

УДК 616.379-008.64

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В УСЛОВИЯХ САХАРНОГО ДИАБЕТА

¹Корнопольцева Л.В., ¹Фокина М.А., ²Корнопольцева Т.В.

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва,
e-mail: joestar1002@gmail.com, Fokina.marina.mgmu@yandex.ru;

²Институт общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения
Российской академии наук, Улан-Удэ, e-mail: tv-kornopol@mail.ru

Объект исследования данной научной статьи – эндотелиальная дисфункция, развивающаяся на фоне сахарного диабета. В ходе работы были проанализированы источники баз данных Medline, Google Scholar, PubMed, Elibrary в количестве 100 научных работ и выделен патогенез заболевания с учетом гипергликемии, наблюдаемой при сахарном диабете, который заключается, главным образом, в недостаточности выраженности эффектов оксида азота (II) или его недостатке из-за процессов, вызванных постоянно повышенным уровнем глюкозы в крови и оксидативным стрессом. Также были изучены возможности коррекции данной патологии как с помощью лекарственных препаратов, причем не только корректирующих уровень сахара в крови, но и других, воздействующих на прочие точки приложения – протекторов эндотелия, ингибиторов аргиназы в комбинации с L-аргинином, ингибиторов АПФ, блокаторов кальциевых каналов, донаторов азота, альфа- и бета-адреноблокаторов, витаминов и других препаратов, поддерживающих антиоксидантную систему глутатиона, так и при помощи правильного сбалансированного питания, диет и физических упражнений. Проведен опрос среди больных сахарным диабетом для выявления наиболее применяемых препаратов. Рассмотрены механизмы воздействия лекарственных препаратов. Проведено сравнение вариантов физических упражнений и их соответствие больным, различным по весу, возрасту и тяжести заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет, лечение сахарного диабета 2 типа, лечение эндотелиальной дисфункции, патогенез эндотелиальной дисфункции

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN DIABETES MELLITUS

¹Kornopoltseva L.V., ¹Fokina M.A., ²Kornopoltseva T.V.

¹First Moscow State University named after I.M. Sechenov
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow
e-mail: joestar1002@gmail.com, Fokina.marina.mgmu@yandex.ru;

²Institute of General and Experimental Biology, Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences, Ulan-Ude, e-mail: tv-kornopol@mail.ru

The object of study of this scientific article is endothelial dysfunction that develops against the background of diabetes mellitus. In the course of the work, the sources of the Medline, Google Scholar, PubMed, and Elibrary databases in the amount of 100 scientific writings were analyzed and the pathogenesis of the disease was identified, taking into account hyperglycemia observed in diabetes mellitus, which consists mainly in the insufficient expression of the effects of nitric oxide (II) or its deficiency due to processes caused by constantly elevated blood glucose levels and oxidative stress. The possibilities of correcting this pathology were also studied using medications, not only those that correct blood sugar levels, but also others that affect other points of application – endothelial protectors, arginase inhibitors in combination with L-arginine, ACE inhibitors, calcium channel blockers, nitrogen donors, alpha- and beta-blockers, vitamins and other drugs that support the antioxidant glutathione system, and through proper balanced nutrition, diet and exercise. A survey was conducted among patients with diabetes to identify the most used drugs. The mechanisms of action of drugs are considered. A comparison was made of physical exercise options and their compliance with patients of different weight, age and severity of the disease.

Keywords: diabetes mellitus, treatment of type 2 diabetes mellitus, treatment of endothelial dysfunction, pathogenesis of endothelial dysfunction

Сахарный диабет – комплексное заболевание, включающее в себя патологии различных систем организма. Диабетическая нейропатия, нефропатия, кардиопатия, ретинопатия, макроангиопатия возникают

из-за постоянной гипергликемии [1]. Микроангиопатии, развивающиеся вследствие поражения эндотелия сосудов, являются предшественниками большинства патологических состояний, формирующихся

при сахарном диабете. Патологии, которые развиваются при эндотелиальной дисфункции и методы их лечения – приоритетные направления для исследований в сфере здравоохранения.

