

БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ХАНТЫ-МАНСИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА – ЮГРЫ  
«ХАНТЫ-МАНСИЙСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ»

*На правах рукописи*

**ЧЕРЕПАНОВА КРИСТИНА АЛЕКСАНДРОВНА**

**ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОГО ЭФФЕКТА  
ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО  
ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ  
2 ТИПА, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕВЕРНОМ РЕГИОНЕ**

1.5.4. Биохимия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,

профессор

**Корчина Татьяна Яковлевна**

Ханты-Мансийск – 2022

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГОМЕОСТАЗЕ ЧЕЛОВЕКА В НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ КЛИМАТОГЕОГРАФИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ СЕВЕРА (обзор литературы)</b> .....	14
1.1. Влияние климатогеографических условий северных широт на здоровье человека и течение сахарного диабета 2 типа.....	14
1.2. Современное питание жителей урбанизированного Севера .....	17
1.3. Обеспеченность биоэлементами и витаминами жителей северного региона.....	19
1.4. Роль процессов свободнорадикального окисления в развитии адаптивных метаболических реакций у населения Севера.....	28
1.5. Влияние биофлавоноида дигидрокверцетина на состояние активности антиоксидантной системы защиты у населения, проживающего на территории урбанизированного Севера.....	33
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	37
2.1. Клиническая характеристика обследованных лиц г. Ханты-Мансийска.....	37
2.2. Оценка фактического поступления с пищей макро- и микронутриентов у взрослого населения ХМАО-Югры .....	39
2.3. Лабораторные исследования взрослого некоренного населения г. Ханты-Мансийска .....	40
2.3.1. Определение концентрации показателей углеводного профиля .....	41
2.3.2. Определение концентрации показателей липидного профиля .....	41
2.3.3. Определение содержания продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови .....	42
2.3.4. Исследование концентрации показателей антиоксидантной системы защиты организма .....	43
2.3.5. Определение концентрации витаминов E, C, D в сыворотке крови.....	44

2.3.6. Оценка элементного статуса обследуемых жителей г. Ханты-Мансийска.....	44
2.4. Коррекция метаболического статуса у пришлого населения г. Ханты-Мансийска, страдающего сахарным диабетом 2 типа .....	45
2.5. Методы статистического анализа.....	46
<b>ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТИЧЕСКИХ РАЦИОНОВ ПИТАНИЯ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ВЗРОСЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ Г. ХАНТЫ-МАНСИЙСКА.....</b>	<b>47</b>
3.1. Изучение фактических рационов питания у представителей обследуемых групп из числа взрослого населения ХМАО.....	47
3.2. Оценка биохимических показателей углеводного и липидного обмена у обследованных лиц г. Ханты-Мансийска.....	57
3.3. Оценка элементного статуса взрослых некоренных жителей г. Ханты-Мансийска.....	64
3.4. Корреляционные связи между показателями углеводного и липидного обмена и элементным статусом у больных с сахарным диабетом 2 типа, проживающих в северном регионе.....	71
<b>ГЛАВА 4. КОРРЕКЦИЯ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ПОМОЩИ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ПРОЖИВАЮЩИХ В Г. ХАНТЫ-МАНСИЙСКЕ .....</b>	<b>74</b>
4.1. Анализ показателей окислительного метаболизма в крови у взрослых некоренных жителей урбанизированного Севера .....	74
4.2. Сравнительная оценка показателей активности ПОЛ / АОС у взрослых жителей Тюменского Севера .....	79
4.3. Корректирующее влияние дигидрокверцетина на состояние окислительного метаболизма и углеводного и липидного профиля у пациентов с СД 2 типа, проживающих в г. Ханты-Мансийске.....	91

<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	100
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	106
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	107
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	108
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	109
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b> .....	143

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Сахарный диабет 2 типа (СД) – это сложное и многофакторное метаболическое заболевание, влияющее как на качество, так и на продолжительность жизни населения (Балаболкин М.И., 2000; Дедов И.И. и др., 2016, 2017; Шестакова М.В. и др., 2019; Li C.I., 2015; Diabetes Care, 2015; Chatterjee S., Khunti K., Davies M.J., 2017). Несмотря на успехи, достигнутые при изучении СД, разработку и внедрение большого числа научно-исследовательских и лечебно-диагностических мероприятий, заболеваемость СД неуклонно растет во всем мире (Быков И.М. и др., 2017; Дедов И.И. и др., 2016, 2017; Chatterjee S., Khunti K., Davies M.J., 2017). Уровень заболеваемости СД в мире с 1980 года увеличился практически вдвое с 4,7% до 8,5% среди взрослого населения (Global report on diabetes, 2018). В неблагоприятных климатогеографических условиях Севера эти показатели еще более ухудшаются: распространенность СД в Ханты-Мансийском автономном округе (ХМАО) составила в 2018 г. – 3281,07 на 100000 населения, в 2019 – 3421,57, в 2020 – 3600,4. Из них на СД 2 типа пришлось 94% от общего числа выявленных случаев СД. Среди причин смерти больных СД, сердечно-сосудистым заболеваниям отведено лидирующее место. Это можно объяснить манифестацией свободно-радикального окисления (СРО) как основного звена патогенеза СД и его сосудистых осложнений (Быков И.М. и др., 2015; Алексеенко Е.А., Быков И.М., Луконин И.А., 2017; Козорезова О.В. и др., 2017; Basov A.A., Akorova V.A., Bykov I.M., 2013; Domanico D., Fragiotta S., Cutini A., 2015; Lankin V.Z., Tikhaze A.K., 2017). Развитию макро- и микроангиопатии при СД, способствуют первичные (липогидроксипероксиды) и вторичные (малоновый альдегид) продукты СРО, которые продуцируют развитие деструктивных изменений сосудистой стенки (Давыдова Т.В., Золоева Э.И., 2009; Lankin V.Z., Tikhaze A.K., 2017). Поэтому срыв в системе

«липипероксида-ция – антиоксиданты», часто наблюдаемый у пришлого населения Севера, приводит к частому и более раннему возникновению пред-, а затем, и патологических состояний (Чанчаева Е.А., Айзман Р.И., Герасев А.Д., 2013; Рахманов Р.С., Блинова Т.В., Тарасов А.В., 2014; Микашинович З.И., Ромашенко А.В., Семенец И.А., 2021; Birben E. et al., 2012; Nowotny K. et al., 2015; Butkowski E.G., Jelinek H.F., 2017; Notova S.V. et al., 2018). Полученные в ходе экспериментальных и клинических условиях сведения убедительно свидетельствуют о том, что при снижении уровня гликемии у больных СД происходит выраженное снижение процесса окисления ЛПНП (Ланкин В.З., Тихазе А.К., 2016). В последние годы обнаружено, что при окислении глюкозы создаются предпосылки для образования таких низкомолекулярных продуктов как глиоксаль и метилглиоксаль, которые способствуют формированию карбонильного стресса (Ланкин В.З. и др., 2018). Доказано, что интенсификация СРО активизирует стрессочувствительные механизмы инсулинорезистентности и уменьшение выработки инсулина (Федотова А.И. и др., 2015). Одним из способов предотвращения активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) является применение антиоксидантов, способных тормозить процесс СРО. В настоящее время большая роль отведена природным антиоксидантам, в частности, дигидрокверцетину (Целуйко С.С., Красавина Н.П., Корнеева Л.С., 2011; Доровских В.А., Целуйко С.С., Симонова Н.В., 2013; Тараховский Ю.С. и др., 2013; Фомичев Ю.П. и др., 2017; Яшин Я.И. и др., 2017; Миняйло Л.А., 2020; Hooper L. et al., 2008; Pyasov I. et al., 2020).

Питание – основополагающая константа здоровья. Нарушение поступления в организм с пищей макро- и микроэлементов, обеспечивающих нормальное функционирование систем органов и организма в целом, способно привести к развитию неинфекционных заболеваний (СД, ожирение, атеросклероз, болезни органов пищеварения и др.) (Энгельгард Г.Н., Шарафетдинов Х.Х., 2014; Коденцова В.М. и др., 2017; Никифорова Н.А.,

Карапетян Т.А., Доршакова Н.В., 2018; Потолицына Н.Н., Бойко Е.Р., 2018; Тармаева И.Ю. и др., 2018; Раджабкадиев Р.М. и др., 2019; Notova S.V. et al., 2017). Макро- и микроэлементы занимают крайне важное место в управлении метаболизмом: в регуляции углеводного и липидного обмена и антиоксидантной защиты организма принимают участие кальций, магний, хром, цинк, селен и др. (Корчина Т.Я. и др. 2014, 2018; Скальный А.В., 2018; Horton F. et al., 2014; Skalny A.V., 2014; Martinez V. E., 2016; Gammoh N.Z., 2017).

**Степень разработанности темы исследования.** Известно, что ключевая роль в развитии сосудистых осложнений СД 2 типа отведена ПОЛ, спровоцированному нарушением углеводного обмена (Мелконян К.И. и др., 2015; Беленькая Л.В. и др., 2016; Ланкин В.З., Тихазе А.К., 2016; Алексеенко Е.А., Быков И.М., Луконин И.А., 2017; Быков И.М. и др., 2017; Basov A.A., Акорова V.A., Вуков I.M., 2013; Butkowski E.G., Jelinek H.F., 2016). В этой связи исследование ПОЛ у пациентов с СД 2 типа с последующей его коррекцией с клинической точки зрения является крайне важным.

В ХМАО суровый северный климат обуславливает развитие «северного типа» метаболизма у жителей региона. Усиление дизадаптивных процессов организма предрасполагает к усиленной продукции свободных радикалов с последующим развитием патологических состояний и заболеваний (Севостьянова Е.В., 2013; Даренская М.А., 2014; Миняйло Л.А., 2020).

Роль биоэлементов в процессе жизнедеятельности организмов изучена и представлена в многочисленных исследованиях (Корчина Т.Я. и др., 2014, 2018; Радыш И.В. и др., 2015; Скальный А.В., 2018; Horton F. et al., 2014; Skalny A.V., 2014; Martinez V. E., 2016; Schmolz L. et al., 2016; Gammoh N.Z., 2017). Дефицит биоэлементов, участвующих в углеводном и липидном обмене и антиоксидантной системе защиты (АОЗ), может вызывать нарушения с метаболическим дисбалансом (Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М., 2007; Григус Я.И. и др., 2015; Скальный А.В., 2018;

Horton F. et al., 2014; Gammoh N.Z., 2017; Lips P. et al., 2017; Martin-Calvo N., Martinez-Gonzalez M.A., 2017; Schuchardt J. P., Hahn A., 2017).

По результатам проведенного анализа состояния проблемы сформулированы цель и задачи.

**Цель исследования:** оценить эффективность влияния дигидрокверцетина на состояние окислительно-восстановительного метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа, проживающих в условиях северного региона.

**Задачи исследования:**

1. проанализировать поступление нутриентов с пищей у взрослых некоренных жителей г. Ханты-Мансийска, дать оценку роли алиментарного фактора в формировании сахарного диабета 2 типа. Выявить изменения показателей элементного статуса у жителей г. Ханты-Мансийска как критерия диагностики формирования нарушений обмена углеводов и липидов и антиоксидантной защиты;

2. изучить основные показатели, определяющие состояние про – и антиоксидантной активности у больных, страдающих сахарным диабетом 2 типа;

3. выявить основные показатели, характеризующие углеводный и липидный обмен у больных, страдающих сахарным диабетом 2 типа;

4. установить наличие корреляций между показателями, характеризующими углеводный и липидный обмен, и элементным статусом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, проживающих на Севере;

5. оценить эффективность биофлавоноида – дигидрокверцетина для коррекции состояния окислительного метаболизма у лиц с сахарным диабетом 2 типа, проживающих в условиях Севера.

**Научная новизна:**

1. Получены новые данные о состоянии нутриентного статуса у лиц с сахарным диабетом 2 типа, проживающих в неблагоприятных условиях

урбанизированного Севера, представленного увеличением доли жиров на фоне низкого содержания витаминов-антиоксидантов и биоэлементов. Установлена роль алиментарного фактора как риска развития метаболических нарушений.

2. Установлено, что механизмы, обеспечивающие антиоксидантную защиту организма, менее совершенны у больных сахарным диабетом 2 типа, а именно: в следствие дефицита цинка, селена и витаминов С, Е, D.

3. Впервые показано, что прием биофлавоноида дигидрокверцетина на протяжении 12 недель способствовал эффективной коррекции окислительного метаболизма: снижению содержания продуктов ПОЛ и повышению активности антиоксидантной системы защиты организма у жителей северного региона с сахарным диабетом 2 типа.

**Теоретическая и практическая ценность работы.** Полученные результаты проведенных исследований вносят вклад в изучение механизма нарушений обмена углеводов и липидов в организме человека, подвергающегося негативному влиянию алиментарного фактора и среды обитания. Совокупность полученных данных в ходе диссертационного исследования, может способствовать расширению научных представлений о тесной взаимосвязи обеспеченности организма витаминами и биоэлементами, и рационами питания больных, страдающих СД 2 типа. Полученные результаты исследования могут быть применены для раннего выявления признаков хронической недостаточности витаминов-антиоксидантов и биоэлементов на современном уровне и профилактики развития СД 2 типа в практической медицине.

Использование комплекса методов, необходимых для выявления факторов риска развития СД у жителей северного региона, позволит в полном объеме организовать необходимую своевременную медико-профилактическую помощь пациентам с целью укрепления здоровья, улучшения качества и продолжительности жизни, а также снижения

смертности от заболеваний, ассоциированных с СД 2 типа и его осложнений.

С целью коррекции метаболических изменений и профилактики развития СД 2 типа предложено применение биоантиоксиданта «Дигидрокверцетин Байкальский» в дозе, эффективной для обеспечения антиоксидантного, адаптогенного и протективного эффектов и не способствующей развитию побочных действий.

Для реализации поставленных задач, для всех исследуемых был оформлен протокол исследования, включающий в себя персональные и лабораторные данные. Настоящее исследование включало в себя оценку состояния показателей углеводного и липидного профиля, окислительно-восстановительного гомеостаза, состояния микроэлементного и нутриентного статуса, обследуемых лиц, проживающих на Севере.

**Методология и методы исследования.** В соответствии с разработанной диссертантом схемой исследования проводились сбор данных и обработка результатов исследования, с применением современных биохимических, анкетных и статистических методов, адекватных поставленным задачам, современного оборудования, и с использованием пакета прикладных программ у пациентов, страдающих СД 2 типа, и без него в возрасте 48-65 лет. По результатам исследования дана оценка эффективности использования биоантиоксиданта «Дигидрокверцетин Байкальский» с целью коррекции метаболических изменений у лиц с СД 2 типа.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Хроническая недостаточность витаминов С, Е, D, биоэлементов Zn и Se на фоне избытка в рационе питания жиров у населения Северных широт является метаболической основой нарушений про- и антиоксидантного баланса у лиц с сахарным диабетом 2 типа и может служить критерием для выявления групп риска.

2. Прием биофлавоноида дигидрокверцетина способствует эффективной коррекции окислительного метаболизма: снижению

концентрации продуктов перекисного окисления липидов и повышению активности антиоксидантной системы защиты организма у жителей северного региона с сахарным диабетом 2 типа.

**Степень достоверности и апробация работы.** Диссертационное исследование выполнено с использованием адекватных и информативных методов исследований. В исследовании использовалось достаточное число наблюдений (n=132), наличие основной группы (с СД 2 типа) и группы контроля (пациенты без СД 2 типа). Полученный в ходе исследования материал включает достаточное число проведенных клинико-лабораторных исследований. Предварительная обработка данных проводилась с использованием пакета анализа Microsoft Excel 2013, статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи программного комплекса Statistica 8.0.

Результаты диссертационных исследований доложены и обсуждены на научно-практических конференциях Всероссийского и Международного уровней: XXI Всероссийской научной конференции «Актуальные вопросы теоретической, экспериментальной и клинической медицины» г. Ханты-Мансийск, 17 мая 2019 г; Международном научном форуме «Наука и инновации – Современные концепции» г. Москва, 18 октября 2019 г; Международной научно-практической конференции «Проблемы современной медицины: актуальные вопросы», г. Красноярск 11 ноября 2020 г.; Международной научно-практической конференции «Корреляционное взаимодействие науки и практики в новом мире», г. Санкт-Петербург 25-26 декабря 2020 г.; XXIV международной научно-практической конференции «Фундаментальная наука и технологии - перспективные разработки», г. North Charleston 07-08 декабря 2020 г.; V- Международной научно-практической конференции Наука в XXI веке: инновационный потенциал развития, г. Уфа 23 марта 2021 г.; V- Международной научно-практической конференции Fundamental and applied approaches to solving scientific problems, г. Уфа 26

марта 2021 г.; заседании проблемной комиссии по медико-биологическим наукам Ханты-Мансийской государственной медицинской академии (протокол № 3 (48) от 27 апреля 2021 г.); семинаре с международным участием «Адаптация и экология человека на Севере. Элементный статус населения арктической и приарктической зоны Российской Федерации», г. Ханты-Мансийск 17-18 февраля 2022 г.

**Публикации по теме диссертации.** Всего по материалам диссертационной работы опубликовано 15 научных работ, из которых 6 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и изданиях, приравненных к ним.

**Диссертационное исследование** включено в программу научно-исследовательских работ и инноваций «Механизмы адаптации и гомеостаза у человека в норме и при патологии в условиях северных территорий», рег. № 01.02.2014. 08367., а также целевую региональную научно-исследовательскую программу «Изучение механизмов адаптации к природно-климатическим и экологическим условиям ХМАО-Югры», финансируемую Департаментом образования и молодежной политики Правительства ХМАО-Югры (приказ № 1812 от 29.12.2015 года).

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования используются в учебном процессе на факультете последипломного образования Ханты-Мансийской государственной медицинской академии (акт внедрения от 08.11.2021), на факультете «Лечебное дело» Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск) (акт внедрения от 09.11.2021) и Южно-Уральского государственного медицинского университета (г. Челябинск) (акт внедрения от 31.08.2021).

**Личный вклад автора.** Диссертантом лично сформулирована проблема, цель и задачи исследования, определен дизайн и методы исследования, проверка и группировка данных, осуществлена статистическая обработка и анализ полученных результатов. Проведен анализ литературных данных и сопоставление их с собственными результатами, сформулированы основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту, выводы, подготовлена диссертация. Личный вклад автора более 85%.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа выполнена классическом стиле, изложена на 147 страницах машинописного текста. Состоит из 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержит 15 рисунков и 13 таблиц. Библиографический список представлен 300 источниками, в том числе 159 зарубежных авторов.

# ГЛАВА 1

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГОМЕОСТАЗЕ ЧЕЛОВЕКА В НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ КЛИМАТОГЕОГРАФИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ СЕВЕРА (обзор литературы)

### 1.1 Влияние климатогеографических условий северных широт на здоровье человека и течение сахарного диабета 2 типа

Северные регионы, богатые природными ресурсами и занимающие 40% территории нашей страны, являются жизненно важной зоной России. Широкое освоение в сибирских территориях нефтегазовых месторождений привело к резкому изменению социальных и гигиенических условий труда и жизни.

Предполагается, что глобальное изменение климата, сочетающееся с негативными климатогеографическими факторами высоких широт, может выступать одной из основных причин отрицательной динамики ухудшения здоровья населения (Хаснулин В.И., Артамонова М.В., Хаснулин П.В., 2015). Так, по данным авторов ряда исследований патологии человека на Севере (Никитина Ю.П., Воевода М.И., Симонова Г.И., 2012; Даренская М.А., 2014; Глазов К.В., 2016; Козырева Т.В., 2016; Корчин В.И., Макаева Ю.С., 2016; Чащин В.П., и др., 2017; Eskov V.M., et al. 2016; Nifontova O.L., Konkova K.S., Nagovitsin A.V., 2017), высокие показатели заболеваемости среди пришлого населения, в первую очередь, связаны с неблагоприятными климатогеографическими условиями данного региона.

