



7universum.com  
**UNIVERSUM:**

МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

---

**КОЭФФИЦИЕНТЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА  
КАК СПОСОБ ПЕРСОНИФИЦИРОВАНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ  
В ДЕБЮТЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

***Сорокина Юлия Андреевна***

*аспирант кафедры общей и клинической фармакологии  
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия  
Министерства здравоохранения России»,  
Россия, г. Нижний Новгород  
E-mail: [zwx@inbox.ru](mailto:zwx@inbox.ru)*

***Ловцова Любовь Валерьевна***

*д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии  
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия  
Министерства здравоохранения России»,  
Россия, г. Нижний Новгород*

**OXIDATIVE STRESS RATIOS AS A PERSONAL  
PHARMACOTHERAPY APPROACH IN NEWLY DIAGNOSED  
DIABETES MELLITUS TYPE 2**

***Sorokina Yulia***

*post -graduate student of general and clinical pharmacology department,  
State Educational Establishment of Higher Professional Training  
Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry  
of Public Health and Social Development of the Russian Federation,  
Russia, Nizhny Novgorod*

***Lovcova Lubov***

*doctor of Medical sciences, assistant professor, head of general and clinical  
pharmacology department, State Educational Establishment of Higher Professional  
Training Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry  
of Public Health and Social Development of the Russian Federation,  
Russia, Nizhny Novgorod*

## АННОТАЦИЯ

СД 2 типа — это свободнорадикальная патология, сопровождаемая ОС. Множество показателей можно использовать для описания состояния систем при окислительном стрессе. Однако необходимо также изучать динамику процесса индивидуально, для оценки эффективности подобранной терапии. Сложность интерпретации лабораторных данных заключается в том, что часто для показателей ОС нет определенных норм, и сравнение проводят с группой здоровых лиц. В данной статье предлагаются коэффициенты для оценки окислительного стресса как способ персонифицированного подхода к фармакотерапии СД 2 в дебюте заболевания.

## ABSTRACT

T2DM is a free-radical disease accompanied by oxidative stress (OS). Many of the oxidative stress markers are likely used to describe the state of systems. Dynamics of OS is needed to be described individually though, in order to evaluate the profit of pharmacotherapy. Difficulties in evaluation are concerned with absence of standard figures, comparison with relatively healthy group takes place therefore. Here we offer OS ratios as a personal pharmacotherapy approach in newly diagnosed diabetes mellitus type 2.

**Ключевые слова:** окислительный стресс, коэффициенты, персонифицированная фармакотерапия, СД 2 типа.

**Keywords:** oxidative stress, ratios, personal pharmacotherapy approach, T2DM.

**Введение.** Сахарный диабет в XXI веке приобрел статус неинфекционной эпидемии. Темп прироста распространенности неуклонно растет. По предварительным подсчетам Международной федерации диабета, к 2025 году сахарным диабетом (СД) будут страдать 380 млн жителей планеты. При этом 95 % из них — пациенты с СД 2 типа. Доказано, что СД 2 типа является свободнорадикальной патологией [4; 5; 9; 10; 12—14]. Окислительный стресс (ОС) и нарушение гликемии лежат в основе развития

и прогрессирования заболевания. Основными процессами окислительного стресса являются перекисное окисление липидов (ПОЛ) и окислительная модификация белков (ОМБ). Мишенями окислительного стресса являются все клеточные структуры. В зоне высокого риска находится инсулиновый аппарат поджелудочной железы, так как  $\beta$ -клетки содержат мало антиоксидантов [2].

Биомаркерами являются продукты реакций или промежуточные метаболиты процессов, составляющих ОС. Выбор какого-то одного маркера не всегда однозначен и может не отражать суть происходящих процессов в организме при том или ином заболевании. Тем не менее есть общепризнанные показатели, которые условно отражают определенный патологический процесс. Данные параметры выбраны ввиду своей высокой токсичности или ключевой роли в процессе. Для оценки окислительного стресса исследователи выбирают наиболее подходящий, по их мнению, биомаркер.

Множество параметров и показателей можно использовать для описания состояния систем при окислительном стрессе. Однако необходимо также изучать динамику процесса индивидуально, например, для оценки эффективности подобранной терапии. Сложность интерпретации лабораторных данных заключается в том, что часто для показателей ОС нет определенных нормативов, и сравнение часто проводят с группой относительно здоровых лиц. Однако отсутствие диагноза СД 2 типа не говорит о том, что каскад свободнорадикального окисления (СРО) не запущен. Дифференцировать здоровых и пациентов с начальной стадией патологии становится все труднее ввиду возрастных особенностей, экологии, социального статуса. Именно индивидуальный, персонифицированный подход к терапии является целью современной медицины [10].