Цель исследования: провести анализ данных, полученных за двадцатилетний период о причинах возникновения эндотелиальной дисфункции в условиях сахарного диабета и методах ее коррекции.

Материалы и методы исследования

В ходе работы было проанализировано 100 источников таких баз данных, как Medline, Google Scholar, Elibrary, PubMed, в ходе анализа 36 источников были приведены в списке литературы.

Результаты исследования и их обсуждение

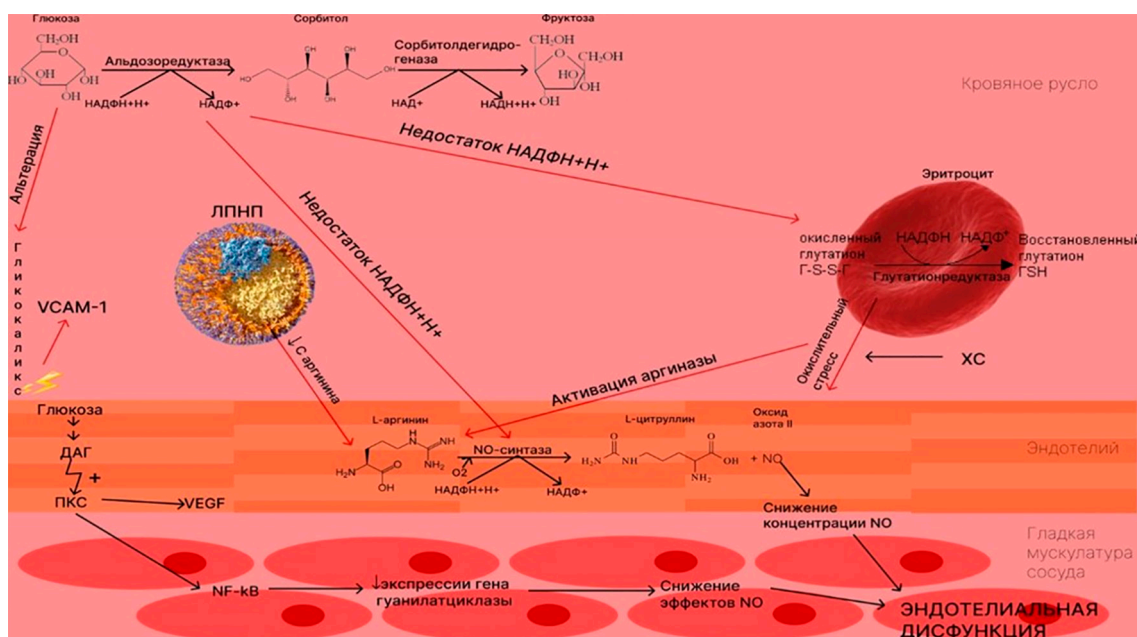
Эндотелий производит огромное количество биологически активных веществ, таких, как вазоконстрикторы, вазодилататоры, агрегантов, антиагрегантов, прокоагулянтов и других, тем самым обеспечивая нормальное функционирование организма. При физиологическом балансе преобладают явления, вызывающие дилатацию сосуда: происходит синтез ингибиторов агрегации и коагуляции, ингибиторов фибринолиза. При нарушениях в работе эндотелиальных клеток активируются такие процессы, как агрегация лейкоцитов и тромбоцитов (вследствие чего образуется тромб), вазоконстрикция, а также из-за повреждения сосудистой стенки активируются процессы воспаления, что приводит к повреждению сосудистой стенки. Повреждение эндотелия влечет за собой полиорганную недостаточность, так как диффузия питательных веществ и кислорода через него снижается.