Территория ХМАО-Югры гипоконфортная, приравненная к Крайнему Северу. Резко континентальный климат Югры характеризуется быстрой сменой погодных условий, особенно в переходные периоды — от осени к зиме и от весны к лету. На формирование климата существенное влияние оказывают защищённость территории с запада Уральским хребтом и открытость территории с Севера, способствующая проникновению холодных

арктических масс. Проживание в гипокомфортной зоне в экстремальных климатических условиях, безусловно, находит свое отражение в качестве жизни и уровне здоровья населения (Ильинских Н. Н. и др., 2014; Нифонтова О.Л., Конькова К.С., 2018; Daanen H.A.M., Lichtendelt W.D.V.M., 2016; Morris C.J. et al., 2016; Nifontova O.L., Konkova K.S., Nagovitsin A.V., 2017; Notova S.V., et al. 2017).

Продолжительная суровая зима и короткое достаточно теплое лето, низкая среднегодовая температура, световой дефицит (годовая продолжительность солнечного сияния по округу составляет 1600—1900 часов), перепады атмосферного давления, температуры и направления ветра, высокая влажность вследствие заболоченности большинства территорий, определяет суровость климата Югры. Доказано, что неблагоприятные суровые условия климата оказывают негативное воздействие на особенности развития патологических процессов на Севере. Кроме того, смена сезона влияет на физическую активность и пищевое поведение, способствуя изменению физиологических реакций и метаболизма организма, влекущих за собой вероятность развития хронических неинфекционных заболеваний (Ильинских Н. Н. и др., 2014; James P. et al., 2016; Morris C.J. et al., 2016).

Развитие «северного метаболического типа» обмена веществ у некоренного населения северных широт, требующего высокого потребления белков и жиров и снижения доли усвоения углеводов, является одним из факторов дизадаптивного прогрессирования процессов оксидативного стресса, а в последующем – возникновение хронических патологических состояний (Севостьянова Е.В., 2013; Даренская М.А., 2014). Известно, что для высокого уровня энергетического обмена необходимо значительно большее потребление жиров, обладающих высокой энергетической ценностью, в отличие от углеводов. Липидный обмен запускается непосредственно с участием липидов в реализации липидзависимых сигнальных систем, которые в свою очередь формируют механизмы

адаптации человека к низким температурам окружающей среды (Томский М.И., 2015; Нагорнев С.Н., и др., 2019; Szachowicz-Petelska В., 2019).

В работе Л.Е. Панина (Панин Л.Е., 2013) показано контринсулярное действие апобелков, являющихся частью низких фракций холестерина. Данный механизм тесно связан с формированием «полярного метаболизма», где основным источником энергии становятся белки и частично жиры. Экстремальные условия Севера, воспринимаются организмом человека как стрессовые. Организм снижает содержание в крови инсулина – контргормона по отношению к глюкокортикоидам, происходит так называемый «диабет напряжения», который организм использует как защитную реакцию на стресс. В этой связи при сочетании состояния хронического экологически обусловленного стресса, гиподинамии, повышенного употребления жиров и углеводов риск развития СД возрастает (Селятицкая В.Г., 2012; Панин Л.Е., 2013; Нагорнев С.Н. и др., 2019).

Дефицит макро- и микроэлементов выступает серьезной проблемой северных регионов в настоящее время в связи с употреблением воды с критически низким содержанием микроэлементов (Нагорнев С.Н. и др., 2019). Так, в исследовании В.И. Корчина и соавт. (Корчин В.И. и др., 2018) продемонстрированы результаты содержания микроэлементов в питьевой воде Ханты-Мансийского автономного округа – Югры: выявлены очень низкие концентрации жизненно важных химических элементов Са, Mg, Сг, Zn и Se. Данные микроэлементы исключительно важны для функционирования углеводного и липидного обмена (Корчина Т.Я., Корчин В.И., 2014; Скальная М.Г., и др., 2014; Корчина Т.Я., Корчин В.И., Лубяко Е.А., 2015) и для АОС защиты организма человека (Доровских В.А., Целуйко С.С., Симонова Н.В., 2012; Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И., 2017).

Итак, изучение обмена веществ у лиц, длительно проживающих в северных широтах, актуально по настоящее время. Это позволит

существенно расширить представление о патогенезе метаболических нарушений в условиях Севера, выявить корреляции между изучаемыми параметрами, выявить факторы риска развития СД, своевременно диагностировать и эффективно проводить лечебно-профилактические мероприятия.

## **1.2. Современное питание жителей урбанизированного Севера**

Питание – ключевой аспект здорового образа жизни. Состав продуктов питания, их свойства, а также способы приготовления пищи непосредственно влияют на здоровье, физическое развитие, трудоспособность, эмоциональное состояние и в целом на качество и продолжительность жизни. В числе факторов риска, имеющих приоритетное значение в формировании здоровья населения, значительное место отводится рациональному питанию (Гогадзе Н.В., Турчанинов Д.В., 2014).

Известно, что дисбаланс поступления в организм макро- и микроэлементов и их дефицит в рационе питания существенно сказывается на жизнедеятельности организма (Коденцова В.М., и др. 2017). Нарушения пищевого статуса в большей степени выражены у людей с различными заболеваниями в связи с усиленным расходом биоэлементов, существенно снижая качество оказания медицинской помощи и повышая риск развития осложнений (Агаджанян Н. А., Скальный А.В., Детков В.Ю., 2013; Лапик И.А., Шарафетдинов Х.Х., 2014; Кочеткова А.А. и др, 2018; Тутельян В.А. и др., 2019; World Health Report, 2002).

Потребность в энергии увеличивается в среднем на 15% для адаптации к холодному климату в районах Крайнего Севера (МР 2.3.1.2432-08. 2008).

В связи с переходом на новый уровень энергообеспечения, необходимым для проживания в неблагоприятных условиях среды обитания, в 1978 г. Л. Е. Паниным была определена концепция формирования «полярного метаболического типа» у жителей Севера.

Необходимый для проживания в северных широтах высокий уровень энергетического обмена требует значительно большего потребления жиров. Липиды способны регулировать адаптационные механизмы организма к низким температурам окружающей среды, изменяя вязкость клеточных мембран (Бойко Е.Р., 2012; Никифорова Н.А., Карапетян Т.А., Доршакова Н.В., 2018).

Нездоровое нерациональное питание на фоне энергетической несбалансированности пищевого рациона, избыточного потребления простых углеводов, соли, насыщенных жиров предрасполагают к развитию алиментарно-зависимых заболеваний: сахарного диабета, ожирения, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, которые в свою очередь, приводят к сердечно-сосудистым катастрофам и высокому уровню смертности. Коррекция фактического питания может стать действенным методом профилактики заболеваний, наряду со снижением избыточной массы тела (Голубева А.А. и др, 2013; Кунцевич А.К. и др. 2015; Дедов И.И., 2016).

В связи с этим питанию, как модифицируемому фактору, долговременно воздействующему на здоровье, уделено повышенное внимание, поскольку сохранение и поддержание здоровья в суровых климатических условиях возможно при помощи полноценного рационального питания (Корчина Т.Я., 2013).

Вышесказанное обосновывает необходимость раннего выявления и снижения факторов риска развития неинфекционных заболеваний, являющихся приоритетной задачей сохранения здоровья населения, укрепления его трудового и жизненного потенциала (Дохунаева А.М., Лебедева У.М., Платонова Р.И., 2016; Коденцова В.М. и др., 2017).

### **1.3. Обеспеченность биоэлементами и витаминами жителей северного региона.**

Макроэлементами принято считать элементы, содержание которых в организме человека более 0,005% массы тела, а микроэлементы содержатся в организме в значительно меньших количествах, не превышая свое содержания более 0,005 % массы тела.

Среди микроэлементов выделена группа так называемых «незаменимых» микроэлементов. К ним относят цинк, марганец, селен, хром, железо, йод, медь, фтор, кобальт, молибден (Скальный А.В., 2018). Нарушенное поступление в организм макро- и микроэлементов может стать причиной несовершенства гомеостаза, обменных процессов, снижения иммунитета, хронизации различных заболеваний и др. (Корчина Т.Я., Корчин В.И., 2014; Радыш И.В. и др., 2016; Скальный А.В., 2018).

*Кальций (Ca)* - один из самых важных для человеческого здоровья макроэлемент. Менее 1 % ионизированного Ca циркулирует в крови, остальные 99% участвуют в построении костей и зубов. Содержание Ca в цитоплазме клетки значительно превышает его количество во внеклеточной жидкости. Кальций регулирует секрецию инсулина (Лапик И.А., Шарафетдинов Х.Х., 2014). Кроме того, витамин D также может влиять на секрецию инсулина, регулируя открытие и закрытие кальциевых каналов (Лапик И.А. Шарафетдинов Х.Х., 2014; Holick M.F., 2017). Кальцитриол взаимодействует с различными рецепторами, регулирующими поток кальция в  $\beta$ -клетках. Они расположены на фосфолипидных слоях плазматических мембран. По этой причине Ca необходим для соответствующей секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, и, следовательно, недостаток витамина D может изменить нормальную секрецию инсулина за счет изменения потока Ca в  $\beta$ -клетки. Препятствием для нормального усвоения Ca из пищевых продуктов является употребление в пищу быстрых углеводов и щелочей, которые нейтрализуют соляную кислоту желудка, необходимую

для растворения Ca. Витамин D является важным фактором, определяющим всасывание Ca (30-40%), а Ca, в свою очередь, определяет интенсивность биологических эффектов витамина D (Holick M.F., 2017; Fischer V. et al., 2018). Для усвоения Ca требуются витамины А, С, Е и микроэлементы - магний, медь, цинк, селен (Громова О.А., Торшин И.Ю., 2017; Ito M., Tanaka S., 2016).

**Магний (Mg)** - участвует в более чем 300 ферментных системах, регулирует различные биохимические реакции в организме, в том числе углеводный и жировой метаболизм (Григус Я.И. и др., 2015; Керимов А.А., Алиева Н.Р., 2016; Kirii K. et al., 2010). По данным исследований дефицит Mg был вовлечен в развитие микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета (СД) (Al-Daghri N.M. et al., 2014). Известно, что гипوماгнемия связана с дислипидемией и повышенным окислительным стрессом. Было обнаружено, что уровень Mg в сыворотке крови является низким у пациентов с СД с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и тяжелой диабетической ретинопатией. Дефицит Mg ускоряет развитие атеросклероза и повреждение сосудов у экспериментальных животных. В то же время, восполнение дефицита Mg уменьшало развитие атеросклеротических поражений, снижая уровни холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови (Громова О.А. и др., 2014; Кочнева Е.В., 2018; Скальный А.В., 2018; Rosanoff A., Plesset M.R., 2013; Barbagallo M., Dominquez L.J., 2015; Martinez V. E., 2016).

Дефицит Mg способствует усилению резистентности к инсулину, а  $Mg^{2+}$  в сочетании с Zn, Cr и Se улучшают функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.

Согласно данным Национального исследования здоровья и питания (NHANES), более высокое потребление Mg снижает риск дефицита и / или недостаточности витамина D у населения в целом (Громова О.А. и др., 2014; Rosanoff A., Dai Q., Shapses S.A., 2016; Costello R., 2016; Mohammed S., 2018).

**Хром (Cr).** Жизненно важный микроэлемент Cr является составляющим звеном ферментов и фактором, определяющим чувствительность тканей к инсулину: его дефицит проявляется в виде инсулинорезистентности. Дефицит Cr тесно связан с «фактором толерантности к глюкозе», для которого характерно снижение активности при недостатке Cr. Хром необходим для нормального метаболизма глюкозы, обеспечивает нормальную активность инсулина, а недостаточное потребление его с пищей связано с ССЗ и СД (Агаджанян Н.А., Скальный А.В., Детков В.Ю., 2013; Радыш И.В. и др., 2016; Moradi F. et al., 2019). Кроме того, Cr регулирует содержание в крови холестерина и предупреждает склонность к его росту с увеличением возраста и входит в состав антиоксидантного фермента хромзависимой супероксиддисмутазы (Корчина Т.Я., Корчин В.И., Лубяко Е.А., 2015). При СД 2 типа в сочетании с ожирением дефицит Cr можно наблюдать у людей, употребляющих чрезмерное количество легкоусвояемых углеводов, повышающих выделение Cr с мочой. Наибольшее количество Cr содержится в яичных желтках, пивных дрожжах, крупах с высоким содержанием отрубей, цельном зерне, орехах, зеленой фасоли, мясе, брокколи (Агаджанян Н.А., Скальный А.В., Детков В.Ю., 2013; Радыш И.В. и др., 2016; Moradi F. et al., 2019).

**Цинк (Zn)** Цинк входит в состав более 300 ферментов (Корчина Т.Я., Корчин В.И., 2014; Скальный А.В., 2018; Michlska-Mosiej M. et al., 2016). Кроме того, Zn связывается с более чем 2500 белками, что эквивалентно 10% от общего протеома человека, и поддерживает структурную целостность для многих из них. Цинк включен в состав инсулина и регулирует его синтез, необходим для метаболизма глюкозы, способен усиливать связывание инсулина с мембраной гепатоцитов, а также ингибировать липолиз и стимулировать липогенез. Концентрация Zn в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы одна из самых высоких в организме. Клинические исследования показали, что сывороточные уровни Zn у лиц с

СД 2 типа зачастую оказываются низкими по сравнению с недиабетическими из-за нарушения реабсорбции эндогенного Zn в кишечнике, а увеличение выведения его в кишечник во время процесса пищеварения может привести к низкому уровню содержания данного биоэлемента в сыворотке крови. Кроме того, Zn участвует в построении антиоксидантного фермента цинкзависимой супероксиддисмутазы и в значительной степени определяет интенсивность ПОЛ клеточных мембран, а также Zn способствует всасыванию витамина E и поддержанию его нормальной концентрации в крови (Корчина Т.Я., Корчин В.И., Лубяко Е.А., 2015; Siddiqui K., Bawazeer N., Joy S.S., 2014; Gammoh N.Z., 2017).

Нормализация содержания Zn в организме, оптимальное поступление его с пищей является основой для профилактики и лечения неинфекционных заболеваний, поддержания здоровья и адаптационных резервов организма. Для адекватного содержания и усвоения Zn в организме необходимы витамины – антиоксиданты (A, C, E), в то время как Ca в высоких дозах способен нарушать нормальное усвоение Zn (Агаджанян Н.А., Скальный А.В., Детков В.Ю., 2013; Корчина Т.Я, Корчин В.И., 2014; Радыш И.В. и др., 2016).

**Селен (Se).** В настоящее время Se считается жизненно важным микроэлементом, имеющим фундаментальное значение для здоровья человека. Этот элемент является кофактором многих фундаментальных ферментов, например, глутатионпероксидазы или тиоредоксинредуктазы. Дефицит Se приводит к увеличению риска развития многих хронических дегенеративных заболеваний. Кроме того, Se входит в состав и регулирует функцию глутатионпероксидазы - одного из антиоксидантных ферментов – естественной внутренней защиты организма от оксидантного стресса. Выраженный дефицит Se широко распространен среди людей во всем мире. Поэтому важно восполнить недостаток этого микроэлемента с обогащенной Se пищей (Корчина Т.Я., Корчин В.И., 2014;

Корчина Т.Я., Корчин В.И., Лубяко Е.А., 2015; Коденцова В.М. и др., 2017; Wang N. et al., 2017).

Длительный дефицит Se в организме человека приводит к серьезным заболеваниям: отрицательно влияет на функционирование сердечно-сосудистой системы (ССС) и может быть прямой причиной инфаркта миокарда (Корчина Т.Я., 2013; Радыш И.В. и др., 2016; Kieliszek M., 2019).

Биодоступность Se зависит от многих факторов, из которых основной связан с химической формой этого элемента. Селен легче всего усваивается в форме органических соединений и в присутствии витаминов А, D и, особенно, Е. Селен проявляет синергизм с витамином Е. Комбинированное взаимодействие Se и токоферола дает наилучшие результаты в защите органов от разрушительного воздействия свободных радикалов. Биодоступность Se, содержащегося в пищевых продуктах, также определяется диетическими факторами, такими как содержание жира, белка и тяжелых металлов (Косюра С.Д. и др., 2019; Kieliszek M., 2019). Термическая обработка пищевых продуктов может привести к потере Se в пище из-за образования его летучих соединений (Kipp A.P. et al., 2015; Stoffaneller R. Morse N.L., 2015; Strand T.A. et al., 2018). Кроме того, содержание Se в пищевых продуктах в данном географическом регионе пропорционально его количеству в почве этого региона. Следовательно, количество этого элемента в продуктах питания различается для аналогичных продуктов в разных регионах (Корчина Т.Я., Корчин В.И., Лубяко Е.А., 2015; Коденцова В.М. и др., 2017; Kieliszek M., 2016; Wang N., et al., 2017; Shahid M. et al., 2018).

**Витамины**, являясь неотъемлемыми компонентами пищи человека, крайне необходимы для нормальной жизнедеятельности организма человека, наряду с биоэлементами.

Витамины наделены широким спектром активности: выполняют защитную функцию, обезвреживая свободные радикалы и канцерогены,

участвуют в ряде окислительных и гликолитических реакций, входят в состав ферментов и коферментов, поддерживая бесперебойные процессы обмена веществ, регулируют отдельные биохимические и физиологические процессы, принимают участие в липидном обмене. Хронические гипо-, авитаминозы негативно сказываются на жизнедеятельности организма и predisполагают к возможному развитию патологических состояний и заболеваний, одним из которых является СД 2 типа (Лапик И.А., Х.Х. Шарафетдинов, 2013; Корчин В.И., Макаева Ю.С., Лапенко И.В., 2015, Корчина Т.Я., Корчин В.И., 2014; Корчин В.И., Макаева Ю.С., 2016).

Суточная потребность и концентрация витаминов в тканях невелики, но при недостаточном поступлении в организм predisполагают к характерным и опасным патологическим изменениям. Известно, что большинство витаминов не синтезируются в организме, поэтому они должны регулярно поступать в организм извне. Для лиц, длительно живущих на Севере, характерны состояния, связанные с недостаточным поступлением или дефицитом микро- и макроэлементов, а также витаминов (Даренская И.А., 2014; Корчина Т.Я., Корчин В.И., 2014).

**Витамин Е** (токоферол) – жирорастворимый витамин. Токоферолы, проявляя свои антиоксидантные свойства, достаточно легко взаимодействуют со свободными радикалами, активными формами кислорода (АФК). Витамин Е является наиболее распространенным и мощным антиоксидантом для удаления радикалов *in vivo* (Jiang Q., 2014). Он липофильный и обладает антиоксидантным действием в биологических мембранах и липопротеинах в сочетании с гидрофильным витамином С. Витамины Е и С синергически ингибируют окисление ЛПНП. Когда витамин Е поглощает пероксильные радикалы, он превращается в радикал витамина Е, который может быть далее окислен в  $\alpha$ -токоферилхинон или восстановлен витамином С или другими восстанавливающими соединениями для регенерации витамина Е. Кроме того, витамин Е снижает риск развития

атеросклероза и тромбозов, поскольку окислительная модификация ЛПНП является важным начальным фактором в атерогенезе и связанному с ним развитию сердечно-сосудистой патологии (Корчина Т.Я., Корчин В.И., 2014; Taguchi K., Fukusaki E., Vamba T., 2014; Etsuo N., 2015).