Решением проблемы индивидуализации данных может быть введение персональных коэффициентов для описания процессов. Так, например, один из предложенных коэффициентов выявляет дисбаланс антиоксидантной системы (АОС). Рассчитывают отношение активности каталазы (КАТ) к активности супероксиддисмутазы (СОД). При значении соотношения этих

показателей, равном  $1,000 \pm 0,002$ , констатируют отсутствие дисбаланса ферментативной антиоксидантной защиты. Данный коэффициент был назван ИПФФАРЗі — интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты обследуемого [16]. Также предлагают определять отношение диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и степень окисленности липидов к уровню эндогенных антиоксидантов — церулоплазмина и альфа-токоферола. Если интегральный показатель более 1,12, то это свидетельствует об ОС [15]. Предлагают комплексно оценивать ОМБ как часть ОС по сумме площадей под кривыми при измерении продуктов — альдегид-динитрофенилгидразонов (АДФГ) и кетон-инитрофенилгидразонов (КДФГ) — нейтрального и основного характера спектрофотометрическим методом, используя соответствующие длины волн ультрафиолетового и видимого спектра. Таким образом, предполагают, что можно охватить наибольший спектр повреждений [19].

Подобные коэффициенты могут также быть использованы с прогностической целью при конкретном состоянии. Например, коэффициент отношения произведений интегральных показателей липопротеинов низкой плотности и МДА к показателям глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы можно использовать для прогнозирования течения раневого процесса при синдроме диабетической стопы. При значении, равном или более 3,0, прогнозируют неблагоприятное развитие процесса [18]. К.Н. Конторщикова с соавт. (2000) предлагают оценивать состояние СРО по параметрам липопероксидации, в частности, направленность ПОЛ по отношению уровня конечных продуктов — оснований Шиффа (ОШ), более стойких, к промежуточным — диеновым (ДК) и триеновым конъюгатам (ТК), менее стойким, но не менее токсичным [11]. Еще один способ оценки заключается в определении отношения уровня ОШ к ДК, что является коэффициентом дестабилизации мембран клеток [17].

**Материалы и методы.** Исследование проведено с использованием клинической базы ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», а также лабораторий

ГБОУ ВПО НижГМА, кафедры биологии ГБОУ ВПО НижГМА, НИИ молекулярной биологии и региональной экологии НГУ им. Н.И. Лобачевского. Для решения поставленных задач обследовано 160 человек, в том числе 80 пациентов с впервые выявленным (установленный диагноз до 1 года) СД2 типа, соблюдавших предписанную диетотерапию [1], не принимавших ранее сахароснижающих препаратов. Включенные в исследование пациенты были распределены на группы после двух недель титрации дозы метформина. Те пациенты, у которых наблюдалась непереносимость дозы метформина в 1700 мг в сутки, априори распределялись в группу препарата ингибитора дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) и метформина. Пациентам первой группы (40 человек) был назначен метформин в дозе 1700 мг в сутки. Пациентам второй группы (40 человек) назначена комбинация вилдаглиптина (иДПП-4) 50 мг\*2 раза и метформин в дозе 1000 мг в сутки. В третью группу сравнения (80 человек) вошли лица без нарушений углеводного обмена. Обследование субъектов с впервые выявленным СД 2 типа (80 человек) и лиц из группы сравнения (80 человек) включало в себя: исследование гликемических показателей (гликированного гемоглобина, С-пептида, уровней гликемии), показателей ПОЛ (МДА, ТК, ДК) и ОМБ (АДФГ, КДФГ), общей антиоксидантной активности (ОАА) ( $1/S$ ,  $tg\alpha 2$ ), максимальной интенсивности индуцированной хемилюминесценции ( $I_{max}$ ), активности антиоксидантных ферментов (СОД и КАТ) [3, 6]. Затем проводили обследование пациентов с СД 2 типа по вышеуказанным показателям через 14 дней терапии (2 недели) и через 90 дней терапии (3 месяца).

Границы гликированного гемоглобина 6,5—8,0 % были установлены для ограничения контингента пациентов с резко выраженной декомпенсацией сахарного диабета 2 типа, что может свидетельствовать о слишком долгом периоде между развитием заболевания и установлением заболевания. Данный факт является нежелательным, так как, в соответствии с целями и задачами исследования, объектом изучения должны стать пациенты с СД 2 типа в дебюте заболевания (табл. 1).