Оксид азота (II) или NO – один из вазодилататоров в организме человека. При образовании комплекса кальций-кальмодулин вследствие вазоконстрикции происходит активация NO-синтазы; синтезированный эндотелиальной NO-синтазой в небольших количествах, NO диффундирует в гладкомышечные клетки сосуда, где активирует гуанилатциклазу, которая повышает в клетке концентрацию циклического ГМФ, что активирует протеинкиназу G и протеинфосфатазу, фермент дефосфолирует субъединицу ионного канала для калия, что приводит к усиленному выходу его из клетки. Из-за снижения мембранного потенциала снижается проницаемость мембраны для ионов калия, а также снижается и внутриклеточная концентрация кальция, что и вызывает расслабление клетки и рас-

ширение сосуда. Для синтеза оксида азота II необходимы не только источники азота (L-аргинин, органические нитраты и др.), но и NADFH+H⁺ (никотинамидаденидинуклеотидфосфат), FAD (флавинаденидинуклеотид), FMN (флавиномононуклеотидфосфат), BH₄ (тетрагидробиоптерин), гем и кальмодулин [1].

Так как NO синтезируется из L-аргинина, необходимо следить за концентрацией этого вещества в крови. Попадая в клетку, он метаболизируется до гидрокси-L-аргинина, что упрощает его превращение в вазодилататор, а также снижает активность аргиназы, которая смещает реакцию в сторону образования орнитина. Также существует и эндогенный конкурентный ингибитор NO-синтазы – асимметричный диметиларгинин, который снижает активность NO-синтазы вследствие конкурентного ингибирования фермента [2].

В условиях сахарного диабета решающую роль в генезе эндотелиальной дисфункции играет постоянная гипергликемия. Глюкоза метаболизируется по полиоловому пути, результатом которого может стать как образование сорбитола, причем сорбитол может откладываться на стенке сосудов, так и дальнейшее превращение его в фруктозу [3]. При синтезе сорбитола из фруктозы затрачивается NADFH+H⁺, который необходим для нормальной работы антиоксидантной системы глутатиона, а также NO-синтазы. Таким образом, при гипергликемии снижается активность глутатиона, то есть увеличивается токсическое воздействие окислителей на сосудистую стенку. Кроме того, снижается выработка оксида азота (II), скорость его диффузии к гладкомышечным клеткам, а также и сам вазодилататор, взаимодействуя с супероксид-анионом, превращается в NO₃⁻ (пероксинитрит), распадающийся после на оксид азота (IV) и гидроксильный радикал, обладающий повышенной активностью и оказывающий прямое повреждающее действие на эндотелий. Окисленные липопротеины низкой плотности и лизофосфатидилхолин снижают уровень L-аргинина и эндотелиальной NO-синтазы, а избыток холестерина в сыворотке крови повышает синтез сосудистой стенкой супероксидов, которые, как было описано выше, негативно воздействуют на концентрацию оксида азота (II), а также и воздействуют на вещества в кровяном русле. Под действием свободных радикалов активируется аргиназа II, катализирующая превращение L-аргинина в L-орнитин и мочевину, снижая концентрацию L-аргинина и, следовательно, NO.



Влияние гипергликемии на развитие эндотелиальной дисфункции
Источник: разработано автором

Также стоит упомянуть и об модифицированных гликированных ЛПНП, которые участвуют в образовании иммунных комплексов, из-за чего повышается риск отложения их на стенках сосудов и образования атеросклеротических бляшек, что позже может привести к тромбозам и другим осложнениям [4, 5, 6]. Кроме активации полиолового пути, при повышенной концентрации глюкозы в крови активируется путь диацилглицерол-протеинкиназа C, что приводит к индукции многих процессов. Так, повышается проницаемость сосудистой стенки и нарушается эндотелийзависимая релаксация сосуда. Также протеинкиназа C способствует увеличению синтеза сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), что приводит к ремоделированию сосуда – гипертрофии, гиперплазии, нарушениям взаимного расположения структурных элементов по отношению друг к другу. Кроме того, активируется транскрипционный фактор NF-κB в гладкомышечных клетках, который отвечает за иммунный ответ, апоптоз и клеточный цикл, повышает выделение провоспалительных цитокинов, подавляет экспрессию гена и активность гуанилатциклазы, через которую оксид азота (II) выполняет свою функцию [7, 8]. Кроме недостатка вазодилаторов повышается и продукция медиаторов воспаления, таких, как эндотелин-1, гомоцистеин, ингибитор активатора плазминогена и других. Эти вещества также используются как маркеры