**Витамин С** (аскорбиновая кислота) является естественным органическим соединением и мощным антиоксидантом, предотвращающим окислительное повреждение липидов и других макромолекул. Ему отводится особая роль в регуляции окислительно-восстановительных процессов. Витамин С является одним из нескольких соединений, которые составляют часть первой линии защиты организма от клеточного повреждения, опосредованного свободными радикалами, непосредственно нейтрализуя свободные радикалы (Корчина Т.Я., Корчин В.И., 2014; Chakraborty A. et al., 2014; Paschalis V. et al., 2016).

Регуляция свертываемости крови, нормализация проницаемости капилляров, участие в синтезе коллагена и проколлагена, холестерина – очевидно, что роль витамина С исключительна для организма. Метаболические нарушения, возникающие при его дефиците, значительны и многообразны. Аскорбиновая кислота является восстановителем и может снижать и тем самым нейтрализовать АФК, например, перекись водорода.

Доказано, что для нормального образования гидроксигированных производных витамина D необходима аскорбиновая кислота. Хорошая обеспеченность организма витамином С абсолютно необходима для реализации антирахитических свойств витамина D, собственно, при дефиците витамина С даже повышенные дозы витамина D будут не эффективны (Николаева Л.А., Ненахова Е.В., 2014; Jankowska M., Rutkowski B., Debska-Slizien A., 2017).

Одна из ведущих причин дефицита витамина С – недостаточное его поступление с пищей. Наибольшее содержание аскорбиновой кислоты представлено в овощах и фруктах, потребление которых не всегда

достаточное, особенное в зимне-весенние периоды. Правильное хранение и термическая обработка продуктов питания, содержащих аскорбиновую кислоту, важны, ввиду нестойкости витамина С (Яшин Я.И. и др., 2009; Николаева Л.А., Ненахова Е.В., 2014).

Экзогенные антиоксиданты получают из пищевых источников, которые присутствуют в традиционно потребляемых фруктах, овощах, напитках (соки, чай, кофе), орехах и зерновых продуктах. Антиоксиданты из пищевого рациона, такие как витамин Е, витамин С, микроэлементы (Zn, Mn, Cu, Se) и полифенолы (флавоноиды, стильбены, лигнаны) влияют на активность эндогенных антиоксидантов, благодаря которым они оказывают синергетический эффект поддерживать окислительно-восстановительный гомеостаз. Некоторыми эпидемиологическими исследованиями показано, что можно противостоять возникновению патологических процессов с помощью диет, богатых антиоксидантами. Таким образом, организм может быть защищен от окислительного стресса путем потребления питательных веществ, обладающих антиоксидантной активностью, а именно витаминов С и Е, каротиноидов и флавоноидов, которые будут препятствовать окислительному повреждению ДНК, белков и липидов (Nocella C. et al., 2019).

**Витамин D** (кальциферол) - представитель группы жирорастворимых витаминов, поступающий в организм человека в виде витамина D<sub>2</sub> (эргокальциферол) и витамина D<sub>3</sub> (холекальциферол). У человека основным источником (до 80-90%) витамина D является витамин D<sub>3</sub>, образующийся в коже под действием ультрафиолетовых лучей. Витамин D<sub>2</sub> в организм поступает только с пищей.

Нет сомнений в том, что гомеостаз витамина D имеет фундаментальное значение для здоровья скелета, особенно для минерализации костей (Громова О.А., Торшин И.Ю., 2017; Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., 2011; Holick M.F., 2017). Более того, недавние исследования показали, что

низкие концентрации витамина D связаны с другими патологическими состояниями, которые ранее не рассматривались, такими как инсулинорезистентность (ИР), СД 2 типа, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. Все эти заболевания потенциально могут развиваться в результате дефицита витамина D (Berti C. et al., 2017; Lips P. et al., 2017). Это разнообразное физиологическое бремя следовало ожидать, поскольку рецепторы витамина D находятся в разных тканях, а их активация не только вызывает модификацию экспрессии генов, принимающих участие в минеральном гомеостазе и ремоделировании костей, но также индуцирует экспрессию более 200 генов.

Большое количество исследований подтверждают улучшение течения СД 2 типа, снижение резистентности к инсулину и улучшение метаболизма с нормализацией обеспеченности витамином D (Forouhi N.G. et al., 2012; Dalgard C. et al., 2013; Davidson M. B.1. et al., 2013; Borel P., Caillaud D., Cano N. J., 2015). Было также обнаружено, что добавка витамина D улучшает гликемический контроль и снижает резистентность к инсулину у преддиабетиков или лиц с высоким риском развития СД. Помимо влияния на гликемические параметры, исследования показали, что оптимальный уровень витамина D связан с благоприятным липидным профилем, а низкие уровни витамина D связаны с атерогенным липидным профилем (Wenclewska S. et al., 2019).

Доказано, что адекватная обеспеченность организма витамином D, улучшает и стабилизирует гликемический контроль при наличии СД и снижает заболеваемость СД (Громова О.А. Торшин И.Ю., 2017). Более того, исследования *in vivo* и *in vitro* предположили потенциальную роль витамина D в метаболизме глюкозы, например, в стимуляции секреции инсулина через рецептор витамина D на  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, модулирование иммунных реакций и снижение системного воспаления; и снижение

периферической резистентности к инсулину через рецепторы витамина D в мышцах и печени (Li X., Liu Y., Zheng Y. 2018).

По результатам первых исследований частота развития ССЗ возрастает по мере удаления от экватора, поэтому дефицит витамина D определен как самостоятельный фактор риска развития ССЗ (Зоткин Е.Г., Шварц Г.Я., 2013; Громова О.А., Торшин И.Ю., 2017).

Таким образом, здоровее питание, обеспечивающее оптимальное поступление с пищей в организм человека не только макронутриентов – белков, липидов и углеводов, но микронутриентов – витаминов, биоэлементов и других биологически активных веществ крайне необходимо для проживания в условиях Севера.

#### **1.4. Роль процессов свободнорадикального окисления в развитии адаптивных метаболических реакций у населения Севера**

Генерация свободных радикалов происходит непрерывно в клетках как следствие общих метаболических процессов. Процессы СРО занимают ведущее место в метаболизме клетки и регулируют метаболизм углеводов, белков, липидов, нуклеиновых кислот и пр. Кроме того, наблюдается растущий интерес к перекисному окислению липидов (ПОЛ), основанный на доказательствах того, что образуются биологически активные продукты, которые влияют на функцию клеток и течение основных заболеваний человека. Перекисное окисление липидов модифицирует структуру белка мембраны клетки, нарушает его функцию, а при отсутствии контроля, предрасполагает к дисфункции клеток и повсеместному повреждению тканей (Ишонина О.Г., Олемпиева Е.В., 2014; Оскола Е.В. и др., 2014; Быков И.М. и др., 2015; Firsov A.M. et al., 2019).

Окислительный стресс представляет собой состояние дисбаланса между продукцией свободных радикалов и способностью клеток к детоксикации, тем самым увеличивая окислительное повреждение ДНК, белков и липидов.

В исследованиях последних лет имеет место гипотеза, что локальное развитие окислительного стресса в области поджелудочной железы способно индуцировать повреждение  $\beta$ -клеток и снижение секреции инсулина (Ишони́на О.Г., Олемпи́ева Е.В., 2014; Федотова А.И. и др., 2015; Newsholme P. et al., 2016.).

В норме процессы СРО непрерывно протекают в тканях живого организма с образованием активных продуктов. Носящие универсальный характер, процессы СРО отражают устойчивость гомеостаза организма и оказывают влияние на его адаптивные особенности, определяя возможность развития патологии. Интенсивность свободно-радикальных процессов регулируется многокомпонентной АОС, которая предотвращает возможные повреждения клеточных структур. Соотношение активности окислительных процессов и системы АОС не только отражает, но и во многом определяет интенсивность метаболизма и риск формирования окислительного стресса, являющегося важным звеном в развитии многих патологических состояний и заболеваний (Быков И.М. и др., 2015; Колесникова Л. И. и др., 2016; Семёнова Н. В. и др., 2019; Vykova N. I. et al., 2016).

Одним из результатов чрезмерного высокого уровня АФК в организме человека является изменение структуры и функции клеточных белков и липидов, что может привести к клеточной дисфункции, включая нарушение энергетического метаболизма, измененной передаче сигналов клетки и контроля клеточного цикла, нарушению механизмов клеточного транспорта и общей дисфункциональной биологической активности, иммунной активации и воспалению. Интенсификация процессов СРО липидов играет существенную роль в патогенезе метаболических заболеваний, одним из которых является СД. Развитию макро- и микроангиопатии при СД, способствуют первичные (липогидроксипероксиды) и вторичные (малоновый альдегид) продукты СРО, которые продуцируют развитие деструктивных изменений сосудистой стенки (Давыдова Т.В., Э.И. Золоева, 2009; Lankin

V.Z., Tikhaze A.K., 2017). Установлено, что в таких условиях окисленные ЛПНП приобретают свойство к аккумулярованию в клетках (в основном в моноцитах-макрофагах) интимы сосудов, вызывая ее повреждение [Ланкин В.З. и др., 2018]. Известно, что у больных СД 2 типа снижена концентрация витамина С и Е, тем самым у таких больных снижена роль не ферментативной антиоксидантной защиты (Ишонина О.Г., Олемпиева Е.В., 2014; Firsov A. M. et al., 2019).

Гипергликемия – это пусковой генератор свободных радикалов. Как известно, свободные радикалы способны повреждать липидные и белковые компоненты клеток, увеличивать образование и накопление высокотоксичных липоперекисных соединений, которые в свою очередь запускают процессы дестабилизации клеточных мембран и субклеточных структур, и, следовательно, приводят к декомпенсации СД (Мелконян К. И. и др., 2015; Быков И.М. и др., 2017; Butkowski E.G. et al., 2016).

Полученные в ходе экспериментальных и клинических условиях сведения убедительно свидетельствуют о том, что при снижении уровня гликемии у больных СД происходит выраженное снижение процесса окисления ЛПНП (Ланкин В.З., Тихазе А.К., 2016). В последние годы обнаружено, что при окислении глюкозы создаются предпосылки для образования таких низкомолекулярных продуктов как глиоксаль и метилглиоксаль, которые способствуют формированию карбонильного стресса (Ланкин В.З. и др., 2018). В ряде исследований было установлено, что вышеуказанные дикарбонилы вызывают атерогенную модификацию ЛПНП более выраженную по сравнению с таковой с МДА (Ланкин В.З. и др., 2018; Tikhaze A.K., Domogatsky S.P., Lankin V.Z., 2019). Наряду с этим было показано, что в процессе реакции аминокрупп апобелка ЛПНП с метилглиоксалем возможно вторичное образование агрессивных супероксидных радикалов (Шумаев К.Б. и др., 2016, 2017). В опытах *in vitro* было также обнаружено, что эти дикарбонилы обладают способностью

ингибировать активность ряда ключевых антиоксидантных ферментов в эритроцитах, а именно: каталазы, супероксиддисмутазы и Се-глутатионпероксидазы (Ланкин В.З. и др., 2012, 2017, 2019). Заслуживает внимания тот факт, что при лечении больных СД 2 типа метформином, который обладает способностью элиминировать метилглиоксаль, активность Cu, Zn-супероксиддисмутазы неуклонно возрастала. Эти факты указывают на то, что гипергликемия при некомпенсированном СД обуславливает развитие карбонильного стресса, ассоциированного с атерогенной модификацией ЛПНП (Lankin V.Z. et al., 2014; Недосугова Л.В., 2015).

Усиление процессов свободнорадикального окисления липидов на фоне дефицита биоантиоксидантов является одной из основных причин развития и прогрессирования СД (Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И., 2017; Алексеенко Е.А., Быков И.М., И.А. Луконин, 2017; Vlassara H., Uribarri J., 2014; Nowotny K. et al., 2015). При этом степень нарушения в системе антиоксидантной защиты, по мнению ряда авторов, находится в тесной связи с наличием и тяжестью поздних сосудистых осложнений (Ланкин В.З., Тихазе А.К., 2016; Fishman L.S. et al., 2018; Koska J. et al., 2018). Вышеизложенное, вероятно, объясняет значительную распространенность, большую частоту развития поздних осложнений и высокий уровень летальности больных СД в неблагоприятных климатоэкологических условиях высоких широт, где развитие основных патологических процессов авторами рассматривается с позиции нарушений в системе «антиоксиданты – липопероксидация».

Усиление СРО липидов выявлено у животных с экспериментальным СД (Микаелян Н.П. и др., 2017; Самотруева М.А., Сергалиева М.У., 2019) и у больных СД (Микаелян Н.П. и др., 2014; Быков И.М. и др., 2017).

Длительное клеточное воздействие высоких уровней глюкозы в крови связано с перепроизводством АФК, что приводит к снижению естественных эндогенных и экзогенных антиоксидантов. Антиоксидантная система играет

важную роль в поддержании окислительно-восстановительного баланса. Среди основных эндогенных антиоксидантов, которые участвуют в различных физиологических и патологических процессах, есть антиоксидантные белки, которые обладают ферментативной активностью, такие как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза и неферментативные антиоксиданты, которые способны быстро нейтрализовать АФК, такие как глутатион, липоевая кислота, билирубин, ферритин (Лебедева С.Н., Жамсаранова С.А., 2018; Kusano С., Ferrari В., 2008).

Кроме того, известно, что ведущее значение в развитии сосудистых осложнений СД 2 типа отведено окислительному стрессу, спровоцированному нарушением углеводного обмена и неферментативному аутоокислительному гликозилированию (Беленькая Л.В. и др., 2016; Basov А.А., Акорова V.А., Вуков I.М., 2013).

Важно отметить, что избыточное поступление с пищей жиров и / или углеводов, способствует окислительному стрессу, о чем свидетельствуют повышенные продукты ПОЛ, карбонилирование белка и снижение антиоксидантного статуса. При ожирении хронический окислительный стресс и связанное с ним воспаление являются основными факторами, которые приводят к развитию патологий, таких как ИР, СД, макро- и микроангиопатии, атеросклероз и атероматоз сосудистой стенки, эндотелиальная дисфункция.

Нелишне добавить, что окислительный стресс ассоциирован с ИР у пациентов с риском развития СД 2 типа еще до дебюта заболевания.

Таким образом, свободные радикалы, генерируемые в результате окислительного стресса, играют критическую роль в патофизиологии осложнений СД 2 типа. Исследованиями установлено, что биологически активные вещества, угнетающие образование свободных радикалов, эффективны в борьбе с многочисленными заболеваниями человека, в основе

патогенеза которых лежит окислительный стресс (Waris S. et al., 2015; Firsov A. M. et al., 2019).

Сфера окислительно-восстановительной регуляции привлекает внимание клиницистов в связи с той ролью, которую играет окислительный стресс во многих болезненных состояниях. Патологические состояния, связанные с окислительным стрессом, демонстрируют биологическую значимость окислительно-восстановительной регуляции. Баланс между благоприятным и негативным воздействием свободных радикалов, несомненно, является важным аспектом жизни.

### **1.5 Влияние биофлавоноида дигидрокверцетина на состояние активности антиоксидантной системы защиты у населения, проживающего на территории урбанизированного Севера**

Положительное влияние флавоноидов на здоровье человека было открыто еще в прошлом столетии в работах А. Сент-Дьёрди.

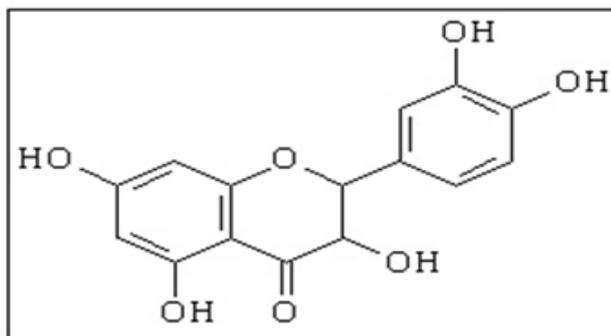
Флавоноиды – класс фенольных соединений, которые проявляют особую антиоксидантную активность и, таким образом, обеспечивают защиту от повреждения клеток, вызванного активными формами кислорода. Флавоноиды, являясь полифенолами растительного происхождения, способны инактивировать не только липидные радикалы (алкоксильный и гидроперекисный), но и супероксид анион-радикал, являясь важнейшими компонентами антиоксидантной системы организма человека (Teгао J., 2009).

Дигидрокверцетин (ДГК) относится к классу флавоноидов, подклассу флавононолы, добывается из древесины лиственницы сибирской и лиственницы даурской методом водно-спиртовой экстракции с последующей очисткой методом хроматографии. Его химическая формула  $C_{15}H_{12}O_7$ , молярная масса равна 304,25 г/моль (рисунок 1).

Дигидрокверцетин известен в Америке и Европе как «Таксифолин». Его получали из растений – эвкалипта, лепестков сакуры и виноградной

косточки. Однако производство из данного сырья было не масштабно, ввиду высокой его стоимости и, соответственно, высокой стоимости готового продукта.

Дигидрокверцетин является наиболее мощным природным антиоксидантом. Его антирадикальная активность проявляется при полном отсутствии мутагенного воздействия на человека.



**Рисунок 1.1** – Структурная формула дигидрокверцетина  
(3,5,7,3',4'-пента-гидроксифлаванол)

Дигидрокверцетин противодействует повреждающему действию свободных радикалов, тормозит процессы ПОЛ клеточных мембран и липопротеидов крови, улучшает внутритканевое дыхание. Благодаря этому снижаются риски развития тяжелых заболеваний: инфаркт миокарда, инсульт, атеросклероз, болезнь Альцгеймера, рак и пр. (Белозерова И.Н., Дергачева Л.И., Скедина М.А., 2008; Накусов Т.Т., 2012; Бабкин В.А., 2017; Кузьмина Н.Н., 2019).

Действие ДГК на клетки весьма многогранно. Так, ДГК способен активировать ферментативную систему антиоксидантной защиты. Кроме того, исследованиями влияния ДГК на функцию печени, установлено, что ДГК, аналогично действию статинов, обладает способностью снижать секрецию ЛПНП, а также потенцировать повышение секреции ЛПВП (Тараховский Ю. С. и др., 2013; Casaschi A., Rubio B.K., Maiyoh G.K., 2004).

Дигидрохверцетин, обладая капилляропротекторным действием, стимулирует влияние на тканевое дыхание, корригирует реологические свойства крови, ингибирует агрегацию тромбоцитов у больных СД 2 типа (Тараховский Ю.С. и др., 2013), укрепляет сосудистую стенку, снижает ее проницаемость и усиливает кровоток (Утяганова Е.В., 2009).

Способность молекулы ДГК модулировать ответную реакцию внутриклеточных рецепторов влияет на утилизацию клетками глюкозы, снижает ИР, улучшает метаболизм липидов, а также положительно влияет на функцию эндотелия. Окислительно-восстановительные свойства ДГК и его стабилизирующий мембрану клеток эффект способствуют эффективному функционированию ферментов тканевого дыхания, утилизации кислорода и синтезу АТФ в митохондриях (Тараховский Ю. С. и др., 2013; Hooper L., et al., 2008).

В работе Л.В. Недосуговой (Недосугова Л.В. и др., 2006) показано, что применение ДГК в комплексном лечении СД 2 типа достоверно улучшало показатели липидного профиля (снижение ЛПНП и повышение ЛПВП) в сочетании с достоверно лучшими показателями углеводного обмена (уровень базальной гликемии и постпрандиальной гликемии, HbA1C). Наряду с этим был улучшен показатель индекса чувствительности к инсулину и наблюдалось достоверное снижение индекса инсулинорезистентности. Кроме того, у ДГК отмечен еще и гипотензивный эффект, также ДГК способен снижать частоту головных болей и головокружения (Бриттов А.Н., Апарина Т.В., 2006).