Таблица 1.

**Показатели гликемического профиля у пациентов с СД 2 типа и группы сравнения (Ме [25p;75p])**

Показатель		СД 2 типа (n=80)	Группа сравнения (n=80)	p
HbA <sub>1c</sub> , %		7,30 [6,90;7,50]	5,10 [4,90;5,35]	< 0,001
С-пептид, нг/мл		2,18 [1,30;3,15]	2,25 [1,90;2,50]	0,981
Вариабельность гликемии, ммоль/л	тощаковая	7,58 [6,30;8,30]	4,45 [4,25;4,90]	< 0,001
	через 2 часа после еды	11,60 [9,80;14,30]	5,53 [4,60;7,00]	< 0,001

*Примечания:* HbA<sub>1c</sub>, % — гликированный гемоглобин, p — уровень статистической значимости различий между основной группой и группой сравнения

**Результаты.** Как свидетельствуют результаты выполненных исследований, активация СРО присутствует даже при недлительно текущем СД при относительно удовлетворительном уровне гликированного гемоглобина. Показатель I<sub>max</sub> в этой группе больных статистически значимо увеличен на 9 %, а ОАА практически не изменена относительно группы сравнения. При этом не было отмечено напряженности антиокислительных процессов, о чем свидетельствует значение tgα<sub>2</sub> (табл. 2).

Таблица 2.

**Показатели индуцированной хемилюминисценции у больных СД 2 типа и лиц из группы сравнения (Ме[25;75])**

Показатель	СД 2 типа (n= 80)	Группа сравнения (n=80)	p
I <sub>max</sub> , mV	1,925 [1,799;2,150]	1,765 [1,700;1,949]	p=0,038
ОАА, отн. Ед.	0,063 [0,0475;0,086]	0,064 [0,056;0,126]	p=0,104
tgα <sub>2</sub>	-60,74[-65,5;-55,5]	-60,25 [-61,75;-57,25]	p=0,900

*Примечание:* I<sub>max</sub> — максимальная интенсивность индуцированной хемилюминисценции, ОАА — общая антиоксидантная активность, tgα<sub>2</sub> — тангенс альфа (напряженность ОАА), p — уровень статистической значимости различий между основной группой и группой сравнения.

Предложенные нами коэффициенты описывают направленность ОС (табл. 3). Чем больше их значение, тем интенсивнее происходят реакции ПОЛ или ОМБ. Показатель МДА / (ДК+ТК) отражает, как интенсивно происходит образование интегрального продукта ПОЛ — малонового диальдегида.

Если образование МДА происходит в больших количествах, то показатель превышает таковой у лиц из группы сравнения. Отношение уровня продуктов ОМБ к активности ферментов АОС — СОД и КАТ — отражает степень истощения АОС. Отношение именно окисленно модифицированных белков (кетон-динитрофенилгидразонов в частности) к активности данных ферментов показывает, в соответствии с «памятью липидов» [7], что именно окисленно модифицированные белки запускают процессы СРО. У пациентов с СД 2 типа относительно лиц группы сравнения увеличены коэффициенты МДА/(ДК+ТК) в 4,26 раз ( $p=0,004$ );  $(\text{КДФГс}/\text{КАТ}) \cdot 10^5$  на 90 % ( $p=0,023$ ) и  $(\text{КДФГс}/\text{СОД}) \cdot 10^5$  на 63 % ( $p=0,005$ ), что свидетельствует о недостаточной активности ферментативной АОС для ограничения ОМБ у пациентов с СД 2 типа, поскольку происходит образование более поздних продуктов деструкции белков.