в диагностике эндотелиальной дисфункции. Также увеличивается синтез молекул адгезии из семейства селектинов и иммуноглобулинов, молекул адгезии тромбоцитов и эндотелиальных клеток PECAM-1, сохраняющих целостную структуру кровеносных сосудов и принимающих участие во взаимодействии лейкоцитов с эндотелием сосудов и их миграции через эндотелий при воспалительных процессах. Повышается также и экскреция тромбогенных факторов – тканевого фактора TF, ингибитора активатора плазминогена-1 PAI-1 (который также является вазодилатором) [9].

Таким образом, существует много факторов, приводящих к возникновению дисфункции эндотелия, каждый из которых можно по-своему корректировать.

Коррекция эндотелиальной дисфункции

По итогам опроса, проведенного в апреле 2023 года среди 50 человек, больных сахарным диабетом, наиболее часто используемые препараты, применяемые пациентами – инсулин и сахароснижающие препараты, такие, как “Форсига”, “Джардис”, “Галвус”, “Глюкофаж Лонг”, “Глюконорм” и подобные. Их механизм действия основан на снижении общей гипергликемии за счет блокирования рецепторов, ферментов или повышения выработки инсулина и чувствительности к нему. Подкожные импланты со стволовыми плюрипотентными клетками поджелудочной железы, которые

способны вырабатывать дополнительный инсулин [10], а также инсулиновые помпы, имплантированные в тело и управляемые путем проглатывания капсулы с дополнительным инсулином [11] также являются способами поддержки оптимального уровня глюкозы в крови.

В настоящее время растет интерес к исследованию моноклональных антител. Так, для предупреждения опосредованного Т-клетками уничтожения клеток островков Лангерганса используют препарат теплизумаб (“Tzielid”), препарат абатацепт препятствует активации Т-клеток (антитело к CD44), что также снижает процессы разрушения клеток поджелудочной железы [12]. Особенностью препарата алефацепт является то, что при длительном применении этого препарата повышается уровень С-пептида (его количество эквивалентно количеству инсулина), что приводит к необходимости корректировать дозу сахароснижающих препаратов [13]. Стоит учитывать, что при применении имплантов и моноклональных антител необходимо также назначать иммунодепрессивную терапию, так как последствия реакции иммунной системы на антигены может превысить положительный эффект терапии.

Применение других групп лекарственных препаратов направлено не на снижение общего уровня глюкозы крови, а на иные мишени. В терапии больных сахарным диабетом используются комбинации L-аргинина с L-норвалином. Первое вещество пополняет запас аргинина, за счет чего увеличивается синтез оксида азота (II), а второе является ингибитором орнитинтранскарбамоилтрансферазы, так как норвалин структурно схож с орнитином. Таким образом, орнитин накапливается и ингибирует аргиназу. Норвалин также повышает синтез аргинина из цитруллина, что дополнительно повышает количество выделяемого NO [14]. Другая группа препаратов – простаглицлин (Pgl2) и его аналоги, являясь вазодилаторами, также снижают агрегацию тромбоцитов и проницаемость эндотелия, однако стоит учитывать, что эффекты простаглицлина могут перекрываться эффектами других простаглицлинов или других веществ, что может даже усугубить дисфункцию эндотелия.

Ингибиторы АПФ также можно использовать в качестве корректоров дисфункции эндотелия, так как эти препараты угнетают развитие и миграцию гладкомышечных клеток, агрегацию лейкоцитов, а также уменьшают воздействие оксидативного стресса за счет снижения окисления свободными радикалами и стабилизируют атеросклеротические бляшки. За счет своего основного

действия (ингибирования АПФ) снижается синтез мощных вазоконстрикторов вазопрессина и ангиотензина II, то есть применение этих препаратов способствует вазодилатации. Блокирование АТ-рецепторов 1-го типа приводит к снижению образования супероксид-радикалов, а стимуляция АТ-рецепторов 2 типа приводит к вазодилатации (из-за сопряженной активации систем брадикинина и NO). К тому же, каптоприл также увеличивает концентрацию оксида азота II и других вазодилаторов, а цилазаприл увеличивает синтез эндотелиального гиперполяризирующего фактора [15].