Согласно МР 2.3.1.2432-08 в разделе 4.3.4 «Флавоноиды» показано, что регулярное потребление флавоноидов способствует достоверному снижению риска развития ССЗ (МР 2.3.1.2432-08).

Итак, дигидрохверцетин – биофлавоноид с широким спектром биологической активности, включая антиоксидантную, противовоспалительную, антиатеросклеротическую активность. Благодаря

этим свойствам, мы сочли целесообразным использовать его в качестве антиоксиданта у больных СД 2 типа, проживающих в условиях северного региона.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Клиническая характеристика обследованных лиц г. Ханты-Мансийска

Нами было обследовано 132 человека из числа взрослого пришлого населения г. Ханты-Мансийска, средний возраст которых составил  $53,6 \pm 1,1$  года.

Все участники исследования были разделены на 2 группы: основная I группа - 78 пациентов с СД 2 типа, из них 31(39,7%) мужчина и 47(60,3%) женщин, принимающих сахароснижающую терапию по стандартной схеме: бигуаниды, ингибиторы ДПП-4, производные сульфанилмочевины. Для коррекции сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы пациенты принимали антигипертензивные и гиполипидемические препараты, антиагреганты.

В контрольную II группу вошли 54 условно здоровых добровольца: 22(40,7%) мужчины и 32(59,3%) женщины (рисунок 2).

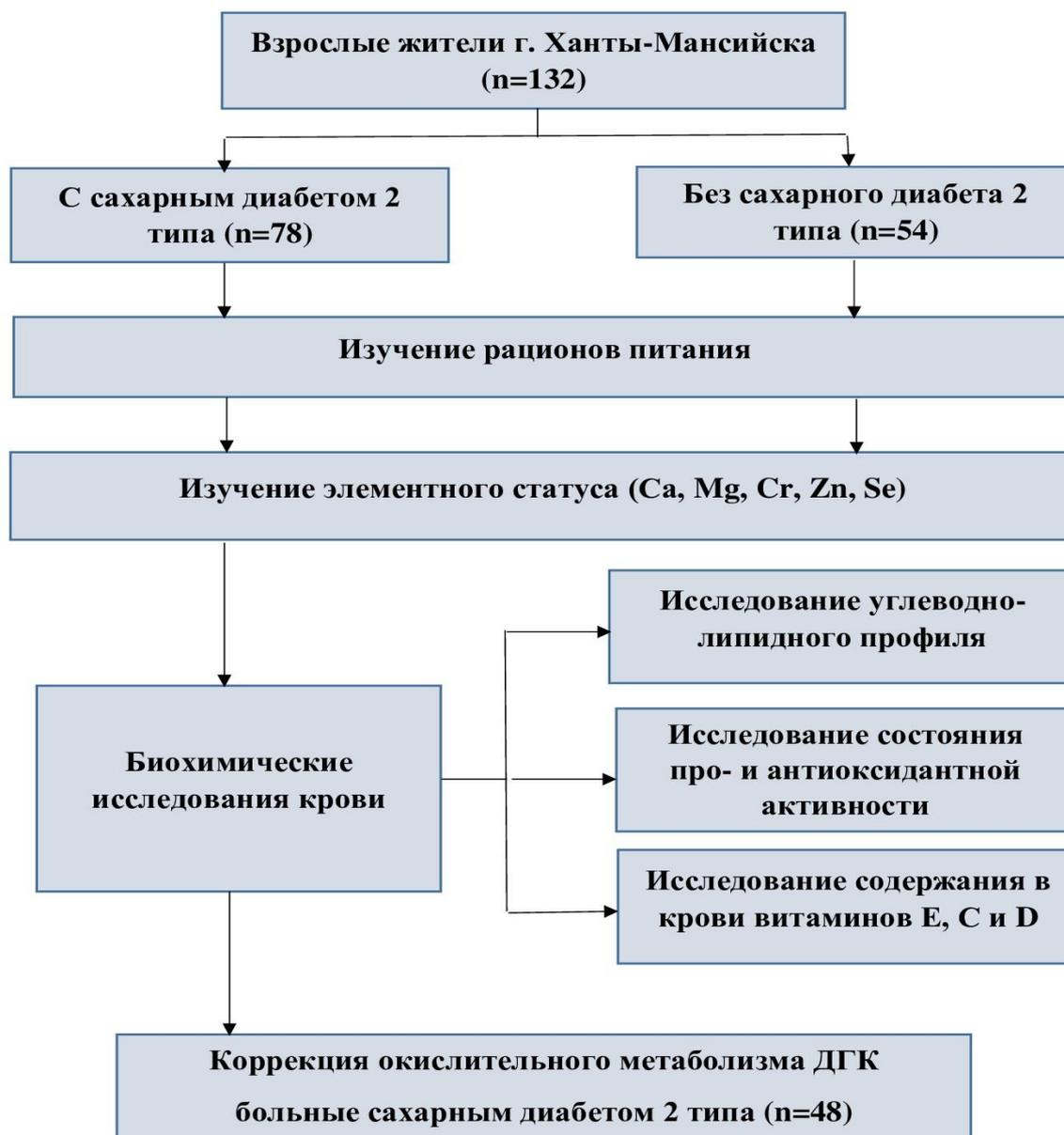
##### **Критерии включения в I основную группу:**

1. Сахарный диабет 2 типа со стажем заболевания более 5 лет.
2. Паспортный возраст исследуемых 48-65 лет.
3. Наличие диабетических макро- и микрососудистых осложнений.
4. Лечение СД 2 типа пероральными сахароснижающими препаратами.
5. Наличие добровольного информированного согласия.

##### **Критерии исключения из I основной группы:**

1. Сахарный диабет 1 типа
2. Лечение СД 2 типа препаратами инсулина.
3. Отсутствие добровольного информированного согласия.

**Критерием включения** во II контрольную группу условно здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с больными основной группы, считалось отсутствие в анамнезе диагноза СД.



**Рисунок 2.1** – Дизайн исследования

Работа выполнялась в 4 этапа:

I этап – с учетом критериев включения и исключения методом сплошной выборки сформированы I основная и II контрольная группы наблюдения;

II этап – проведение клиничко-лабораторных обследований пациентов; оценки суточного рациона питания, оценки элементного статуса;

III этап – комплексная оценка выявленных нарушений;

IV этап – методом сплошной выборки сформирована группа пациентов из числа основной группы для проведения коррекции метаболических нарушений препаратом «Дигидрохверцетин».

С целью реализации поставленных задач, для всех обследуемых лиц был оформлен протокол исследования, включающий в себя персональные и лабораторные данные. Настоящее исследование включало в себя оценку состояния окислительно-восстановительного метаболизма, показателей углеводного и липидного профиля, состояния витаминного и микронутриентного статуса обследуемых лиц, проживающих в ХМАО-Югре.

Предварительный анализ всех исследуемых нами показателей не выявил существенных достоверных гендерных различий в обеих группах исследования, что позволило объединить данные в каждой группе обследованных лиц.

На заключительном этапе с целью оценки корригирующего влияния дигидрохверцетина на окислительно-восстановительный метаболизм, среди пациентов с СД 2 типа, проживающих в г. Ханты – Мансийске, была отобрана группа (n=48), принимающих дигидрохверцетин на фоне стандартной сахароснижающей терапии.

Пациенты принимали дигидрохверцетин в соответствии с рекомендациями фирмы производителя препарата: внутрь по 1 капсуле в день (60 мг) после приема пищи, в течение 12 недель.

## **2.2. Оценка фактического поступления с пищей макро- и микронутриентов у взрослого населения ХМАО-Югры**

Анализ рациона питания исследуемых лиц на предмет качественной и количественной оценки его сбалансированности проводили с использованием программы «АСПОН-питание».

Метод основан на воспроизведении обследуемым лицом по памяти рациона питания за предшествующие 3 дня. Для чистоты опроса исследуемый не должен знать, что будет проводиться опрос о питании за прошедшие сутки, чтобы предотвратить изменение обычного привычного пищевого режима и характера потребления пищи. Для расчета и анализа потребляемых нутриентов и энергии использовали справочник пищевой ценности и химического состава продуктов питания и блюд (Тутельян В.А. и др., 2012).

Полученные результаты сравнивали с физиологической потребностью (ФП) в энергии и пищевых веществах – МР 2.3.1.2432-08 (Нормы, 2008).

### **2.3 Лабораторные исследования взрослого некоренного населения г. Ханты-Мансийска**

Забор крови строго натощак производили у всех обследуемых лиц, после 12 часового голодания, в отделении клинико-лабораторной диагностики в утренние часы (8-9 ч), путем венепункции локтевой вены. Перед взятием крови всем исследуемым лицам было рекомендовано избегать большой физической и эмоциональной нагрузки, а также воздержаться от курения.

Для исследования использовали цельную кровь, получаемую при заборе крови в вакутайнеры фирмы «Becton Dickinson BP» (Англия). Для получения сыворотки центрифугировали кровь в течение 15 минут при 3000 об/мин. Для приготовления плазмы, использовали вакутайнеры с предварительным содержанием в них антикоагулянта.

Для ежедневного осуществления 3-уровневого лабораторного контроля качества, 2-уровневого контроля качества для иммунологических исследований – «Lypochek» и программного продукта фирмы «Monobind» использовали контрольные материалы для биохимических исследований (углеводного и липидного профилей) фирмы «Bio-RAD». Клиническая

лабораторная диагностика ежеквартально участвовала в федеральной системе внешней оценки качества (ФСВОК).

### **2.3.1 Определение концентрации показателей углеводного профиля**

Главным критерием оценки состояния углеводного обмена является определение содержания глюкозы крови натощак. Концентрацию глюкозы крови определяли гексокиназным методом в плазме венозной крови, с применением коммерческих реактивов фирмы «Termo electron corporation» (Финляндия). Регистрация осуществляется при длине волны 340 нм по светопоглощению НАДН. Данный метод высокоспецифичный и не дает реакции с другими компонентами сыворотки крови. Гексокиназный метод считается референтным для определения глюкозы. Нормальные значения для человека в венозной плазме 3,3-6,1 ммоль/л (Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., 2019).

Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1C) определяли в цельной крови методом фотометрии с антикоагулянтом (ЭДТА). Это интегральный показатель гликемии за 3 месяца. Его содержание в крови не зависит от времени суток и приема пищи, физических нагрузок и эмоционального состояния, приема лекарственных препаратов. Рекомендуемые значения тест-системы: 4-5,9 % от общего содержания гемоглобина принимали за нижний предел нормы показателя HbA1C. Норма показателя HbA1C до 6,0% от общего содержания гемоглобина (Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., 2019).

### **2.3.2. Определение концентрации показателей липидного профиля**

Используя стандартные энзиматические методики в сыворотке венозной крови на автоматическом биохимическом анализаторе AU – 680 фирмы «Beckman Coulter» - (США) с помощью реактивов фирмы «Termo electron corporation» (Финляндия) проводили анализ липидного профиля: определение уровней общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Для расчета содержания холестерина ЛПНП и ЛПОНП использовали формулу Фридвальда:

$$\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} / 2,2.$$

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ХС ЛПОНП}.$$

Расчет индекса атерогенности (ИА) производился по формуле:  $\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХСЛПВП}) / \text{ХСЛПВП}$

Высокий уровень ИА свидетельствует об атерогенном характере липидного спектра. Физиологически допустимым значением ИА принято считать  $\leq 3$ .

Показатели углеводного и липидного профиля сопоставляли с референтными значениями, определенными как критерии диагностики сахарного диабета (Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., 2019).

### **2.3.3. Определение содержания продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови**

В образцах крови определяли следующие показатели состояния свободно-радикального окисления (СРО): гидроперекиси липидов (ГПл) и продукты, реагирующие с 2-тиобарбитуровой кислотой (TBARS). Для реализации данного фрагмента исследования использовали соответствующие наборы PerOx фирмы «Immundiagnostik AG» (Германия), позволяющие колориметрическим методом определять перекиси, присутствующие в образцах сыворотки крови, путем их реакции с пероксидазой и образованием окрашенного продукта - 3,3',5,5' Тетраметилбензидин (ТМБ), который выявляли при длине волны 450 нм с использованием микропланшетного ридера на автоматизированном ИФА анализаторе ADALTIS фирмы «Personal Lab.» Италия (Schimke I. et al., 2001). Полученные результаты выражали в мкмоль/л.

Концентрацию вторичных продуктов ПОЛ – TBARS (продукты, реагирующие с 2-тиобарбитуровой кислотой) определяли с помощью наборов фирмы «АГАТ» (Россия) методом спектрофотометрии на приборе

UNICO модель 2802 фирмы «Unistedproducts & instruments» (США). Сущность метода состоит в том, что в пробирку с сывороткой крови добавляли 1,0 мл 10 % раствора трихлоруксусной кислоты (ТХУК) и 1,0 мл 0,75 % свежеприготовленного раствора ТБК и инкубировали 45 минут в кипящей водяной бане. что способствовало формированию окрашенного триметинового комплекса. После охлаждения осадок белка удаляли центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 мин. Оптическую плотность измеряли в надосадочной жидкости при длине волны 532 нм. Содержание TBARS выражали в мкмоль мда /л.

Учитывая важность качественной сохранности биоматериала, его помещали в микропробирки и хранили при – 80°C до проведения лабораторного анализа.

#### **2.3.4. Исследование концентрации показателей антиоксидантной системы защиты организма**

Для оценки состояния резервов антиоксидантной системы (АОС) определяли фотометрическим методом общую антиоксидантную активность (ОАА) и тиоловый статус (ТС) с использованием коммерческих наборов ImAnOx и Thiol status фирмы «Immundiagnostik AG» - (Германия) на автоматизированном ИФА анализаторе ADALTIS фирмы «Personal Lab.» (Италия) с использованием микропланшетного ридера. Принцип метода определения антиоксидантной способности основан на ферментативной реакции антиоксидантов, присутствующих в образце сыворотки крови с экзогенной перекисью водорода, в ходе которой образуется окрашенное соединение, выявляемое при длине волны 450 нм (Hlavati M., Tomic S., Buljan K., 2020).

Сущность способа определения ТС (сульфгидрильных групп) заключается в том, что свободные и связанные SH группы в образце вступают в реакцию, в результате которой образуется окрашенный продукт желтого цвета, который регистрируется при длине волны 412 нм (Banne A.F.,

Amiri A., Pero R.W., 2003). Величину ОАА выражали в у.е., а ТС выражали в мкмоль SH групп /л.

Коэффициент окислительного стресса (КОС) рассчитывали по формуле:  

$$\text{КОС} = \text{ГПл} \times \text{TBARS} / \text{ОАА} \times \text{ТС}.$$

### **2.3.5. Определение концентрации витаминов E, C, D в сыворотке крови**

Содержание *витамина E* определяли по интенсивности флуоресценции липидного экстракта сыворотки крови на флюориметре «Флюорат 02 - АБЛФ» фирмы «Люмекс» (Россия), *аскорбиновой кислоты (витамина C)* - на анализаторе фирмы «Personal Lab» (Италия) с применением коммерческих наборов фирмы «Immundiagnostik AG» (Германия). Референтные значения витамина E – 5-18,0 мкг/мл, для витамина C 4-15 мг/мл.

С целью определения концентрации *25-гидроксивитамина D* (кальцидиол) применяли метод ИФА с использованием оригинальных реагентов на модульном иммунохимическом анализаторе Architect i2000 SR фирмы «Abbott Laboratories» (США). Референтные значения 25(OH)D в сыворотке крови: менее 10 нг/мл – выраженный дефицит витамина D, менее 20 нг/мл – дефицит витамина D, 20-30 нг/мл - недостаточность витамина D, от 30 до 100 нг/мл – адекватное содержание витамина D, более 150 нг/мл – токсический уровень витамина D.

Полученные результаты содержания витаминов E, C и D в крови сравнивали с референтными значениями (Долгов В.В., Меньшиков В.В., 2013).

### **2.3.6. Оценка элементного статуса обследуемых жителей г. Ханты-Мансийска**

Химический состав волос – интегральный показатель, менее подверженный изменениям, в отличие от биосубстратов крови и мочи, что и определяет его ценность, как долгосрочного показателя элементного статуса.

Метод простой, не травмирует больного и не требует траты времени. Кроме того, срок хранения биоматериала практически не ограничен.

В ходе исследования, в соответствии с методическими указаниями 4.1.1482-03 и 4.1.1483-03, осуществляли подготовку проб. Образцы волос состригали с затылочной области головы. С целью очистки волос от поверхностного загрязнения, образцы обрабатываются ацетоном в течение 10 — 15 мин, с трёхкратным промыванием деионизованной водой, с последующей самостоятельной сушкой при комнатной температуре 10-15 минут. При длительном хранении образцы волос погружали в бумажные конверты. Анализ полученных образцов, исследовали в испытательной лаборатории «Центр биотической медицины» г. Москва, с помощью методов атомно-эмиссионной спектрометрии (АЭС - ИСП) и масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой (МС – ИСП).

Оценка содержания элементов в волосах осуществлялся в составе 25 химических элементов по уровню содержания кальция (Ca), магния (Mg), хрома (Cr), цинка (Zn) и селена (Se). Средние показатели концентраций химических элементов сопоставляли с референтными величинами (Скальный А.В., 2003; Skalny A.V., 2014).

#### **2.4 Коррекция метаболического статуса у пришлого населения г. Ханты-Мансийска, страдающего сахарным диабетом 2 типа**

Для реализации поставленной цели и задач исследования нам представилось необходимым изучить влияние биологически активной добавки Дигидрокверцетин Байкальский (Кахорпродукт, Россия), свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.003.Е.002700.06.17, на показатели ПОЛ и состояния АОС у больных СД 2 типа.

Исследуемый препарат принимался пациентами в соответствии с рекомендациями фирмы производителя:

– «Дигидрокверцетин Байкальский» – внутрь по 1 капсуле (60 мг) в день после приема пищи, в течение 12 недель.

Оценка влияния комплексного лечения больных СД 2 типа, длительно проживающих в условиях урбанизированного Севера, проводилась через 12 недель приема ДГК.

## **2.5 Методы статистического анализа**

Полученные данные результатов диссертационного исследования были статистически обработаны и проанализированы с помощью программного продукта Statistica 8.0. и пакета анализа MS Excel 2013.

Вычисляли среднее арифметическое ( $M$ ), среднее квадратичное отклонение ( $\sigma$ ), а медиану ( $Me$ ) использовали в качестве дополнительной характеристики. Тип распределения для выборок определяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для описания количественных данных при нормальном распределении использовали минимальное ( $min$ ) и максимальное ( $max$ ) значения, а в случае с ненормальным распределением параметров – 25 и 75 перцентили. Достоверность исследуемых показателей изучали с помощью теста Фишера – Стьюдента при нормальном распределении. При отсутствии нормального распределения использовали критерии Манна-Уитни.

Для определения корреляций между параметрами применяли коэффициент корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Достоверными принимали различия и корреляции при  $p < 0,05$ . (Боровиков В., 2003).