**Таблица 3.**

**Коэффициенты направленности ПОЛ и ОМБ у пациентов с СД 2 типа и группы сравнения (Ме [25p;75p])**

Коэффициент	СД 2 типа (n=80)	Группа сравнения (n=80)	p
МДА / (ДК+ТК)	1,15 [1,02;2,55]	0,26 [0,14;0,48]	0,004
$(\text{КДФГс}/\text{КАТ}) \cdot 10^5$	2,65 [1,43;3,30]	1,39 [1,23;1,64]	0,023
$(\text{АДФГс}/\text{КАТ}) \cdot 10^5$	2,56 [2,00;3,93]	1,89 [1,18;2,56]	0,334
$(\text{КДФГи}/\text{КАТ}) \cdot 10^5$	9,64 [6,43;13,47]	8,36 [6,72;10,66]	0,181
$(\text{АДФГи}/\text{КАТ}) \cdot 10^5$	9,86 [6,30;17,80]	8,92 [7,37;10,97]	0,350
$(\text{КДФГс}/\text{СОД}) \cdot 10^5$	0,30 [0,25;0,41]	0,19 [0,17;0,22]	0,005
$(\text{АДФГс}/\text{СОД}) \cdot 10^5$	0,34 [0,22;0,60]	0,18 [0,15;0,45]	0,140
$(\text{КДФГи}/\text{СОД}) \cdot 10^5$	1,27 [1,02;1,66]	1,02 [0,98;1,39]	0,110
$(\text{АДФГи}/\text{СОД}) \cdot 10^5$	1,27 [0,98;1,81]	1,14 [1,02;1,46]	0,233

*Примечание: АДФГс — альдегид-динитрофенилгидразоны спонтанные, АДФГ и — альдегид-динитрофенилгидразоны индуцированные, КДФГс — кетон-динитрофенилгидразоны спонтанные, КДФГи — кетон-динитрофенилгидразоны индуцированные, ДК диеновые конъюгаты, ТК — триеновые конъюгаты, МДА — малоновый диальдегид, СОД — супероксиддисмутаза, КАТ — каталаза, p — уровень статистической значимости различий между основной группой и группой сравнения.*

Данные, представленные в таблице 4, подтверждают, что между исследованными коэффициентами и абсолютными показателями существует

статистически значимая зависимость, что еще раз подтверждает доказанную нами теорию «порочного круга» [9]. Данные взаимосвязи могут быть использованы для анализа состояния свободнорадикальных процессов в организме пациентов.

**Таблица 4.**

**Корреляции коэффициентов направленности ПОЛ и ОМБ у пациентов с СД 2 типа и лиц группы сравнения (Ме [25p;75p])**

Параметр 1	Параметр 2	r	p
tgα2	(АДФГс/КАТ) *10 <sup>5</sup>	- 0,94	0,017
	МДА / (ДК+ТК)	-0,84	0,007
(АДФГс/СОД) *10 <sup>5</sup>		0,6	0,043
(АДФГи/СОД) *10 <sup>5</sup>		0,72	0,008
(КДФГи/СОД) *10 <sup>5</sup>		0,77	0,004

*Примечание: АДФГс- альдегид-динитрофенилгидразоны спонтанные, АДФГ и- альдегид-динитрофенилгидразоны индуцированные, КДФГи- кетон-динитрофенилгидразоны индуцированные, ДК — диеновые конъюгаты, ТК — триеновые конъюгаты, МДА — малоновый диальдегид, СОД — супероксиддисмутаза, КАТ — каталаза, p — уровень статистической значимости различий между основной группой и группой сравнения.*

Статистически значимое снижение уровня гликированного гемоглобина относительно исходного наблюдалось через 90 дней терапии в обеих группах примерно с одинаковой эффективностью в группе монотерапии (p=0,028) и в группе комбинированной с вилдаглиптином (p=0,002) терапии (табл. 5). Уровень С-пептида статистически значимо не изменился в обеих группах. Уровень глюкозы плазмы натощак снизился примерно одинаково и статистически значимо за 90 дней терапии в обеих группах (на 19 %, p=0,033 в группе метформина и на 20 %, p=0,016 в группе комбинированной терапии) относительно исходного уровня. Также значимо уменьшилась гликемия после еды в обеих группах (на 22 %, p=0,008 в группе метформина и на 22 %, p=0,042 в группе комбинированной терапии).

Полученные данные свидетельствуют о сравнительно одинаковой сахароснижающей эффективности монотерапии метформином



и комбинированной терапии с вилдаглиптином, что согласуется с данными литературы [21—23].