Эндотелиопротектор даларгин (тирозил-D-алатил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин) является новым препаратом для лечения повреждений эндотелия. Это вещество снижает риск апоптоза эндотелиоцитов, уничтожения межклеточных контактов между эндотелиальными клетками за счет сохранения белков адгезионных и плотных контактов соответственно – VE-кадгерина и клаудина, а также уменьшает количество и площадь межклеточных промежутков [16, 17, 18]. Комбинация адеметионина и таурина также положительно влияет на функционирование сосудистого эндотелия [19, 20]. Среди других препаратов эндотелиопротективное действие оказывают флавоноид флавицин, сулодексид [21, 22].

Также возможно использование донаторов азота – органических нитратов и нитритов. Натрия нитропруссид, нитроглицерин и другие препараты в процессе метаболизма выделяют оксид азота (IV), после превращающийся в нитрозотиол, который является посредником в реакциях образования оксида азота (II), поэтому препаратами оказывается вазодилатирующее действие. Нитриты же на наружной стороне мембраны превращаются в NO, кофакторы реакции – сероводородные доноры [23].

Блокаторы кальциевых каналов также могут быть препаратами, используемыми при комплексной терапии как сахарного диабета в целом, так и дисфункции эндотелия в частности. Действие обусловлено снижением поступления кальция через каналы и, следовательно, снижения сократимости клеток мышц. Кроме того, снижается агрегация тромбоцитов, рост и пролиферация гладкомышечных клеток и инактивируется эндотелин (главный антагонист NO). Также замедляется экспрессия генов VCAM-1 и ICAM-1, которые способствуют адгезии лейкоцитов [23].

Бета-адреноблокаторы часто не рассматривают как препараты для лечения дисфункции эндотелия, в отличие от альфа-адреноблокаторов, однако существует ле-

карственное средство, которое применяется при данной патологии – небиволол. В процессе метаболизма небиволола выделяется NO, также он восстанавливает активность антикоагулянтной системы и снижает агрегацию тромбоцитов [23].

В условиях сахарного диабета эффективность работы антиоксидантной системы снижается, что приводит к нейтрализации образовавшегося NO. Поэтому при комплексной терапии сахарного диабета и эндотелиальной дисфункции необходимо учитывать и поступление витаминов-антиоксидантов, таких, как витамин С (аскорбиновая кислота), никотиновая кислота (витамин PP, в том числе и используемый как профилактика атеросклероза), а также витамина D [24, 25]. Прием N-ацетилцистеина может стать поддержкой глутатионовой системы, так как это вещество при метаболизме превращается в L-цистеин, что способствует продукции глутатиона в печени и легких. Также это вещество способно снижать эффект некоторых цитокинов, активировать гуанилатциклазу, а SH-группы превращают NO в достаточно стабильный SH-нитрозотиол [26].

Однако, не только применение лекарственных препаратов входит в лечение сахарного диабета и сопутствующих патологий. Специалисты часто назначают пациентам с сахарным диабетом 2 типа диету или советуют увеличить ежедневную физическую активность [27], основная цель этих действий – снизить не только уровень глюкозы в крови, но и массу тела. Традиционное искусство 太极拳 (пиньинь “taijiquan”, буквально: “кулак Великого Предела”) [28] из 24 упражнений низкой или умеренной интенсивности, а также комбинация из 太极拳 и упражнений с отягощением или йогой – комплексы упражнений, назначаемые специалистами для коррекции сахарного диабета 2 типа. Упражнения с отягощением, в том числе и силовые тренировки, хорошо подходят для жиросжигания [29, 30, 31], однако они подходят не всем больным, поэтому, в зависимости от возраста, массы тела и тяжести заболевания необходимо выбирать подходящий вид тренировок. Также корректируется доза сахароснижающих препаратов, или же можно добиться полной их отмены. Первым шагом в лечении сахарного диабета 2 типа как для пожилых, так и для молодых людей станет ежедневная пешая прогулка. Применение же кардиотренировок, вопреки всеобщему мнению, не так эффективно для сжигания жира, а при лишнем весе, что является частой проблемой сахарного диабета 2 типа, наоборот, может привести к более печальным

последствиям, в том числе поражениям коленей и обострению патологий сердечно-сосудистой системы [32]. Стоит учитывать, что при приеме сахароснижающих препаратов необходимо иметь при себе средства для подъема уровня глюкозы в крови, например – сахар или фруктовый сок.