### ГЛАВА 3

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТИЧЕСКИХ РАЦИОНОВ ПИТАНИЯ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ВЗРОСЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ Г. ХАНТЫ-МАНСИЙСКА

### 3.1. Изучение фактических рационов питания у представителей обследуемых групп из числа взрослого некоренного населения ХМАО

Стремительное увеличение заболеваемости СД 2 типа является одной из самых распространённых и обсуждаемых проблем здравоохранения во всем мире. В частности, развивающиеся страны становятся эпицентрами кардиометаболических нарушений вследствие изменения образа жизни и предпочтений в питании. Нарушение структуры питания приводит к изменениям пищевого статуса, что способствует развитию основных социально-значимых заболеваний, являющихся причиной высокой смертности. Исследованиями специалистов ВОЗ установлена связь пищевых рационов с возникновением неинфекционных заболеваний, в частности, заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной и пищеварительной систем (Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М., 2007; Кунцевич А.К. и др., 2015; Корчина Т.Я., Корчин В.И., 2014; Тутельян В.А. и др., 2019; Mirmiran P., Bahadoran Z., Azizi F., 2014; Siddiqui K., Bawazeer N., Joy S.S., 2014; Beto J.A., 2015; Berti C. et al., 2017; Dietary Reference Values for nutrients, 2017).

Для городского образа жизни характерна нездоровая высококалорийная пища и малоподвижный образ жизни, что ухудшает метаболический статус и предрасполагает к развитию хронических неинфекционных заболеваний.

Доказано, что вклад питания в развитие болезней ССС, СД, остеопороза, ожирения, некоторых форм злокачественных новообразований составляет от 30 до 50% (План дейст. по проф. на 2013-2020 гг. ВОЗ, 2013).

**Таблица 3.1 – Поступление энергетических субстратов, макроэлементов и витаминов С, Е, D с суточными рационами питания у жителей г. Ханты-Мансийска**

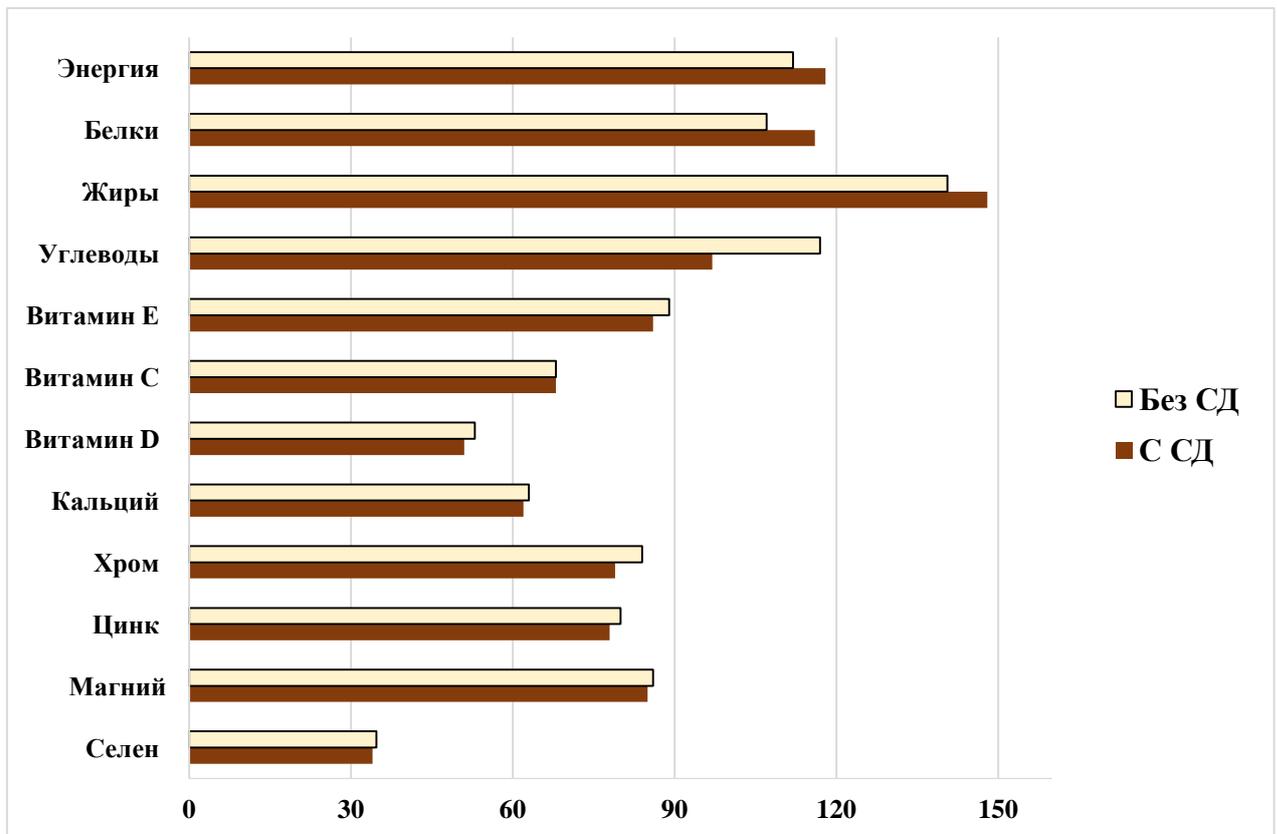
Показатель	Обследованные лица г. Ханты-Мансийска (n=132)												p
	с сахарным диабетом 2 типа (n=78: м=31, ж=47)						Без сахарного диабета 2 типа (n=54: м=22, ж=32)						
	M±σ	max↔min	Me	Me / % ФП	M±σ	max↔min	Me	Me / % ФП					
Энергия (ккал)	м – 2100	2357±76	2853↔2122	2477	118	2165±59	2541↔1973	2352	112	0,048			
	ж – 1800	1860±76	2165↔1344	1980	110	2160±92	2216↔1245	1818	101	0,014			
Белки (г)	м – 65	76,6±6,8	103,3↔69,2	75,4	116	65,9±4,8	70,3↔59,1	69,6	107,1	0,204			
	ж – 58	60,1±5,3	68,8↔47,5	60,3	104	54,8±2,3	66,2↔48,4	60,3	104	0,361			
Жиры (г)	м – 70	116±5,2	135↔97,3	103,6	148	99,3±5,8	120,2↔63,9	98,4	140,6	0,029			
	ж – 60	57,3±5,5	63,65↔54,4	61,8	103	54,2±3,6	62,5↔51,6	60,6	101	0,638			
Углеводы (г)	м – 303	285±25	303↔225	293,9	97	370±22	425↔272	354,5	117	0,013			
	ж – 257	219±28	289↔145	246,7	96	306±32	376↔225	300,5	116	0,044			
Витамин С (мг)	90	74,8±8,8	88,83↔18,9	60,8	68	72,3±7,6	84,6↔38,7	62,1	68	0,830			
Витамин Е (мг ток. экв.)	15	13,5±2,15	22,3↔7,35	12,9	86	14,3±3,2	22,6↔11,8	13,4	89	0,958			
Витамин D (мкг)	10	5,6±0,36	6,55↔2,63	5,1	51	5,5±1,0	6,6↔2,86	5,3	53	0,93			

Таблица 3.2 – Поступление биоэлементов с суточными рационами питания у жителей г. Ханты-Мансийска

Показатель	Физиологически оптимальные нормы потребления	Обследованные лица г. Ханты-Мансийска (n=132)										P
		С сахарным диабетом 2 типа (n=78: м=31, ж=47)					Без сахарного диабета 2 типа (n=54: м=22, ж=32)					
		M±σ	max↔min	Me	Me / % ФП	M±σ	max↔min	Me	Me / % ФП			
Ca (мг)	1000	887,4±53,7	1029↔487	615	62	942±48,5	1175↔504	634	63	0,734		
Mg (мг)	400	370,1±46,2	431↔250	340,5	85	361±59	446↔275	345	86	0,667		
Cr (мкг)	50	42,2±5,9	52↔26,5	39,5	79	45,7±4,8	56,2↔30,8	42,1	84	0,646		
Zn (мг)	12	9,1±1,48	11,2↔5,7	9,4	78	8,2±2,8	12,9↔6,4	11,5	80	0,974		
Se (мкг)	м – 70	34,7±3,8	45,8↔15,2	23,8	34	32,8±3,4	46,1↔15,8	22,9	33	0,83		
	ж – 55	25,9±2,8	38,6↔11,4	19,6	36	29,6±4,2	42,1↔12,5	19,1	35	0,8		

Известно, что физиологическая потребность в макро- и микронутриентах имеет гендерные и возрастные различия, а также зависит от уровня физической активности. При этом, учитывая неодинаковую затрату энергии при различных видах деятельности, обследованных нами лиц можно отнести к I группе с очень низкой физической активностью (Нормы, 2008).

В таблицах 3.1, 3.2, на рисунке 3.1 показано поступление энергетических субстратов, витаминов, макро – и микронутриентов с фактическими рационами питания с учетом гендерных различий.



**Рисунок 3.1** – Поступление макро – и микронутриентов с фактическими рационами питания у взрослых некоренных жителей г. Ханты-Мансийска (Me/%ФП)

Выявлено избыточное поступление энергии с продуктами питания, в обеих гендерных подгруппах как в основной группе (110-118% ФП), так и в группе контроля (101-112% ФП), достоверно более высокое у мужчин,

страдающих СД 2 типа м –  $p = 0,048$  и у женщин в группе без СД ж –  $p=0,014$  (таблица 3.1, рисунок 3.1).

Адекватно обеспечены белком оказались все обследуемые женщины, проживающие в г. Ханты-Мансийске (104% ФП), а у мужчин обеих групп поступление белка с пищей ощутимо превышало физиологически оптимальное значение (107,1-116% ФП) (таблица 3.1, рисунок 3.1), статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было.

При этом выраженным оказался избыток жиров у мужчин в обеих исследуемых группах. (140,6-148% ФП), но оказался значимо выше у больных с СД ( $p=0,029$ ). У обследуемых женщин обеих групп обеспеченность жирами была также превышена, но менее значимо (101-103 % ФП) (таблица 3.1, рисунок 3.1). Полученные данные подтверждаются многими исследованиями и указывают на высокие риски развития неинфекционных заболеваний: ожирения, атеросклероза, ИБС, АГ, СД 2 типа (Голубева А.А. и др, 2013; Кунцевич А.К. и др., 2015; Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2016; Mirmiran P., Bahadoran Z., Azizi F., 2014; Kieliszek M., 2019).

Количество и качество углеводов играют важную роль в профилактике и лечении СД, способствуют достижению целевого уровня углеводного профиля и постепенного формирования характера питания, необходимого для улучшения гликемического профиля. Пища с высоким гликемическим индексом вызывает более значимый гликемический и инсулинемический ответ и способствует резистентности к инсулину и развитию СД 2 типа путем истощения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Пища с низким гликемическим индексом, как правило, богата клетчаткой и может улучшить долгосрочный контроль уровня глюкозы в крови у пациентов с СД 2 типа (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2016; Назарова А.М. и др., 2017; Imamura F. et al., 2016). Проспективное когортное исследование, проведенное на 135000 волонтерах из 18 стран, показало, что пищевые углеводы увеличивают смертность среди

людей (Ravichandran M., Grandl G., Ristow M., 2017). В нашем исследовании установлено достоверно меньшее потребление углеводов пациентами основной группы, сравнительно с контрольной: м –  $p=0,013$ , ж –  $p=0,044$ . Незначительный дефицит поступления углеводов с пищей у лиц с СД (96-97% ФП) характеризует их диетическое питание, предусматривающее значительное снижение потребления простых углеводов. При этом нами зарегистрирован избыток поступления с пищей углеводов у обследованных лиц группы контроля (116%-117% ФП) (таблица 3.1, рисунок 3.1). Это является предиктором развития метаболического синдрома, ИБС, АГ, СД 2 типа и пр. у взрослых некоренных жителей Севера, не страдающих на момент осмотра данными заболеваниями, в первую очередь СД 2 типа.

Адекватная обеспеченность организма человека поступающими с пищей витаминами и жизненно важными химическими элементами оказывает значимое влияние на его метаболический и физиологический статус (Коденцова В.М. и др., 2017).

При оценке поступления с рационами питания витаминов С, Е и D и микроэлементов достоверных различий не выявлено (таблица 3.1). Важно отметить дефицит поступления с пищей у всех обследованных лиц витаминов С (68% ФП), Е (86-89% ФП) и особенно D (51-53% ФП) (таблица 3.2). Водорастворимый витамин С поступает в организм человека только с продуктами питания, главным образом, с овощами и фруктами. ХМАО-Югра – северный регион, в котором практически все фрукты и овощи завозятся из других регионов и стран. Разумно предположить, что дефицит витамина С у лиц, проживающих на Севере, связан не только с низким потреблением овощей и фруктов и высокой степенью технологической обработки продуктов, но и с их длительным хранением и транспортировкой. Витамин С – синергист инсулина, следовательно, для пациентов с СД 2 типа характерны его низкие уровни (Лапик И.А., Шарафетдинов Х.Х., 2014). В этой связи основной причиной повышения потребности в витамине С при СД 2 типа

является высокий уровень окислительного стресса, вызванного гипергликемией (Корчина Т.Я., Корчин В.И., 2014; Коденцова В.М. и др., 2020). Доказано, что в состоянии оксидативного стресса при воздействии атмосферного загрязнения (смог, выхлопные газы автомобилей) а также курения, витамин С в тканях расходуется быстрее (Martin-Calvo N., Martinez-Gonzalez M.A., 2017). По результатам опроса среди исследуемых 10 (32%) мужчин основной группы и 9 (40,9%) мужчин группы контроля имеют длительный стаж курения. Среди женщин курение выявлено у 5 (10,6%) женщин основной группы и 4 (12,5%) – из группы контроля.

При изучении рационов питания некоренных жителей северных регионов, авторами установлен дефицит жирорастворимых витаминов, а именно *витамина Е*, что полностью согласуется с данными, полученными нами (Бойко Е.Р. и др., 2008; Корчина Т.Я, Корчин В.И., 2014; Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И., 2017).

Существенный дефицит *витамина D* оказался практически в 2 раза ниже ФП в обеих исследуемых группах (таблица 3.1, рисунок 3.1). Дефицит витамина D является фактором риска ССЗ при СД. Жирные сорта морской рыбы рассматриваются в качестве основного источника витамина D (Schmid A., Walther B., 2013). Изучение пищевых рационов взрослых некоренных жителей Севера показало, что морская рыба в их питании присутствует крайне редко: примерно 1-2 раз в месяц.

Рядом исследований доказано, что недостаточное поступление с пищей жизненно важных микронутриентов может способствовать развитию хронических неинфекционных заболеваний, в том числе и СД 2 типа (Мамчиц Л.П., 2014; Коденцова В.М. и др., 2017; Скальный А.В., 2018; Jankowska M., Rutkowski B., Debska-Slizien A., 2017).

Организм человека не способен синтезировать минералы, поэтому их присутствие в организме человека зависит исключительно от поступления с пищей. При изучении фактических рационов питания выявлен дефицит

поступления с пищей жизненно важных микроэлементов, играющих существенную роль в развитии гипергликемии в обеих обследованных группах: Ca (62-63% ФП), Mg (85-86% ФП), Cr (79-84% ФП), Zn (78-80% ФП), но особенно Se во всех подгруппах (33-36% ФП) (таблица 3.2, рисунок 3.1).

В нашем исследовании установлено низкое потребление *Ca* у лиц с СД 2 и без него (таблица 3.2, рисунок 3.1). Из пищевых продуктов усваивается только 20-40% содержащегося в них Ca. Биодоступности Ca способствует адекватное потребление лактозы, витамина D, жиров, белков, витамина C и кислая среда (Ito M., Tanaka S., 2016; Martinez V. E., 2016; Holick M.F. 2017). И наоборот, биодоступность элемента снижается при одновременном его поступлении с продуктами, богатыми щавелевой и фитиновой кислотами. Молочные продукты являются лучшими источниками Ca из-за высокого содержания и биодоступности в них данного биоэлемента. При этом наиболее ценными пищевыми источниками Ca являются кисломолочные продукты, кислая среда которых обеспечивает оптимальное растворение солей Ca с последующей его абсорбцией через слизистую оболочку кишечника. По результатам анкетирования только 40 (51,3%) представителей группы с СД 2 типа и 31 (57,4%) – представитель группы контроля потребляли молочные продукты ежедневно. Известно, что витамин D участвует в регуляции гомеостаза Ca. Низкий уровень витамина D в организме затрудняет усвоение Ca (Uush T., 2014). В этой связи установленное нами крайне низкое пищевое потребление витамина D предполагает пониженное усвоение изначально недостаточного количества Ca организмом.

Итак, увеличение потребления молочных продуктов, круп, овощей и продуктов, обогащенных Ca, а также продуктов, содержащих витамин D, необходимо для достижения адекватной обеспеченности организма человека

Ca (Корчина Т.Я., Корчин В.И., 2014; Siddiqui K., et al., 2014; Rubio-Lopez N., Llopis-Gonzalez A., Morales-Suarez-Varela M., 2017).

Фактические рационы питания представлены дефицитом поступления **Mg** среди всех обследованных обеих групп (таблица 3.2, рисунок 3.1). Продуктами с высоким содержанием Mg являются миндаль, бананы, черные бобы, брокколи, коричневый рис, кешью, льняное семя, зеленые овощи (шпинат), орехи, цельнозерновые культуры (Скальный А.В., 2018; Steele E.M. et al., 2017; V. Chobot et al., 2018; Mohammed S., 2018). По оценкам современные диеты на 60% состоят из обработанных пищевых продуктов (Devika S.J., Tanumihardjo S.A., 2016; Steele E.M. et al., 2017). Безалкогольные напитки с высоким содержанием фосфорной кислоты способствуют дефициту Mg из-за их способности связывать Mg с образованием нерастворимых осадков, что отрицательно сказывается на его доступности и абсорбции (Скальный А.В., 2018; Rosborg I., Kozisek F., Ferrante M., 2015; Schuchardt J. P., Nahn A., 2017). Прием кофеина и алкоголя увеличивает выведение Mg почками, вызывая увеличение потребности организма в данном микроэлементе (William J.H., Danziger J., 2016). По результатам анкетирования употребление сладких газированных напитков несколько раз в неделю выявлено примерно у третьей части обследованных лиц обеих групп. Кофе в рационе питания обследуемых лиц также присутствовало достаточно часто: 24(30,8%) обследованных лиц основной группы и 18(33,3%) представителей контрольной группы ежедневно употребляли кофе.

**Хром** необходимый микроэлемент для лиц, страдающих СД, прежде всего 2 типа, ввиду его низкого уровня в крови у таких больных. Недостаточное потребление Cr выявлено по результатам нашего исследования у пациентов обеих групп (79-84% ФП) (таблица 3.2, рисунок 3.1). Хром содержится в обычных пищевых источниках, таких как цельное зерно, брокколи, грибы и стручковая фасоль. Такие богатые данным микроэлементом пищевые источники Cr, как грибы и брокколи,

обследуемыми нами лицами употреблялись достаточно редко – всего несколько раз в месяц.

Несколько лучше оказались обеспечены рационы питания обследованных лиц **Zn**: контрольной группы – 80% ФП, в группе с СД 2–78% ФП (таблица 3.2, рисунок 3.1). Устрицы, бобы, орехи, красное мясо, некоторые виды морепродуктов (крабы и омары), цельнозерновые, молочные продукты являются основными источниками Zn (Агаджанян Н.А, Скальный А.В., Детков В.Ю., 2013; Корчина Т.Я, Корчин В.И. 2014; Huang L., Drake V.J., Но Е., 2015). По результатам анкетирования у мужчин обеих обследуемых групп мясо присутствовало в рационе питания чаще, чем у женщин – 5-6 раз в неделю.