**Таблица 5.**

**Динамика гликемических показателей пациентов с СД 2 типа в процессе терапии (Ме [25p;75p])**

Показатель		Метформин (n=40)		Метформин + вилдаглиптин (n=40)	
		до начала терапии	через 3 месяца терапии	до начала терапии	через 3 месяца терапии
HbA <sub>1c</sub> , %		7,10 [6,70;7,40]	6,00 [5,90;6,20] *	7,25 [7,00;7,50]	6,10 [6,00;6,40]*
С-пептид, нг/мл		2,90 [2,15;3,82]	1,53 [0,23;3,09]	2,76 [1,20;3,24]	1,18 [0,92;1,38]
Вариабельность гликемии, ммоль/л	тощаковая	7,20 [6,30;8,20]	5,80 [5,00;6,20]*	7,60 [6,40;9,90]	6,10 [5,60;6,50]*
	через 2 часа после еды	10,30 [8,70;12,00]	8,08 [6,10;9,00]*	10,00 [8,00;13,4]	7,78 [7,40;10,30]

*Примечание: HbA<sub>1c</sub>, % — гликированный гемоглобин, \* — статистическая значимость различий по сравнению с данными до начала терапии.*

Данные, представленные в таблице 6, свидетельствуют о том, что при сочетанном применении метформина и вилдаглиптина показатель I<sub>max</sub> снизился более значительно, чем в группе монотерапии метформином, и статистически значимо (на 12 %, p=0,018 после двух недель терапии, на 17 %, p=0,002 после трех месяцев терапии). Изменение ОАА в обеих группах не являлось статистически значимым, однако в группе комбинированной терапии уже после двух недель терапии отмечалась более выраженная тенденция к ее повышению, чем в группе монотерапии метформином. Напряженность АОС (tgα<sub>2</sub>) в обеих группах изменялся статистически значимо на всех этапах исследования относительно результатов первого обследования. В группе метформина после двух недель терапии tgα<sub>2</sub> вырос на 5 % (p=0,005) и на 7 % после трех месяцев терапии (p=0,046). В группе комбинированной терапии соответственно на 12 % (p=0,005) и на 15 % (p=0,03), то есть наблюдалось его более существенное изменение, чем при монотерапии.

Таблица 6.

**Динамика показателей СРО и ОАА у пациентов с СД 2 типа  
в процессе терапии (Ме [25p;75p])**

Показатель	Метформин (n= 40)			Метформин + вилдаглиптин (n= 40)		
	до начала терапии	через 2 недели терапии	через 3 месяца терапии	до начала терапии	через 2 недели терапии	через 3 месяца терапии
I <sub>max</sub> , mV	1,94 [1,76; 2,07]	1,77 [1,7 4; 1,82]	1,89 [1,77; 1,96]	2,10 [1,99; 2,23]	1,85 [1,51; 2,13]*	1,74 [1,67; 1,82]*
ОАА, отн.ед.	0,0615 [0,058 7; 0,0749]	0,0671 [0,0667; 0,0883]	0,0830 [0,070 4; 0,0978]	0,0635 [0,061 1; 0,0800]	0,0940 [0,064 7; 0,1057]	0,0797 [0,063 8; 0,0943]
tga2	-63,00 [-67,50; -59,5]	-60,00 [-61,00; -37,50]*	-58,35 [-63,00; -55,5]*	-69,00 [-84,00; -66,50]	-60,50 [-65,50 ;-47,75]*	-58,85 [-67,50; -51,00]*

*Примечание: I<sub>max</sub> — максимальная интенсивность свечения, ОАА — общая антиоксидантная активность, tga2 — тангенс альфа (напряженность АОС), \* — статистическая значимость различий по сравнению с данными до начала терапии.*

Как свидетельствуют полученные данные, в группе метформина динамика коэффициентов ПОЛ и ОМБ является несущественной, за исключением коэффициента направленности ПОЛ, который уменьшился статистически значимо после трех месяцев терапии относительно исходного уровня на 76 % (p=0,005). В группе комбинированной терапии коэффициент направленности ПОЛ (МДА / (ДК+ТК)) снизился уже после двух недель терапии статистически значимо на 37 % (p=0,025) и на 83 % (p=0,001) после трех месяцев терапии относительно исходного уровня. Кроме того, статистически значимо уменьшились еще три показателя направленности ОМБ после трех месяцев комбинированной терапии по отношению к исходному уровню: (КДФГс/КАТ)\*10<sup>5</sup> — на 85 % (p=0,013), (АДФГс/КАТ)\*10<sup>5</sup> — на 64 % (p=0,022), (КДФГи/КАТ)\*10<sup>5</sup> — на 62 % (p=0,035). Полученные результаты свидетельствуют о более эффективном ограничении окислительного стресса при комбинированном применении метформина и вилдаглиптина, что также свидетельствует о ранее выявленном синергизме препаратов метформина и вилдаглиптина [20] (табл. 7).

Таблица 7.