Кроме физических нагрузок важную часть коррекции патологии играет и питание. Существует достаточно много различных способов, включая монодиеты, кето-диеты, высокобелковые, низкоуглеводные, лечебные диеты (разработанные под конкретные заболевания, например – “Стол №9”), интервальное голодание и прочие. Однако об эффективности каждой из этих диет до сих пор идут споры. Так, например, кето-диеты, являются достаточно разнообразными (по количеству разрешенных углеводов в день), что позволяет пациенту свободно выбирать удобную диету, и достаточно насыщающими (за счет большого количества белков или жиров), что приводит к улучшению общего состояния пациентов, гликемического контроля, снижению уровня ЛПНП, и уровня глюкозы и веса. Однако при таком типе питания организм не получает необходимое количество некоторых микроэлементов, а недостаток углеводов в питании может вызывать гипогликемию, которая не купируется глюконеогенезом из поступающих и имеющихся жирных кислот. Другие побочные эффекты – тошнота, диарея, кетоацидоз, гипопроteinемия, снижение плотности костной ткани, у людей с избыточной массой тела может прогрессировать атеросклероз, а при запущенном или длительно текущем СД могут усугубиться патологии глаз и почек. При питании, почти полностью исключающем углеводы, необходима коррекция доз сахароснижающих препаратов или же полная их отмена. [33, 34]. Пациентам рекомендуется придерживаться диеты согласно “Стол №9” по Певзнеру, где ограничения менее жесткие, но все же существуют [35]. Этот метод питания более разнообразен и достаточно часто назначается диетологами при сахарном диабете. Существует также принцип “Здоровой тарелки”, где соблюдается баланс КБЖУ, необходимых взрослому человеку [36]. Так, при приеме пищи пациент сможет получить нужное количество микроэлементов. Для коррекции эндотелиальной дисфункции в свою “тарелку” стоит включить продукты, богатые аргинином, например – тыквенные семечки, курицу, свинину, лосось, грецкие орехи, а также стоит обеспечить организм витаминами-антиоксидантами с помощью приема соответствующих добавок или потребления продуктов, в которых содержатся эти вита-

мины. Также очень важно вести дневники питания, где будут отражаться не только съеденные продукты, но и изменения показателей – веса, уровня глюкозы в крови и других.

Заключение

Эндотелиальная дисфункция стоит в истоках такого процесса, как полиорганная недостаточность. Из существующих методов коррекции данной патологии имеются: использование лекарственных препаратов (снижающих концентрацию глюкозы в крови, эндотелиопротекторов, блокаторов ионных каналов, рецепторов и ферментов), применение физических упражнений и корректирование питания пациентов.