Среди изучаемых нами микроэлементов наиболее выраженными антиоксидантными свойствами обладает Se. Основными пищевыми источниками Se являются злаки, мясо, молочные продукты, яйца, грибы, чеснок, спаржа. Фрукты и овощи характеризуются относительно низким малым содержанием Se, вследствие низкого содержания в своем составе белка (Kieliszek M., Blażejак S., 2013, 2016; Santos M., Júnior F.M.R., Muccillo-Baisch A.L., 2017). Но наиболее богатыми Se пищевыми источниками являются рыба, морепродукты и орехи. (Корчина Т.Я, Корчин В.И., 2014; Kieliszek M., Blażejак S., 2013, 2016; Zhang X.W., 2019). В результате анкетирования нами было установлено крайне редкое – 1-2 раза в месяц потребление рыбы, как морской, так и речной большинством обследуемых лиц.

Таким образом, в нашем исследовании обнаружен дефицит поступления витаминов-антиоксидантов С и Е, существенный дефицит поступления витамина D, а также дефицит эссенциальных химических элементов, регулирующих углеводный и липидный обмен и систему антиоксидантной защиты организма: Ca, Mg, Cr, Zn и особенно Se в обеих группах взрослых жителей г. Ханты-Мансийска, но более выраженный в группе больных СД 2

типа. С целью профилактики развития осложнений у больных с сахарным диабетом 2 типа, проживающих в северном регионе, необходима не только рационализация поступления макронутриентов с фактическими рационами питания, но и обеспечение адекватного потребления микронутриентов при помощи оптимизации питания, биологически активных добавок к пище и употребления обогащенных микронутриентами продуктов питания.

### **3.2. Оценка биохимических показателей углеводного и липидного обмена у обследованных лиц г. Ханты-Мансийска**

Диабетическая популяция подвержена высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По оценкам ученых, у пациентов с СД 2 типа риск развития ишемической болезни, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), инсульт и заболевание периферических сосудов, в 2–4 раза выше, чем у людей, не страдающих диабетом (Stee M. F., de Graaf A.A., Albert K., 2018). Повышение риска ССЗ начинается на стадии преддиабета в сочетании с ИР и нарушением толерантности к глюкозе. Помимо того, что гипергликемия является диагностическим признаком СД 2 типа, она интерпретируется основным детерминантом микрососудистых осложнений диабета и играет важную роль в патогенезе ССЗ.

По данным федерального регистра больных сахарным диабетом в ХМАО-Югре заболеваемость СД 2 типа неуклонно растет. Так, распространенность СД составила в 2018 г. – 3281,07 на 100000 населения, в 2019 – 3421,57, в 2020 – 3600,4. В современной диабетологии одним из самых актуальных значится вопрос: является ССЗ осложнением СД или конкурирующей патологией, развивающейся параллельно СД и даже предшествующей его развитию? (Шестакова М.В. и др., 2019).

Повышение концентрации в крови и усиленное отложение липидов в скелетных мышцах, как правило, характеризует СД 2 типа, поэтому

нарушения липидного обмена встречаются у больных СД значительно чаще (30-40 %), относительно общей популяции (5%).

Многочисленными исследованиями установлено, что метаболические изменения при СД 2 типа включают нарушение функции эндотелия, субклиническое воспаление, развитие атерогенной дислипидемии, а также повышение концентрации свободных жирных кислот. Резистентность к инсулину является основной особенностью СД 2 типа и развивается во многих органах, включая скелетные мышцы, печень, жировую ткань и сердце (Балаболкин М.И., 2000; Даренская М.А., 2014; Гуревич М.А., 2017).

В таблицах 3.3 и 3.4 и на рисунке 3.2 представлены результаты проведенного исследования углеводного и липидного профиля у обследованных лиц из числа взрослого некоренного населения г. Ханты-Мансийска. Стоит отметить, что средние величины показателей концентрации глюкозы, HbA1C, ОХС, ТГ, ЛПНП, а также ИА в группе пациентов с СД 2 типа оказались выше верхней допустимой физиологической нормы, а в группе контроля находились ближе к верхней границе оптимальных величин (таблица 3.3).

Доказано, что сроки возникновения и темпы прогрессирования макро- и микрососудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа находятся в прямой зависимости от степени компенсации углеводного обмена. При изучении углеводного обмена нами выявлена высокая концентрация глюкозы крови натощак и уровень HbA1C практически среди всех лиц основной группы 70-75(89,7%-96,1%) достоверно ( $p < 0,001$ ) превышающие средние значения контрольной группы (таблица 3.3, 3.4, рисунок 3.2).

Физиологически оптимальный уровень содержания глюкозы крови установлен только у 8 (10,3%) и HbA1C - у 3 (3,8%) представителей основной группы (таблица 3.4).

**Таблица 3.3 – Биохимические показатели углеводного и липидного обмена обследованных лиц, проживающих в г. Ханты-Мансийске**

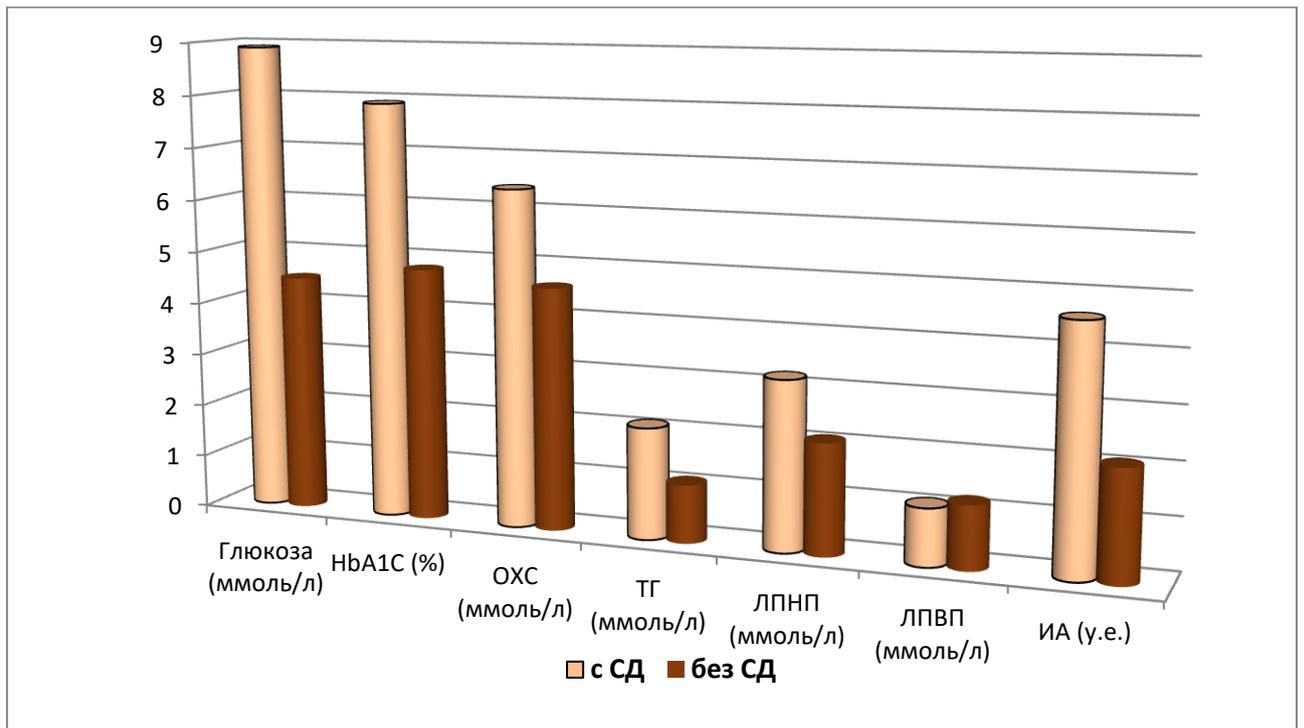
Показатель	Физиологически оптимальные величины	Обследованные лица г. Ханты-Мансийска (n=132)						P
		с сахарным диабетом 2 типа (n=78)			Без сахарного диабета 2 типа (n=54)			
		M±σ	min↔max	Me	M±σ	min↔max	Me	
Глюкоза (ммоль/л)	3,5-6,1	9,79±0,51	4,57↔19,25	8,9	4,4±0,16	3,9↔6,5	4,5	<0,001
HbA1C (%)	4,8-5,9	8,28±0,27	5,2↔15,2	7,9	5,1±0,03	4,2↔5,9	4,8	<0,001
ОХС (ммоль/л)	3,1-5,2	6,47±0,14	4,07↔8,88	6,4	4,7±0,1	3,5↔6,2	4,6	<0,001
ТГ (ммоль/л)	0,6-1,7	2,53±0,21	0,66↔8,05	2,11	1,1±0,2	0,4↔2,1	1,1	<0,001
ЛПНП (ммоль/л)	2,0-3,0	3,19±0,15	1,08↔6,46	3,2	2,3±0,2	0,8↔3,3	2,1	<0,001
ЛПВП	M>0,9	1,2±0,04	0,64↔2,5	1,08	1,3±0,03	0,8↔2,0	1,2	0,067
(ммоль/л)	Ж>1,1	1,17±0,06	0,76↔2,4	1,1	1,4±0,07	1,29↔2,8	1,13	0,014
ИА (у.е.)	<3	4,76±0,2	2,42↔8,38	4,6	2,28±0,06	1,5↔3,9	2,1	<0,001

**Таблица 3.4** – Распределение обследованных лиц по степени изменений показателей углеводного и липидного профиля (абс./%)

показатель	физиологически оптимальные величины		ниже оптимальных величин		выше оптимальных величин		
	Пациенты		Пациенты		Пациенты		
	с СД (n=78)	без СД (n=54)	с СД (n=78)	без СД (n=54)	с СД (n=78)	без СД (n=54)	
Глюкоза	8/10,3	49/90,7	-	-	70/89,7	5/9,3	
НbA1C	3/3,8	51/94,4	-	-	75/96,1	3/5,6	
ОХС	9/11,5	39/72,2	-	-	68/87,2	15/27,8	
ТГ	24/30,7	34/62,9	-	7/13,0	54/69,2	13/24,1	
ЛПНП	24/30,8	37/68,5	9/11,5	3/5,5	45/57,7	17/31,5	
ЛПВП	жен	29/60,6	27/86,3	18/39,3	5/13,7	-	-
	муж	26/84,2	20/90,9	5/15,7	2/9,1	-	-
ИА	6/7,7	51/94,4	-	-	72/92,3	3/5,6	

В то же время среди лиц контрольной группы средние значения гликемии и уровня НbA1C находились в диапазоне референтных величин у подавляющего числа обследованных лиц данной группы (таблица 3.4, рисунок 3.2).

Анализируя лабораторные данные 2200 пациентов с СД 2 типа, А.Н. Khan (Khan, А.Н. 2007) показал, что НbA1C имеет прямую и значимую корреляцию с холестерином, триглицеридами и ЛПНП и обратную корреляцию с ЛПВП: показано, что НbA1C, помимо своей основной роли, может предоставить ценную дополнительную информацию о степени циркулирующих липидов в мониторинге долгосрочного гликемического контроля.



**Рисунок 3.2** – Сравнительное содержание глюкозы, гликозилированного гемоглобина и липидов в крови у взрослого пришлого населения г. Ханты-Мансийска

При исследовании особенностей жирового обмена у больных СД 2 типа в условиях урбанизированного Севера обнаружено, что у большинства обследованных пациентов имелась выраженная дислипидемия. Средние концентрации липидного обмена: ОХС, ТГ, ЛПНП, у всех обследованных лиц с СД 2 типа значительно превышали физиологически оптимальные значения и были достоверно выше относительно группы контроля ( $p < 0,001 - 0,014$ ). В то же время концентрация ЛПВП оказалась выше у представителей контрольной группы, причем среди женщин – статистически значимо ( $p = 0,014$ ) (таблица 3.3).

Концентрация ОХС у пациентов с СД 2 типа в 1,2 раза превышала верхний предел физиологически оптимального уровня и оказалась достоверно выше относительно группы контроля ( $p < 0,001$ ). Лица без СД с адекватным физиологическим содержанием ОХС в крови составили 39 (72,2%), у остальных 15 (27,8%) пациентов зарегистрировано высокое содержание ОХС (таблица 3.4).

Гипертриглицеридемия, развивающаяся при СД 2 типа, связана с ИР, гипергликемией и гиперинсулинемией. Было показано, что ИР увеличивает доступность свободных жирных кислот, в то время как гиперинсулинемия и гипергликемия содействует синтезу ТГ посредством активации белка, связывающего углеводы (Barikani A., Javadi M., Rafiei S., 2019).

Средние показатели уровня ТГ в крови среди обследуемых лиц с СД 2 типа в 1,5 раза превышали референтные показатели по значению среднего арифметического и оказались почти в 2 раза выше подобного показателя в группе контроля ( $p < 0,001$ ). Концентрация ТГ у трети представителей группы с СД 2 типа находилась в диапазоне физиологически оптимальных значений.

Измененный состав ЛПВП у больных СД 2 типа приводит к снижению способности стимулировать обратный транспорт холестерина. Истощение холестеринных эфиров из ЛПВП в первую очередь связано с повышенной активностью белка-переносчика эфиров холестерина, что в конечном итоге приводит к снижению уровня холестерина ЛПВП. Нарушение оттока холестерина из жировых и печеночных клеток в основном связано с повышением уровня триглицеридов и снижением содержания холестерина в ЛПВП (Беленков Ю.Н. и др., 2018; Aryal N. et al., 2017; Ritchie R.H. et al., 2017). Кроме того, ЛПВП участвует в оттоке холестерина из периферических клеток, а также в обратном транспорте холестерина из этих клеток в печень. Согласно исследованиям, ЛПВП обладают антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, уменьшают окисление ЛПНП. Однако их биологическая активность может изменяться при различных патофизиологических состояниях, в том числе и при СД 2 типа (Aryal N. et al., 2017; Athyros V.G. et al., 2018; Barikani A., Javadi M., Rafiei S., 2019).

Средние значения концентрации ЛПВП всех обследуемых лиц соответствовали референтным значениям, однако оказались статистически значимо выше ( $p = 0,014$ ) у женщин контрольной группы (таблица 3.3).

Концентрация ЛПВП у 29 (60,6%) женщин основной группы соответствовала референтным параметрам, а снижение концентрации ЛПВП ниже предела допустимых значений выявлено у 18 (39,3%) исследуемых женщин в группе с СД 2 типа (таблица 3.4).

Концентрация ЛПВП среди подавляющего большинства женщин в группе без СД находилась в пределах адекватных значений – 27 (86,3%), а также у подавляющего большинства мужчин без СД, а снижение ЛПВП ниже допустимых значений отмечено у 2 (9,1%) лиц мужского пола контрольной группы (таблица 3.4).

Средние величины содержания ЛПНП у представителей основной группы превышали верхнюю границу оптимального значения и оказались достоверно значимо выше ( $p < 0,001$ ) соответствующего показателя у лиц без СД (таблица 3.3). Физиологически оптимальная концентрация ЛПНП в крови была выявлена у трети больных с СД 2 типа 24 (30,8%), однако более чем у половины обследуемых пациентов данной группы 45 (57,7%) обнаружено превышение концентрации ЛПНП в крови до 2 раз сравнительно с референтными показателями (таблица 3.4, рисунок 3.2).

Содержание ЛПНП в крови обследуемых лиц группы контроля оказалась существенно ниже, относительно группы с СД 2 типа и соответствовала адекватным физиологическим значениям (таблица 3.3, рисунок 3.2) (Долгов В.В., Меньшиков В.В., 2013).

Средние значения ИА в группе с СД в 1,5 раза превышали верхнюю границу референтных величин и достоверно ( $p < 0,001$ ) превышали таковые показатели у пациентов группы без СД (таблица 3.3). Оптимальное значение ИА выявлено лишь у 6 (7,7%) обследованных лиц с СД, а у подавляющего большинства 72 (92,3%) ИА превышал физиологически адекватные величины. Увеличение ИА до 2 раз было отмечено у 32 (44,8%) лиц, у 29 (39,9%) - превышение до 3 раз, а у 11 (15,3%) – более чем в 3 раза выше

верхней границы физиологической нормы (Долгов В.В., Меньшиков В.В., 2013).

Итак, выявленные нами отклонения от физиологически оптимальных показателей у больных основной группы, страдающих СД, свидетельствуют о некомпенсированном течении СД, а также явной атеросклеротической направленности липидного профиля обследованных лиц.

### **3.3. Оценка элементного статуса взрослых некоренных жителей г. Ханты-Мансийска**

Исследованиями доказана роль макро- и микроэлементов, и их дисбаланса, как фактора возникновения неинфекционных заболеваний, в том числе СД 2 типа (Корчина Т.Я., 2013; Корчина Т.Я., Корчин В.И., Лубяко Е.А., 2015; Радыш И.В. и др., 2016; Корчин В.И., Миняйло Л.А., Корчина Т.Я., 2018; Скальный А.В., 2018; Сухарева А.С. и др., 2018). Действие инсулина на снижение уровня глюкозы в крови усиливается дисбалансом некоторых биоэлементами, такими как Ca, Mg, Cr, Zn и Se. Механизм действия микроэлементов, усиливающих действие инсулина, включает активацию участков рецептора инсулина, служащих кофакторами или компонентами ферментных систем, участвующих в метаболизме глюкозы, повышающих чувствительность к инсулину. Помимо этого, они действуют как антиоксиданты, предотвращающие перекисное окисление тканей (Коденцова В.М. и др., 2017; Тутельян В.А. и др., 2018; Косюра С.Д. и др., 2019).

Дисбаланс микроэлементов в организме приводит к нарушению метаболических процессов и повышает риск развития многих неинфекционных заболеваний, в том числе СД 2 типа (Скальный А.В., 2018). В настоящее время представлен существенный объем материала, свидетельствующего о тесной связи дефицита определенных микронутриентов с риском развития СД – прежде всего, Ca, Mg, Cr, Zn и Se

(Лапик И.А., Шарафетдинов Х.Х., 2014; Корчина Т.Я., Корчин В.И., Лубяко Е.А., 2015; Громова О.А., Торшин И.Ю., 2017).

В таблицах 3.5 и 3.6, на рисунке 3.3 представлены результаты исследования содержания биоэлементов в волосах у пациентов с СД 2 типа и без него.

**Таблица 3.5** – Содержание кальция, магния, хрома, цинка и селена в волосах взрослого некоренного населения г. Ханты-Мансийска (мкг/г)

Показатель	обследованные лица г. Ханты-Мансийска (n=132)						p
	с сахарным диабетом 2-типа (n=78)			без сахарного диабета 2-типа (n=54)			
	M±σ	Me	25↔75	M±σ	Me	25↔75	
Ca	478±66,3	375	287↔765	626±71,9	584	421↔865	0,140
Mg	97,2±19,9	66,5	38,7↔129	128,9±18,6	120	94↔287	0,268
Cr	0,15±0,02	0,01	0,08↔0,35	0,38±0,03	0,37	0,24↔0,6	<0,001
Zn	149,9±9,8	153	67,5↔182	182,6±10,4	179	75↔296	0,027
Se	0,34±0,02	0,28	0,02↔0,81	0,55±0,03	0,51	0,12↔0,1	<0,001

Нами установлены достоверно более низкие значения концентрации в волосах Cr ( $p<0,001$ ) и Zn ( $p=0,027$ ), непосредственно участвующих в регуляции обмена углеводов и микроэлементов, входящих в состав антиоксидантных ферментов: Zn и Se ( $p<0,001$ ) в группе больных СД сравнительно с аналогичными показателями у пациентов без СД.

Средняя концентрация Ca, Mg, Cr, Zn и Se в волосах у всех обследованных лиц были физиологически оптимальными для лиц соответствующего возраста (Скальный А.В., 2003). Однако выявлены существенные межгрупповые и индивидуальные различия.