**Динамика показателей коэффициентов направленности ПОЛ и ОМБ у пациентов с СД 2 типа в процессе терапии (Ме [25p;75p])**

Коэффициент	Метформин (n=40)			Метформин + вилдаглиптин (n=40)		
	до начала терапии	через 2 недели терапии	через 3 месяца терапии	до начала терапии	через 2 недели терапии	через 3 месяца терапии
МДА / (ДК+ТК)	1,15 [1,02; 2,55]	0,96 [0,46; 3,17]	0,28 [0,12; 0,54]*	1,18 [1,02; 1,41]	0,74 [0,54; 0,93]*	0,20 [0,10; 0,55]*
(КДФГс/КАТ)*10 <sup>5</sup>	2,50 [1,48; 3,87]	2,54 [1,54; 4,20]	1,48 [1,09; 3,72]	2,60 [1,18; 3,33]	0,95 [0,78; 1,21]	0,39 [0,09; 0,059] *
(АДФГс/КАТ)*10 <sup>5</sup>	2,64 [2,00; 3,93]	2,61 [1,15; 4,62]	2,82 [1,53; 5,02]	2,26 [1,98; 4,15]	0,94 [0,64; 2,17]	0,81 [0,63; 1,34] *
(КДФГи/КАТ)*10 <sup>5</sup>	11,53 [8,23; 16,79]	12,85 [6,86; 21,57]	8,26 [5,25; 14,72]	10,25 [4,86; 18,17]	4,66 [3,80; 5,55]	3,85 [2,77; 6,00] *

*Примечание: АДФГс — альдегид-динитрофенилгидразоны спонтанные, АДФГ и — альдегид-динитрофенилгидразоны индуцированные, КДФГс — кетон-динитрофенилгидразоны спонтанные, КДФГи — кетон-динитрофенилгидразоны индуцированные, ДК — диеновые конъюгаты, ТК — триеновые конъюгаты, МДА — малоновый диальдегид, КАТ — каталаза, \* — статистическая значимость различий между показателями в процессе терапии по отношению к исходным данным.*

**Выводы.** Пациенты с впервые выявленным СД 2 типа имеют повышенные показатели гликемии и индуцированной хемилюминесценции (I max). При изучении предложенных коэффициентов было выявлено, что показатели МДА (ДК+ТК), (КДФГс/КАТ)\*10<sup>5</sup> и (КДФГс/СОД)\*10<sup>5</sup> повышены у пациентов с СД 2 типа. Комбинированная сахароснижающая терапия, включающая 1000 мг метформина и 50 мг\*2 раза в сутки, так же эффективно снижает гликемические показатели, как и при монотерапии метформином (1700 мг в сутки). Однако при комбинированной терапии эффективнее ограничивается ОС уже через две недели, что подтверждает снижение значений коэффициентов МДА (ДК+ТК), (КДФГс/КАТ)\*10<sup>5</sup> и (АДФГс/СОД)\*10<sup>5</sup> и (КДФГи/КАТ)\*10<sup>5</sup> при практическом отсутствии динамики в группе монотерапии.

## Список литературы:

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: ФГБУ ЭНЦ, 2013. — 120 с.
2. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / А.С. Аметов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 1119 с.
3. Арутюнян А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма / А. В. Арутюнян, Е. Е. Дубинина, Н.Н. Зыбина. — СПб.: Фолиант, 2000. — 104 с.
4. Балаболкин М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений: руководство для врачей / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. — М.: Медицина, 2005. — 512 с.
5. Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете / М.И. Балаболкин // Сахарный диабет . — 2002. — № 4. — С. 5—16.
6. Владимиров Ю.А. Свечение, сопровождающее биохимические реакции / Ю.А. Владимиров// Соросовский образовательный журнал. — 1999. — № 6. — С. 25—32.
7. Губский Ю.И. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов и др. // Совр. пробл. токсикол. — 2005. — № 3. — С. 20—26.
8. Дедов И.И. Значение результатов полногеномных исследований для первичной профилактики сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Персонализированный подход / И.И. Дедов, О.М. Смирнова, И.В. Кононенко// Сахарный диабет. — 2014. — № 2. — С. 10—19.
9. Занозина О.В. «Порочный круг» взаимосвязи перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков у больных сахарным диабетом 2 типа / О.В. Занозина, Ю.А. Сорокина, Н.Н. Боровков, Т.Г. Щербатюк // Медицинский альманах. — 2013.— № 6. — С. 167—170.