Список литературы

1. Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлейфер С.Г. Эндотелий. Функция и дисфункция. Б.: КРСУ, 2008. 373 с.
2. Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Кузнецова Т.В., Анциферов М.Б., Кобылянский А.Г. Метаболизм L-аргинина у больных сахарным диабетом с диабетической полинейропатией и язвенными дефектами стоп // Проблемы эндокринологии. 2004. Т. 50, № 1. С. 3-9.
3. Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д., Кирязи Т.С., Иванов А.Н. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции // Проблемы Эндокринологии. 2020. Т. 66, № 1 С. 47-55.
4. Дзугкоев С.Г., Можаяева И.В., Такоева Е.А., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции // Фундаментальные исследования. 2014. № 4. С. 198-204.
5. Болевич С.Б., Войнов В.А. Молекулярные механизмы в патологии человека. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 208 с.
6. Занозина О.В., Боровков Н.Н., Щербатюк Т.Г. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности // СТМ. 2010. № 3. С. 104-112.
7. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96, № 4. С. 659-664.
8. Пизов Н.А., Пизов А.В., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная функция в норме и патологии // Медицинский совет. 2019. № 6. С. 154-159.
9. Котюжинская С.Г., Уманский Д.А., Погулич Ю.В., Лиходед А.Н. Патогенетические особенности эндотелиальной дисфункции при нарушении системы гемостаза // Клиническая медицина. 2018. Т. 18, № 3. С. 320-323.
10. Shapiro A.M. James, Thompson David, Donner Thomas W. Insulin expression and C-peptide in type 1 diabetes subjects implanted with stem cell-derived pancreatic endoderm cells in an encapsulation device // Cell Reports Medicine. 2021. Vol. 2. No. 12. P. 1-9.
11. Iacovacci Veronica, Tamadon Izadyar, Kauffmann Emanuele Federico, Pane S., Simoni Virginia, Marziale Leonardo, Aragona Michele, Cobuccio Luigi, Chiarugi Massimo, Dario Paolo, Stefano del Prato, Ricotti Leonardo, Vistoli Fabio, Menciassi Arianna, A fully implantable device for intraperitoneal drug delivery refilled by ingestible capsules // Science Robotics. 2021. No. 57. P. 15-23.
12. Orban T., Bundy B., Becker D., DiMeglio L., Gitelman S., Goland R., Gottlieb P., Greenbaum C., Marks J., Monzavi R., Moran A., Raskin P., Rodriguez H., Russell W., Schatz D., Wherrett D., Wilson D., Krischer J., Skyler J. Type 1 Diabetes TrialNet Abatacept Study Group Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // The Lancet. 2011. Vol. 378. P. 412-419.
13. Rigby M., DiMeglio L., Rendell M., Dostou J., Gitelman S., Patel C., Griffin K., Tsalikian E., Gottlieb P., Greenbaum C., Sherry N., Moore W., Monzavi R., Willi S., Raskin P., Moran A., Russell W., Pinckney A., Keyes-Elstein L., Howell M., Aggarwal S., Lim N., Phippard D., Nepom G., McNamara J., Ehlers M., Targeting of memory T cells with alefacept in new onset type 1 diabetes: 12 month results from the T1DAL study // The Lancet Diabetes Endocrinol. 2013. Vol. 1. P. 16-37.
14. Якушев В.И., Покровский М.В., Корокин М.В., Покровская Т.Г., Куликовская В.А. Аргиназа – новая мишень для фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции // Научные ведомости. 2012. № 22. С. 36-40.
15. Романовская Г.А., Акатова Е.В., Гороховская Г.Н., Аветян Н.Г., Мартынов А.И. Перспективы медикаментозного лечения эндотелиальной дисфункции // Фарматека для практикующих врачей. 2005. № 9. С. 1-7.
16. Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В., Приходько А.С., Зиновкин Р.А., Рыжков А.Ю. Способ лечения эндотелиальной дисфункции // Патент РФ № 2017105379. МПК А61К 38/08, А61Р 43/00.: заявл. 2017.02.20: опубл. 2018.06.13.
17. Антонова В.В., Евсеев А.К., Горончаровская И.В., Рыжков А.Ю., Гребенчиков О.А., Шабанов А.К. Влияние тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетата (Даларгин) на окислительный стресс у пациентов с тяжелой сочетанной травмой: проспективное клиническое исследование // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2023. Т. 4. С. 185-196.
18. Лихванцев В.В., Шапошников А.А., Гребенчиков О.А. и др. Оплоидное прекодиционирование в эксперименте и клинике // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2013. Т.10, № 3. С. 3-9.
19. Гуреев В.В., Гудырев О.С., Хадиева Т.А., Костина Д.А., Якушев В.И., Довгань А.П., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Корокин М.В. Способ коррекции эндотелиальной дисфункции комбинацией адеметионина и таурина // Патент РФ № 2016148455. МПК А61К 31/7048, А61К 31/195, А61Р 9/00, А61Р 1/16.: заявл. 2016.12.09: опубл. 2018.03.05.
20. Покровский М.В., Покровская Т.Г., Хадиева Т.А. Эндотелиопротективные эффекты таурина при эндотелиальной дисфункции // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19, № 8. С. 173-176.
21. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Слиецанс А.А., Волотова Е.В. Эндотелиопротекторы – новый класс фармакологических препаратов // Вестник РАМН. 2012. № 7. С. 50-57.
22. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Слиецанс А.А., Петрова Е.В., Оганесян Э.Т. Влияние флавицина на вазодилатирующую и антитромботическую функции эндотелия у животных с экспериментальным сахарным диабетом // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010. № 12. С. 17-20.
23. Герасимов А.А. Последние достижения в коррекции функционального состояния эндотелия // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=19398> (дата обращения: 19.01.2024).
24. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Слиецанс А.А., Доркина Е.Г., Снигур Г.Л. Антиоксидантная терапия эндотелиальной дисфункции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2013. Т. 11, № 1. С. 14-25.
25. Ozkan G.O. The Effects of Vitamin D on Obesity, Insulin Resistance and Type 2 Diabetes // Journal of Obesity and Overweight. 2019. Vol. 5. No. 1. P. 1-8.
26. Фисенко В. О фармакологических свойствах и применении ацетилцистеина // Врач. 2007. –№ Специальный выпуск. С. 1-16.