Доказано, что концентрация химических элементов в организме человека во многом зависит от содержания элементов в продуктах питания и в окружающей геохимической среде (Гогодзе Н.В., Турчанинов Д.В., 2014). Известно, что Ca важен для стимуляции выделения инсулина. Увеличение

концентрации ионизированных цитозольных ионов Са непосредственно опосредует действие глюкозы, стимулирующее высвобождение инсулина из островка Лангерганса. Кроме того, Са необходим для инсулин-опосредованных внутриклеточных процессов в тканях чувствительных к инсулину, таких как скелетные мышцы, жировая ткань и печень; изменение обеспеченности организма Са может способствовать периферической резистентности к инсулину посредством нарушения передачи сигнала инсулина, которое приводит к снижению активности фермента транспортера глюкозы 4 (Майоров А.Ю., 2011). Хроническая гипергликемия также связана с уменьшением выхода Са из клеток. Концентрации Са у больных СД 2 типа с осложнениями и без них были значительно ниже, чем у здоровых людей (Siddiqui K., Bawazeer N., Joy S.S., 2014). Физиологически оптимальная концентрация Са в волосах выявлена у 48 (61,5%) пациентов с СД. У трети лиц основной группы установлен незначительный дефицит элемента – 25(32,1%). У 2(2,6%) лиц обнаружен существенный дефицит 3-4 степени, а у 3(3,8%) - выявлена избыточная концентрация Са, сравнительно с референтными показателями. В контрольной группе, адекватно обеспечены Са 37(68,5%), незначительный дефицит выявлен у 12 (22,2%), избыток 1-2 степени – 5 (9,3%) обследуемых лиц. Недостаточная обеспеченность Са зачастую сочетается с другими нарушениями элементного баланса, в частности, с дефицитом Mg (таблица 3.6, рисунок 3.3).

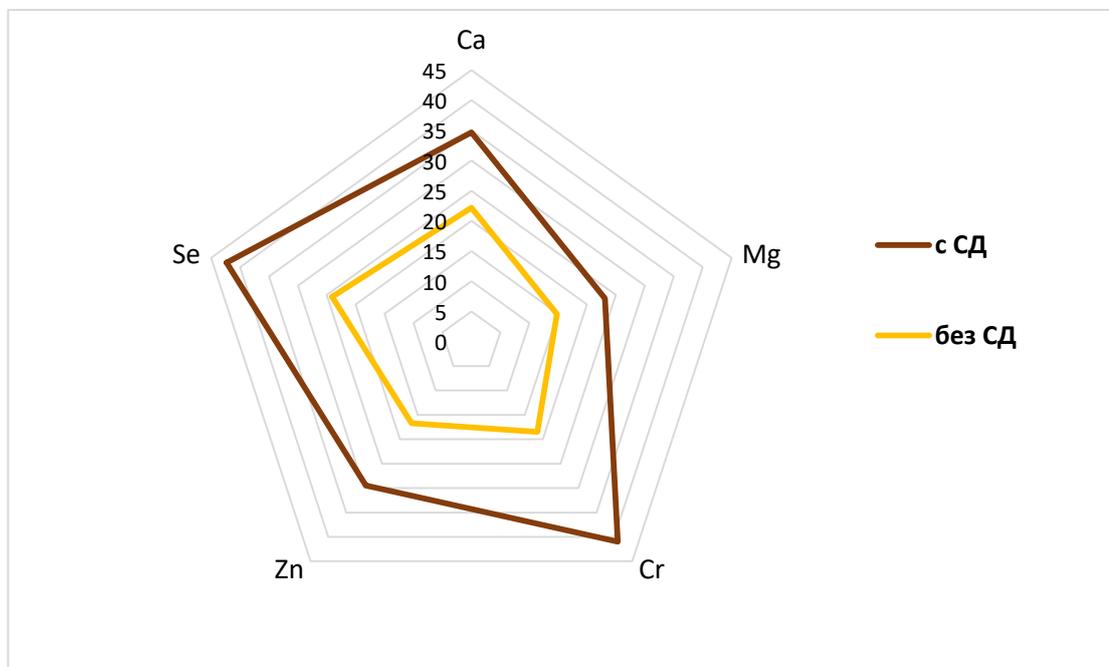
Дефицит Са в организме человека обусловлен несколькими причинами: низким потреблением молочных продуктов, как главного пищевого источника Са (Martinez V. E., 2016), и дефицитом витамина D.

Кроме того, причиной дефицита Са в организме может послужить постоянное употребление ультрапресной воды с малым содержанием Са и Mg (Корчин В.И., Миняйло Л.А., Корчина Т.Я., 2018).

**Таблица 3.6** – Распределение обследованных лиц г. Ханты-Мансийска по степени обеспеченности кальцием, магнием, хромом, цинком и селеном (%)

химический элемент	Обследованные лица г. Ханты-Мансийска (n=78/54)			
	норма	Дефицит 1-2 ст.	Дефицит 3-4 ст.	Избыток 1-2 ст.
Ca	61,5/ 68,5	32,1 / 22,2	2,6 / 0	3,8 / 9,3
Mg	74,4 / 81,5	23,1 / 14,8	–	2,5 / 3,7
Cr	59,0 / 81,5	39,7 / 18,5	1,3 / 0	–
Zn	70,5 / 83,3	29,5 / 16,7	-	-
Se	57,7 / 74,0	39,7 / 24,1	2,6 / 0	0 / 1,9

*Примечание:* пациенты с СД / пациенты без СД



**Рисунок 3.3** – Распространенность дефицита химических элементов в волосах взрослых пациентов г. Ханты-Мансийска (%)

Химические элементы, растворимые в питьевой воде, встречаются в основном в ионной форме и обладают лучшей биодоступностью для человека. Как известно, питьевая вода – незаменимый источник эссенциальных микроэлементов (Корчина Т.Я., Корчин В.И., 2014; Мишукова Т.Г., Осипов А.А., Сальников И.А., 2015; Дребенкова И.В., Зайцев В.А., 2016; Горбачев А.Л., 2018; Uspenskaya E.V., Syroeshkin A.V., Pletneva T.V., 2010; Allaire M., Wu H., Lall U., 2018). Как правило воду используют

для питья и приготовления пищи из одного и того же источника, имеющего один и тот же химический состав в течение длительного периода времени. Тем самым изменчивость химического состава воды не велика. При длительном потреблении воды с низким или избыточным содержанием определенных микроэлементов, существует риск развития заболеваний и патологических состояний организма. В исследованиях, посвященных взаимосвязи Ca и Mg в питьевой воде и смертности от ССЗ, сообщается, что однолетнее воздействие является достаточным периодом, чтобы проявиться в значительных последствиях для здоровья (Nerbrand C. et al., 2003; Catling L.A. et al., 2008). Ежедневное употребление «мягкой» питьевой воды с низким содержанием микроэлементов Ca и Mg закономерно отразилось на элементном статусе населения, проживающего на данной территории. Питьевая вода в ХМАО-Югре характеризуется низким содержанием солей Ca: в 5 раз ниже физиологически оптимальной величины и Mg – в 6 раз (Корчин В.И., Миняйло Л.А., Корчина Т.Я., 2018; Коршунова Н.В., Гнитюк О.В., Гнитюк А.А., 2019).

Магний играет значительную роль в метаболизме глюкозы и инсулина, в основном за счет своего воздействия на фермент тирозинкиназу. Магний может напрямую влиять на активность белка-переносчика глюкозы 4 и регулировать транслокацию глюкозы в клетку. Инсулин и глюкоза являются важными регуляторами метаболизма Mg. Гипомагниемия связана с плохим контролем СД 2 типа, а истощение сывороточного Mg происходит экспоненциально с продолжительностью заболевания (Barbagallo M., Dominquez L.J., 2015). На сегодня определено, что СД сам по себе может вызывать гипомагниемия, которая, в свою очередь, вызывает или усугубляет СД 2 типа. Хронический латентный дефицит Mg или явная клиническая гипомагниемия распространены у больных СД 2 типа, особенно у пациентов с плохо контролируемыми гликемическими профилями. Низкий уровень обеспеченности Mg у больных СД 2 типа может быть связан, прежде всего, с

недостаточным поступлением Mg с продуктами питания. Помимо этого, причинами могут быть нарушение осмотического диуреза, приводящего к высокой почечной экскреции Mg, ИР, действующая на внутриклеточный транспорт Mg и вызывающая повышенную потерю внеклеточного Mg (Громова О.А. и др., 2014; Корчина Т.Я, Корчин В.И., 2014; Скальный А.В., 2018; Кочнева Е.В., 2018; Srinivasan A.R., Niranjana G., Kuzhandai Velu V., 2012; Barbagallo M., Dominquez L.J., 2015). Исследования Скальной М.Г. и соавт. (Skalnaya M.G. et al., 2018), показали, что лица с избыточным весом и ожирением имели значительно более низкую концентрацию Mg в волосах. Farrell Cahill и соавт., по результатам исследований подтвердили связь дефицита Mg и ожирения (Cahill F. et al., 2013). В нашем исследовании дефицит Mg 1-2 ст выявлен 23,1% обследуемых лиц основной группы и только у 14,8% - контрольной группы (таблица 3.6, рисунок 3.3).

Известно, что изменения в метаболизме Cr при СД могут играть роль в патогенезе СД 2 типа и развитии его осложнений (Albarracin C.A. et al., 2008; Feng W. et al., 2015; Joseph E., DiSilvestro R., Carcache de Blanco E.J., 2015). В нашем исследовании адекватная обеспеченность Cr установлена у 46(59%) лиц основной группы, дефицит 1-2 степени выявлен у 31(39,7%), выраженный дефицит характеризовал элементный статус 1(1,3%) представителя группы с СД. Преобладающее большинство лиц контрольной группы было оптимально обеспечено Cr – 44(81,5%), но у 10(18,5%) был выявлен незначительный его дефицит (таблица 3.6, рисунок 3.3).

Установлено, что Zn участвует в синтезе, хранении и высвобождении инсулина, что свидетельствует о важной роли дефицита этого микроэлемента в прогрессировании СД 2 типа, атеросклероза и метаболического синдрома. Данный биоэлемент является структурной частью ключевого антиоксидантного фермента супероксиддисмутаза, а дефицит Zn нарушает его синтез, что приводит к усилению окислительного стресса (Агаджанян Н.А., Скальный А.В., Детков В.Ю., 2013; Корчина Т.Я,

Корчин В.И., 2014; Радыш И.В. и др., 2016; Huang L., Drake V.J., Ho E., 2015). Кроме того, Zn, принимает участие в метаболизме гормонов, участвующих в патофизиологии ожирения. Установлено, что концентрация Zn напрямую связана с концентрацией лептина в сыворотке крови, адипокина, связанного с чувством насыщения (Mracek T. et al., 2009). По результатам нашего исследования выявлена достоверно лучшая обеспеченность микроэлементом Zn представителей контрольной группы, относительно основной группы ( $p=0,027$ ). Дефицит Zn у 1/3 у представителей основной группы с СД 2 типа, а в группе без СД его дефицит встречался в 2 раза реже (таблица 3.6, рисунок 3.3).

Доказано, что сбалансированный уровень Se необходим для различных биологических функций в организме человека (Корчина Т.Я., Корчин В.И., 2014; Корчина Т.Я., Корчин В.И., Лубяко Е.А., 2015). Установлено, что концентрации Se в растениях зависят от уровней Se в почве и способности растений поглощать Se. В этой связи население, проживающее в районах с низким содержанием Se в почве, подвержено риску дефицита Se (Радыш И.В., и др., 2016; Коденцова В.М. и др., 2017; Wang N., et al., 2017; Kieliszek M., 2019). Ханты-Мансийский автономный округ – Югра обладает огромным природно-ресурсным потенциалом, богатство региона составляют значительные лесные и водные ресурсы, однако треть всей площади региона заболочена. Известно, что сильно заболоченные почвы являются селенодефицитными (Голубкина Н. А. и др., 2005). Нами установлено, что около 40% лиц с СД 2 типа имели дефицит Se 1-2 степени, а у 2,6% имел место выраженный дефицит элемента. Значительно лучше оказались обеспечены Se представители группы контроля: адекватно обеспечены Se были 74% пациента, у 24,1 % установлен неглубокий дефицит, а у 1,9% - выявлен незначительный его избыток (таблица 3.6, рисунок 3.3).

Итак, статистически значимые межгрупповые различия были установлены нами в отношении Cr и Zn, которые играют ключевую роль в

углеводном обмене, и Se – главного биоэлемента антиоксидантной защиты организма человека.

### 3.4. Корреляционные связи между показателями углеводного и липидного обмена и элементным статусом у больных с сахарным диабетом 2 типа, проживающих в северном регионе

Учитывая непосредственное влияние химических элементов на регуляцию обмена веществ, нами были изучены корреляционные связи между концентрацией химических элементов в волосах обследуемых лиц с одной стороны и концентрацией уровня глюкозы крови, HbA1c, показателями липидного обмена (таблица 3.7).

**Таблица 3.7** – Корреляционные связи между показателями углеводного и липидного обмена и элементным статусом у больных с сахарным диабетом 2 типа, проживающих в северном регионе

показатели	коэффициент корреляции r	p-level
Cr – глюкоза	- 0,763	< 0,001
Cr – HbA1c	-0,627	0,008
Cr – ТГ	-0,571	0,010
Cr – ЛПНП	-0,645	0,005
Cr – ИМТ	-0,542	0,011
Mg – ТГ	-0,619	0,006
Mg – ИМТ	-0,481	0,014
Zn – глюкоза	-0,676	0,004
Zn – HbA1C	-0,633	0,009

Дефицит Cr приводит к повышению уровня глюкозы в крови, что подтверждается выявленной нами сильной обратной корреляционной связью между содержанием Cr в волосах, с одной стороны, и концентрацией глюкозы в крови, с другой стороны:  $r = - 0,763$ ,  $p < 0,001$ .

Подтверждением важности влияния Cr на углеводный обмен служит установленная в нашем исследовании значительная обратная взаимосвязь

между обеспеченностью организма больных СД 2 типа Cr и показателем гликозилированного гемоглобина крови:  $r = - 0,627$ ,  $p=0,008$  (таблица 3.7).

Итак, Cr улучшает потребление глюкозы тканями-мишенями инсулина, обладает гипогликемическим действием в связи с повышением чувствительности  $\beta$ -клеток к изменениям гликемии. Существуют веские аргументы в поддержку гипотезы о том, что добавка Cr улучшает гликемический контроль у пациентов с дефицитом Cr за счет повышения чувствительности к инсулину (Агаджанян Н.А., Скальный А.В., Детков В.Ю., 2013; Радыш И.В. и др., 2016; Подачина С.В., 2017; Moradi F. et al, 2019).

Помимо участия Cr в регуляции и поддержании уровня глюкозы и ИР, Cr регулирует липидный обмен, запуская расщепление избыточного жира в организме, тем самым способствует нормализации массы тела и препятствует развитию ожирения (Агаджанян Н.А., Скальный А.В., Детков В.Ю., 2013; Радыш И.В., 2016; Подачина С.В., 2017; Peng M., Yang X., 2015; Moradi F. et al., 2019). Доказательством этого явились обратные значительные связи между содержанием Cr в волосах и концентрацией ТГ:  $r = - 0,571$ ,  $p=0,010$ ; Cr $\leftrightarrow$  ЛПНП:  $r = - 0,645$ ,  $p=0,005$ ; Cr $\leftrightarrow$ ИМТ:  $r = - 0,542$ ,  $p=0,011$  (таблица 3.7).

Рядом исследований показано, что пациенты с СД имеют более высокое всасывание Cr и большее его выведение (Horton F. et al., 2014; Joseph E., DiSilvestro R., Carcache de Blanco E.J., 2015), результатом чего является худшая обеспеченность данным биоэлементом организма.

Положительное воздействие оптимальной обеспеченности Mg на липидный обмен и ИМТ верифицировано в нашем исследовании обратными взаимосвязями между содержанием Mg в волосах и концентрацией ТГ в крови, с одной стороны (Mg $\leftrightarrow$ ТГ:  $r = - 0,619$   $p=0,006$ ) и Mg $\leftrightarrow$ ИМТ ( $r = - 0,481$ ,  $p=0,014$ ) – с другой стороны, что согласуется с исследованиями других авторов (Mishra S. et al, 2012, Srinivasan A.R., Niranjan G., Kuzhandai Velu V., 2012) (таблица 3.7). Некоторые данные свидетельствуют о том, что чувствительность к инсулину, гипергликемия, СД, и дислипидемия могут

быть скорректированы при увеличении потребления Mg (Громова О.А. и др., 2014; Скальный А.В., 2018).

Исследованиями установлено, что содержание Zn в организме тесно связано с уровнями глюкозы в плазме крови (Корчина Т.Я, Корчин В.И. 2014; Радыш И.В. и др., 2016; Huang L., Drake V.J., Ho E., 2015). Значительные отрицательные корреляционные связи между содержанием Zn в волосах и глюкозой крови ( $r = -0,676$ ,  $p = 0,004$ ), а также  $Zn \leftrightarrow HbA1C$  ( $r = -0,633$ ,  $p = 0,009$ ) выявлены и в нашем исследовании (таблица 3.7).

Таким образом, обнаруженные достоверные корреляционные связи между показателями обмена углеводов и липидов с одной стороны и обеспеченностью эссенциальными химическими элементами – с другой стороны, свидетельствуют, как о тесной взаимосвязи между вышеназванными видами обмена, так и о возможности коррекции последних путем оптимизации биоэлементного статуса пациентов, страдающих СД 2 типа.

## ГЛАВА 4

### КОРРЕКЦИЯ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ПОМОЩИ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ПРОЖИВАЮЩИХ В Г. ХАНТЫ-МАНСИЙСКЕ

#### 4.1 Анализ показателей окислительного метаболизма в крови у взрослых некоренных жителей урбанизированного Севера

Доказано, что избыточное накопление свободных радикалов в организме является одной из причин, вызывающих развитие многих болезней человека, в том числе СД 2 типа (Тимакова Р.Т., 2018).

В таблицах 4.1 и 4.2 показаны результаты исследования состояния антиоксидантной системы защиты и перекисного окисления липидов у пациентов обеих исследуемых групп.

Средние показатели концентрации гидроперекисей липидов (ГПл) у представителей основной группы достоверно превышали подобные показатели в группе контроля ( $p < 0,001$ ). Средние значения ГПл в основной группе превышали физиологически допустимые величины у всех обследованных лиц. Средние значения ГПл у пациентов контрольной группы также оказались выше верхней границы референтных величин, но незначительно.

По аналогии с ГПл, средние значения второго показателя ПОЛ – TBARS в группе больных СД 2 типа также были выше верхней границы физиологической нормы и статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превышали аналогичный показатель в группе обследованных лиц без СД (таблица 4.1). Важно отметить, что показатели концентрации ГПл и TBARS были превышены у всех больных СД 2 типа, в то время как в группе контроля ГПл выше нормы зарегистрирована у 45(83%) обследованных лиц, а ТБК – РП – у 7(13%) соответственно (таблица 4.2).