10. Занозина О.В. Роль окислительного стресса в развитии и прогрессировании поздних осложнений сахарного диабета 2 типа. Возможности антиоксидантной терапии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук (14.01.04) / О.В. Занозина. — Нижний Новгород, 2010.
11. Конторщикова К.Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии / К.Н. Конторщикова. — Н. Новгород: Изд-во НижГМА, 2000. — 23 с.
12. Ланкин В.З. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания/ В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков, И.А. Бондарь, В.А. Труфакин. — Новосибирск: АРТА, 2008. — 284 с.
13. Ланкин В.З. Особенности модификации липопротеинов низкой плотности в развитии атеросклероза и сахарного диабета типа 2 / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Е.М. Кумскова // Кардиологический вестник . — 2008. — Т. 3, № 1. — С. 60—67.
14. Недосугова Л.В. Окислительный стресс при сахарном диабете типа 2 и возможности его медикаментозной коррекции: дис. ... д-ра мед. наук: (14.00.03); (03.00.04 ) / Л.В. Недосугова. — М., 2006. — 375 с.
15. Патент RU2226276 С2 МПК 7 G01N33/48. «Способ интегральной оценки окислительного стресса при неотложных состояниях» / Абакумов М.М. и др.; Патентообладатель Московский городской научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. — № 2002105650/15; заявл., 05.03.2002; опубл. 27.03.2004.
16. Патент RU 2 436 101 G01N 33/573 (2006.01). «Способ диагностики нарушений метаболизма в организме в условиях окислительного стресса»/ Басов А.А. и др.; Патентообладатель ГОУ ВПО КГМУ. — № 2010126241/15: заявл. 25.06.2010; опубл. 10.12.2011. — Бюл. № 34. — 20 с.
17. Патент RU2121680 С1 МПК 6 G01N33/50. «Способ диагностики осложнений химиолучевой терапии у онкологических больных»/ Легеза В.И. и др.; Патентообладатель ГБОУ ВПО НижГМА. — № 93056063/14 заявл. 21.12.1993; опубл. 10.11.1998.

18. Патент RU 2456601 C1 МПК G01N33/49 (2006.01). «Способ оценки течения раневого процесса при синдроме диабетической стопы»/ Намоконов Е.В. и др.; Патентообладатель ГБОУ ВПО ЗабГУ, ГБОУ ВПО ЧГМА РФ. — № 2010150054/15; заявл. 06.12.2010; опубл. 20.07.2012. — Бюл. № 20. — 7 с.
19. Патент RU 2 524 667 C1 МПК G01N 33/52 (2006.01). «Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях» / Фомина М.А. и др. Патентообладатель ГБОУ ВПО РГМУ им. Академика И.П. Павлова. — № 2013102618/15; заявл. 21.01.2013; опубл. 27.07.2014. — Бюл. № 21. — 9 с.
20. Сорокина Ю.А Синергизм при комбинированном использовании пероральных сахароснижающих препаратов / Ю.А. Сорокина. и др. // СТМ. — 2014. — № 3. — С. 85—89.
21. Deacon C.F. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis / C.F. Deacon, E. Mannucci, B. Ahrén // Diabetes, obesity and metabolism. — 2012. — Aug;14(8). — PP. 762—767. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01603.x.
22. Esposito K. Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials / K. Esposito et al. // BMJ Open. — 2014. — Jun 10;4(6). — e005442. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005442 / [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://bmjopen.bmj.com/content/4/6/e005442/long> (дата обращения 29.11.2014).
23. He Z.X. A Perspective Overview of Clinically Approved Oral Antidiabetic Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus/ Z.X. He et al. // Clinical and experimental pharmacology and physiology. — 2014. — Oct 31. — doi: 10.1111/1440-1681.12332 / [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1440-1681.12332/abstract> (дата обращения 22.12.2014).