27. Юн П., Тамбовский А.Н., Фатех З. Влияние различных стилей упражнений на регуляцию уровня глюкозы в крови у пациентов с диабетом 2 типа // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. 2021. № 12. С. 310-314.
28. Qin J., Chen Y., Guo S. Effect of Tai Chi on Quality of Life, Body Mass Index, and Waist-Hip Ratio in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Frontiers*. 2021. No. 11. P. 15-23.
29. García Díaz E., Alonso Ramirez J., Herrera Fernández N., Peinado Gallego C., Pérez Hernández D. de G. Effect of strength exercise with elastic bands and aerobic exercise in the treatment of frailty of the elderly patient with type 2 diabetes mellitus // *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2019. Vol. 66. P. 563-570.
30. Promsrisuk T., Kongsui R., Sriraksa N., Boonla O., Srithawong A. Elastic band resistance combined with modified Thai yoga exercise to alleviate oxidative stress and airway inflammation in type 2 diabetes mellitus // *Journal of Exercise Rehabilitation*. 2023. No. 19. P. 114-125.
31. Nery C., Arruda De Moraes S.R., Novaes K.A., Bezerra M.A., De Castro Silveira P.V., Lemos A. Effectiveness of resistance exercise compared to aerobic exercise without insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis // *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2017. No. 21. P. 400-415.
32. Гаврилов М.А., Мальцева И.В., Якимович И.Ю. Средства лечебной физической культуры в комплексной терапии ожирения. Томск: СибГМУ, 2014. 100 с.
33. Андруша А.Б. Эффективность кетогенной диеты при сочетанном течении сахарного диабета 2 типа и ожирения // *Фундаментальные основы инновационного развития науки и образования: материалы международной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино (68-ая годовщина) «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины», посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)»*, Душанбе, 27 ноября 2020 г. / ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино». Душанбе, 2020. Т. 1. С. 38-39.
34. Евсеев А.Б. К вопросу о кетогенной диете при сахарном диабете 2-го типа // *Бюллетень науки и практики*. 2019. Т. 5, № 9. С. 143-147.
35. Евсеев А.Б. Лечебное питание при сахарном диабете 2-го типа // *Бюллетень науки и практики*. 2019. Т. 5, №10. С. 77-83.
36. Jia S.S., Liu Q., Allman-Farinelli M., Partridge S.R., Pratten A., Yates L., Stevens M., McGill B. The Use of Portion Control Plates to Promote Healthy Eating and Diet-Related Outcomes: A Scoping Review // *Nutrients*. 2022. Vol. 14. No. 4. P. 892.