2018;20(4):421-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-4-421-426>.
73. Kulikova NG, Baytokova RR. Mediko-sotsial'nye problemy sakharnogo diabeta. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2011;2:23-4.
74. Khabriev RU, Malichenko VS, Malichenko SB. Problemy lekarstvennogo obespecheniya bof'nykh diabetom 2-go tipa [The problems of pharmaceutical support of patients with diabetes mellitus type II]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2016;24(4):196-200.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шарофова Мижгона Умеджоновна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией биотехнологии, отдел инновационной фармацевтики и экспериментальной медицины, Центр исследований инновационных технологий при Академии наук Республики Таджикистан; директор Института медицины Авиценны и фармакологии
ORCID ID 0000-0002-7155-7194

Сагдиева Шоиста Самаровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела инновационной фармацевтики и экспериментальной медицины, Центр исследований инновационных технологий при Академии наук Республики Таджикистан; учёный секретарь Института медицины Авиценны и фармакологии
ORCID ID 0000-0002-0595-3666

Юсуфи Саломудин Джаббор, академик Академии медицинских наук Республики Таджикистан, доктор фармацевтических наук, профессор, проректор по науке и издательской работе, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID 0000-0002-1442-9508

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получили.

Конфликт интересов: отсутствует.

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Шарофова Мижгона Умеджоновна

кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией биотехнологии, отдел инновационной фармацевтики и экспериментальной медицины, Центр исследований инновационных технологий при Академии наук Республики Таджикистан; директор Института медицины Авиценны и фармакологии

734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Айни, 229/3

Тел.: +992 (918) 614123

E-mail: mijgona72@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ШМУ, СШС

Сбор материала: ШМУ, СШС

Анализ полученных данных: ШМУ, СШС, ЮСД

Подготовка текста: ШМУ, СШС

Редактирование: ШМУ, СШС, ЮСД

Общая ответственность: ШМУ

Поступила 24.04.2019

Принята в печать 26.09.2019

И AUTHOR INFORMATION

Sharofova Mizhgona Umedzhonovna, Candidate of Medical Sciences, Head of the Biotechnology Laboratory, Department of Innovative Pharmacology and Experimental Medicine of the Center for Research in Innovative Technologies, the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan; Director of Institute of Avicenna's Medicine and Pharmacology
ORCID ID: 0000-0002-7155-7194

Sagdieva Shoista Samarovna, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Innovative Pharmacology and Experimental Medicine of the Center for Research in Innovative Technologies, the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan; Scientific Secretary of the Institute of Avicenna's Medicine and Pharmacology
ORCID ID 0000-0002-0595-3666

Yusufi Salomudin Dzhabbor, Academician of the Academy of Medical Sciences of the Republic of Tajikistan, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Full Professor, Vice Rector for Science and Publishing, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID 0000-0002-1442-9508

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Sharofova Mizhgona Umedzhonovna

Candidate of Medical Sciences, Head of the Biotechnology Laboratory, Department of Innovative Pharmacology and Experimental Medicine of the Center for Research in Innovative Technologies, the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan; Director of Institute of Avicenna's Medicine and Pharmacology

734025, Republic of Tajikistan, Dushanbe, 229/3 Ayni Street

Tel.: +992 (918) 614123

E-mail: mijgona72@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ShMU, SShS

Data collection: ShMU, SShS

Analysis and interpretation: ShMU, SShS, YSD

Writing the article: ShMU, SShS

Critical revision of the article: ShMU, SShS, YSD

Overall responsibility: ShMU

Submitted 24.04.2019

Accepted 26.09.2019