## References:

1. Dedov I.I., Shestakova M.V. Algorithms of specialized medical care to patients with diabetes. Moscow, FSBI ESC Publ., 2013. 120 p. (In Russian).
2. Ametov A.S. Type 2 diabetes mellitus. Problems and solutions. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2011. 1119 p. (In Russian).
3. Arutiunian A.V. Methods of evaluation of free radical oxidation and antioxidant system. St. Petersburg, Foliant Publ., 2000. 104 p. (In Russian).
4. Balabolkin M.I. Treatment of diabetes and its complications: a guide for doctors. Moscow, Meditsina Publ., 2005. 512 p. (In Russian).
5. Balabolkin M.I. The role of protein glycation, oxidative stress in the pathogenesis of vascular complications in diabetes. *Sakharnyi diabet. [Diabetes]*, 2002, no. 4, pp. 5—16 (In Russian).
6. Vladimirov Iu.A. Glow accompanying biochemical reactions. *Sorosovskii obrazovatel'nyi zhurnal. [Soros educational journal]*, 1999, no. 6, pp. 25—32 (In Russian).
7. Gubskii Iu.I. The toxicological effects of oxidative modification of proteins in various pathological conditions (review). *Sovr. probl. toksikol. [Modern problems of toxicology]*, 2005, no. 3, pp. 20—26 (In Russian).
8. Dedov I.I. The value of the results of genome-wide studies for the primary prevention of type 2 diabetes and its complications. Personalized approach. *Sakharnyi diabet. [Diabetes]*, 2014, no. 2, pp. 10—19 (In Russian).
9. Zanozina O.V. "The vicious circle" of the relationship of lipid peroxidation and oxidative modification of proteins in patients with type 2 diabetes. *Meditsinskii al'manakh. [Medical almanac]*, 2013, no. 6, pp. 167—170 (In Russian).
10. Zanozina O.V. Role of oxidative stress in the development and progression of late complications of type 2 diabetes. Features of antioxidant therapy. Dr. med. sci. diss. Nizhnii Novgorod, 2010. (In Russian).
11. Kontorshchikova K.N. Lipid peroxidation in health and disease. Nizhnii Novgorod, NSMA Publ., 2000. 23 p. (In Russian).

12. Lankin V.Z. Oxidative stress: Pathological conditions and diseases. Novosibirsk, ARTA Publ., 2008. 284 p. (In Russian).
13. Lankin V.Z. Properties modification of low density lipoprotein in atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus. *Kardiologicheskii vestnik*. [Cardiologic newsletter], 2008, vol. 3, no. 1, pp. 60—67 (In Russian).
14. Nedosugova L.V. Oxidative stress in diabetes mellitus type 2 and possibilities of its medical correction. Dr. med. sci. diss. Moscow, 2006. 375 p. (In Russian).
15. Abakumov M.M. Patent RU2226276 C2 MPK 7 G01N33/48. "The method of integral evaluation of oxidative stress in case of emergency". The patentee Moscow City Research Institute of Emergency Care named after N.V. Sklifosovsky, no. 2002105650/15, 2004. (In Russian).
16. Basov A.A. Patent RU 2 436 101 G01N 33/573 (2006.01). "A method for diagnosing of metabolic disorders in the body under conditions of oxidative stress". The patentee SEI HPE KSMU, no. 2010126241/15, 2011, bul. no. 34, 20 p. (In Russian).
17. Legeza V.I. Patent RU2121680 C1 MPK 6 G01N33/50. "A method for diagnosing complications of chemoradiotherapy in patients with cancer". The patentee SEI HPE NSMA, no. 93056063/14, 1998. (In Russian).
18. Namokonov E.V. Patent RU 2456601 C1 MPK G01N33/49 (2006.01). "The method of assessment of wound healing process in the diabetic foot". The patentee SEI HPE ZabSU, SEI HPE Chelyabinsk State Medical Academy of the Russian Federation, no. 2010150054/15, 2012, bul. no. 20, 7 p. (In Russian).
19. Fomina M.A. Patent RU 2 524 667 C1 MPK G01N 33/52 (2006.01). "Method of complex evaluation of the content of oxidative modification of proteins in tissues and biological fluids". The patentee SEI HPE Russian State Medical University name after academician I.P. Pavlov, no. 2013102618/15, 2014, bul. no. 21, 9 p. (In Russian).
20. Sorokina Iu.A. The synergy of the combined use of oral hypoglycemic agents. *STM*. [STM], 2014, no. 3, pp. 85—89 (In Russian).



21. Deacon C.F. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. *Diabetes, obesity and metabolism*, 2012, aug;14(8), pp. 762—767. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01603.x. (In Russian).
22. Esposito K. Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials. *BMJ Open.*, 2014, Jun 10;4(6), e005442. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005442. Available at: <http://bmjopen.bmj.com/content/4/6/e005442/long> (accessed 29 November 2014).
23. Z.X He. A Perspective Overview of Clinically Approved Oral Antidiabetic Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*, 2014, Oct 31. doi: 10.1111/1440-1681.12332. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1440-1681.12332/abstract> (accessed: 22 December 2014).