**Таблица 4.1 – Биохимические показатели перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы защиты у жителей г. Ханты-Мансийска**

Показатель	Физиологические оптимальные величины	Обследованные лица г. Ханты-Мансийска (n=132)						p
		с СД 2 типа (n=78)			Без СД 2 типа (n=54)			
		M±σ	min↔max	Me	M±σ	min↔max	Me	
<b>Показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ)</b>								
ГПД, мкмоль/л	225-450	572,3±28,4	528↔608	565	468,6±21,2	445↔527	481	p<0,001
TBARS, мкмоль мда /л	2,2-4,8	5,25±3,48	4,9↔6,0	5,45	2,5±2,18	3,21↔4,9	4,3	p<0,001
<b>Показатели антиоксидантной системы (АОС)</b>								
ОАА, у.е.	0,5-2,0	0,44±0,04	0,35↔0,4	0,38	0,88±0,06	0,67↔1,0	0,78	p<0,001
ТС, мкмоль SH групп /л	430-660	362,8±25,1	342↔412	378	428,5±19,4	388↔442	411	p=0,04
КОС, у.е.	1,6-2,3	18,8±2,7	6,2↔19,7	12,8	3,1±0,34	1,9↔3,4	2,57	p<0,001
Вит. Е, мкг/мл	5-18,0	4,2±0,18	3,4↔6,5	4,9	4,8±0,21	3,7↔7,6	5,2	p=0,03
Вит. С, мг/мл	4-15,0	4,1±0,28	3,3↔6,1	4,7	5,9±0,46	3,4↔10,1	6,2	p=0,001
Вит. D, нг /мл	30-100	21,03±2,32	10,2-43,5	18,4	23,4±1,89	10,9-54,2	20,6	p=0,43

**Таблица 4.2** – Распределение обследованных лиц по степени изменений показателей ПОЛ / АОС (абс/%)

показатель	физиологически оптимальные величины		ниже оптимальных величин		выше оптимальных величин	
	Пациенты		Пациенты		пациенты	
	с СД (n=78)	без СД (n=54)	с СД (n=78)	без СД (n=54)	С СД (n=78)	Без СД (n=54)
ГПл, мкмоль/л	-	9/17,0	-	-	78/100	45/83,0
ТВARS, мкмоль мда /л		47/87,0			78/100	7/13,0
ОАА, у.е.	-	48/88,9	78/100	6/11,1	-	-
ТС, мкмоль SH групп /л	8/10,3	45/83,3	70/89,7	9/16,7	-	-
КОС, у.е.	-	26/48,1	-	-	78/100	28/51,9
Вит. Е, мкг/мл	14/18,0	43/79,6	64/82,0	11/20,4	-	-
Вит. С, мг/мл	15/19,2	45/83,3	63/80,8	9/16,7	-	-
Вит. D, нг/мл	10/12,8	11/20,4	10/12,8	14/25,9	58/74,4	29/53,7

При оценке результатов исследования АОС мы наблюдали прямо противоположную картину: средние значения большинства показателей АОС как в основной группе, так и в группе контроля оказались меньше нижней границы оптимальных значений, при этом статистически значимо ниже в группе больных СД 2 типа ( $p < 0,001$  –  $p = 0,04$ , таблица 4.1).

Изучение распределения обследованных лиц по степени изменений показателей АОС относительно физиологической нормы позволило выявить снижение их у подавляющего большинства пациентов основной группы (ОАА – 100%, ТС – 89,7%, витамин Е – 82%, витамин С – 80,8%) и у незначительной части обследованных лиц контрольной группы (ОАА – 11,1%, ТС – 16,7%, витамин Е – 20,4%, витамин С – 16,7%) (таблица 4.2).

Стоит отметить, что средние значения КОС превышали референтные значения у всех обследованных лиц, но были статистически значимо выше у

больных СД 2 типа ( $p < 0,001$ ). При этом величина КОС в основной группе более чем в 8 раз оказалась выше физиологически оптимальных значений, а в группе контроля – в 1,3 раза (таблица 4.1). Превышение КОС отмечено у всех пациентов с СД 2 типа и более чем у половины – 28 (51,9%) обследованных лиц северного региона, не страдающих СД 2 типа (таблица 4.2).

Таким образом, изученные нами показатели концентрации в крови продуктов ПОЛ и АОС отражают дисбаланс в системе окислительно-восстановительного метаболизма у всех обследованных лиц г. Ханты-Мансийска, но наиболее выраженные изменения выявлены в группе больных СД 2 типа.

Недостаточное содержание *витамина D* в организме является предиктором развития СД, АГ, ИБС (Громова О.А., Торшин И.Ю., 2017; Gupta V., 2012; Murni I.K., Sulistyoningrum D.C., Oktaria V., 2016).

В таблицах 4.1 и 4.2 показаны результаты исследования содержания уровня 25(ОН)D в крови у пациентов основной и контрольной групп. Достоверных различий среди всех исследуемых лиц не выявлено (таблица 4.1). Так, у подавляющего большинства пациентов с СД 2 типа и более чем у половины – из группы контроля выявлен дефицит витамина D. Оптимальная обеспеченность витамином D была установлена у 12,8% обследованных лиц с СД 2 типа и 20,4% обследуемых без СД 2 типа.

Таким образом, концентрация витамина D в сыворотке крови в группе больных с СД 2 типа была в 1,4 раза меньше нижней границы референтных значений, а в группе сравнения – почти в 1,3 раза соответственно.

Итак, распространенность дефицита витамина D различной степени выраженности была характерна для большей части обследуемых лиц.

Текущая глобальная эпидемия ожирения нарастает, что приводит к увеличению заболеваемости и распространенности СД 2 типа из-за снижения чувствительности к инсулину в жировой ткани, печени и скелетных мышцах и последующего нарушения функции  $\beta$ -клеток, что представляет собой

серьезную проблему для системы здравоохранения. Известно, дефицит витамина D тесно связан с ожирением (Каронова Т.Л. и др., 2016).

Индекс массы тела (ИМТ) позволяет косвенно судить о количестве жировой ткани в организме и диагностировать наличие низкой, нормальной и избыточной массы тела или ожирения. Избыточная масса тела и ожирение увеличивают риск развития СД 2 типа, ИБС, АГ и пр.

В таблице 4.3 и 4.4 представлены результаты сравнительной оценки показателей ИМТ у взрослых лиц северного региона.

**Таблица 4.3** – Показатели индекса массы тела взрослых жителей г. Ханты-Мансийска

показатель	физиологически оптимальные значения	Взрослые некоренные жители г. Ханты-Мансийска (n=132)	
		пациенты с СД 2 n=78	пациенты без СД 2 n=54
M±σ	≥18.5 и ≤25 кг/см <sup>2</sup>	34,9±1	32,3±1,1
Me		33,5	30,3
min		29,7	25,6
max		45,5	38,9
		p= 0,08	

Средние значения показателей медианы ИМТ у всех исследуемых основной группы превышали в 1,4 раза физиологически оптимальные величины. Избыточная масса тела выявлена у 4(5,2%) обследуемых лиц с СД 2 типа, 46(59%) – страдали ожирением 1-й степени, у 15(19,2%) – выявлено ожирение 2-й степени и у 13 (16,6%) - 3-й степени соответственно.

Стоит отметить, что средние значения ИМТ в группе контроля оказались несколько ниже сравнительно с группой СД 2 типа, однако почти в 1,3 раза превышали физиологически оптимальные значения без достоверных различий.

**Таблица 4.4** – Распределение обследованных лиц г. Ханты-Мансийска по индексу массы тела (абс. /%)

показатель		Взрослые некоренные жители г. Ханты-Мансийска n=132	
		с СД n =78	без СД n=54
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Норма (18,5-24,9)	–	2 (3,7%)
	Избыточная масса тела (25-29,9)	4 (5,2%)	18 (33,3%)
	Ожирение 1 ст (30-34,9)	46 (59,0%)	25 (46,3%)
	Ожирение 2 ст (35-39,9)	15 (19,2%)	8 (14,8%)
	Ожирение 3 ст (более 40)	13 (16,6%)	1 (1,9%)

Итак, в обеих группах взрослых некоренных жителей г. Ханты-Мансийска средние значения ИМТ значительно превышали оптимальные величины, но оказались выше в группе больных с СД 2 типа.

#### **4.2 Сравнительная оценка показателей активности ПОЛ / АОС у взрослых жителей Тюменского Севера**

Стремительное развитие научно-технического прогресса, освоение населения северных регионов, смена условий среды обитания запускает в организме человека мощнейшие изменения. В настоящее время сформированы представления о тесной связи жизненно важных метаболических и физиологических процессов в организме с СРО (Быков И.М. и др., 2015, 2017; Колесникова Л.И. и др., 2016, 2017; Jha J. C. et al., 2018). Метаболические сдвиги, формирующиеся в организме человека с целью компенсации негативного воздействия сурового климата, приводят к дисбалансу его физиологических систем. В этой связи больные СД 2 типа являются наиболее поверженными формированию необратимых изменений в организме. Доказано, что длительная хроническая гипергликемия обладает токсическим действием на эндотелий сосудов. Кроме того, гипергликемия потенцирует развитие окислительного стресса за счет увеличения

аутоокисления глюкозы и гликирования белков с последующей их деградацией (Moussa S. A., 2008; Chilelli N. C., Burlina S., Lapolla A., 2013; Tiwari B. K., et al. 2013; Chatterjee S., Khunti K., Davies M.J., 2017; Jha J. C. et al., 2018). Распространённое участие СРО в патогенезе множества патологических состояний указывает на крайнюю необходимость коррекции окислительного стресса (Буяк М.А., Буганов А.А., 2009; Бойко Е.Р., 2012; Хаснулин В.И., Хаснулин П.В., 2012; Корчина Т.Я., 2013; Рахманов Р.С., Блинова Т.В., Тарасов А.В., 2014; Колесникова Л.И. и др., 2017; Мартусевич А.К., Карузин К.А., Самойлов А.С., 2018; Корчина Т.Я., Корчин В.И., 2019; Halliwell B., 2012) с целью профилактики развития более чем 200 заболеваний и патологических состояний.

Активные формы кислорода представлены в виде реактивных молекул, которые играют регуляторную роль в поддержании функций клетки и биологических процессов. Точный баланс между присутствием АФК и антиоксидантов необходим для правильного нормального функционирования клетки (Kattoor A.J. et al., 2017; Sies H., Berndt C., Jones D.P., 2017).

Генерация молекулярного кислорода в форме АФК – естественная часть аэробной жизни. Действительно, базальные уровни АФК необходимы для проявления различных клеточных функций, таких как пути передачи сигналов, защита от вторжения микроорганизмов, экспрессия генов и стимуляция роста или гибели клеток. Несмотря на решающее значение окислительно-восстановительных реакций, нарушение регуляции передачи сигналов может вызывать или ускорять течение множества патологических состояний.

При СД 2 типа АФК вместе с воспалительной реакцией и гипергликемией играют центральную роль в инициировании и прогрессировании сосудистого поражения, поддерживая прогрессирование атеросклероза и дисфункцию микрососудов, тем самым потенцируя сосудистые осложнения СД. Избыточная продукция АФК и последующее

снижение клеточной АОС способствуют повышению системной ИР и ПОЛ, что приводит к повреждению клеток и инактивации цитопротекторных ферментов. Окислительный стресс при СД может действовать как триггер, модулятор и связующее звено в сложной системе патологических событий, которые происходят в организме.

Считается, что одной из основных причин микро – и макрососудистых осложнений СД является окислительный стресс. Гипергликемия и избыток внутрисосудистых АФК могут вызывать не только повышение уровня ЛПНП, хиломикроннов и общего холестерина, но также окисление и гликирование липопротеинов, повышая их атерогенность и ускоряя атеросклеротический процесс. Следовательно, системный окислительный стресс и связанные с ним дефекты механизмов АОС способствуют предрасположенности к диабетическим осложнениям, как микрососудистым, так и макрососудистым (Moussa S. A., 2008; Giacco F., Brownlee M., 2010; Birben E. et al., 2012; Halliwell B., 2012; Brito R. et al., 2015; Sies H., Berndt C., Jones D.P., 2017; Jha J.C. et al., 2018). Инсулинорезистентность приводит к появлению компенсаторной гиперинсулинемии, которая стимулирует активность симпатической нервной системы и вызванное катехоламинами усиленное образование свободных радикалов (Чернышева Е.Н., 2015). В неблагоприятных климатических условиях Севера окислительный стресс у таких пациентов наиболее выражен.

При изучении состояния про – и антиоксидантной системы защиты среди взрослого населения ХМАО-Югры установлены достоверно более высокие показатели ПОЛ (ГПл, TBARS –  $p < 0,001$ ) и низкие показатели АОС (ОАА –  $p < 0,001$ , ТС –  $p = 0,04$ ) в крови у всех представителей основной группы, относительно группы контроля (таблица 4.1, рисунок 4.1).

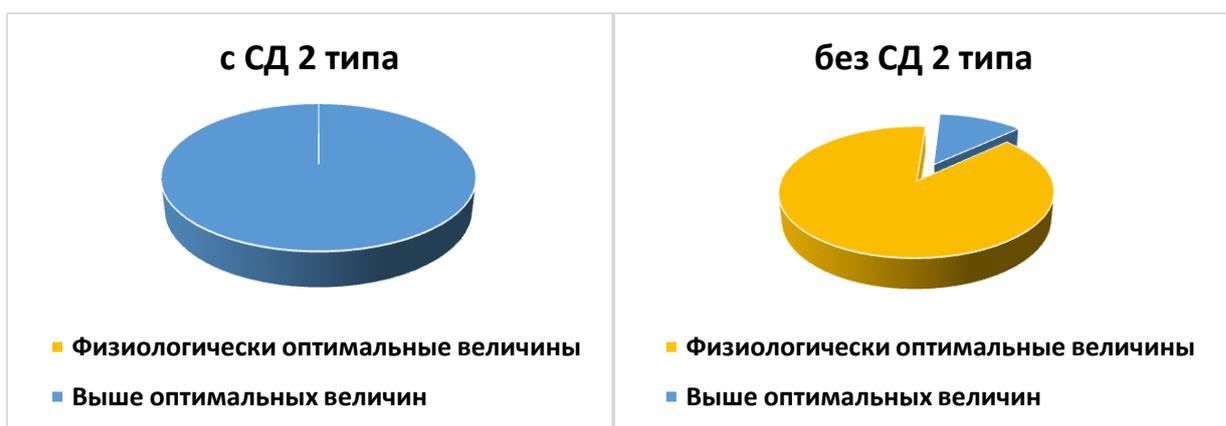
Установлено, что биомембраны подвержены перекисному окислению липидов. Продукты цепных реакций перекисного окисления липидов обладают высокой биологической активностью (Zarkovic K., Jakovcevic A.,

Zarkovic N., 2017). Так, ПОЛ разрушает ДНК, белки и снижают активность ферментов, а также активирует сигнальные пути, инициирующие гибель клеток (Luczaj W., Gęgotek A., Skrzydlewska E., 2017). В случае потенцирования ПОЛ образуется широкий спектр продуктов окисления, из которых основными являются первичные продукты ПОЛ, содержащие двойные сопряженные связи (Ayala A., Munoz M.F., Arguelles S., 2014; Shibata T., Shimizu K., Hirano K., 2017). Как правило, первичные продукты в физиологических условиях участвуют в проницаемости мембран и пролиферации клеток (Владимиров Ю.А., 2000).

#### ГПл ( $p < 0,001$ )



#### TBARS ( $p < 0,001$ )



**Рисунок 4.1** – Процентное соотношение показателей перекисного окисления липидов среди обследуемых лиц г. Ханты-Мансийска

Далее при присоединении кислорода, образуются вторичные продукты – триеновые конъюгаты и кетодиены. Конечными продуктами ПОЛ являются продукты, вступающие в реакцию с тиобарбитуровой кислотой (TBARS).

Одними из основных продуктов ПОЛ, что позволяет судить об интенсивности этих процессов является ТБК-реагирующие продукты (Петровци Ю.И., 2015) (таблица 4.1, рисунок 4.1).

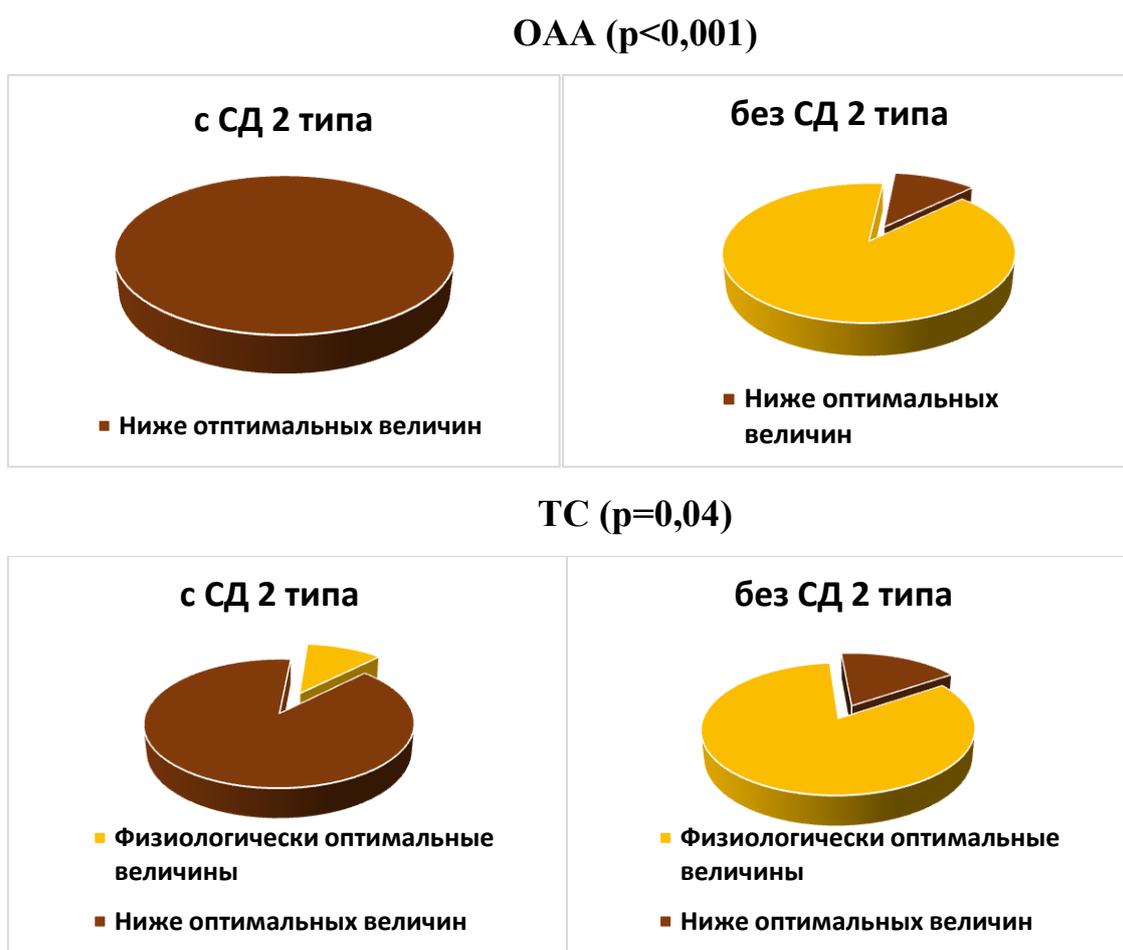
К важным параметрам, регулирующим буферную ёмкость системы АОС, состоящей из большого количества звеньев не ферментативных (витамин Е, витамин С, витамина D, бета-каротин, аскорбат, глутатион и никотинамид) и ферментативных (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксиредоксин и глутатионпероксидаза) соединений, относится общая антиоксидантная активность (ОАА).

Снижение ОАА в группе лиц с СД 2 типа, вызванное гипергликемией, связано с ингибированием экспрессии супероксиддисмутазы (Lu Q. et al., 2013; Chilelli N. C., Burlina S., Lapolla A., 2013). Так, выявленная нами ОАА в основной группе оказалась в 2 раза ниже подобного показателя группы контроля ( $p < 0,001$ ). Средние значения ОАА в группе без СД у большинства обследуемых находились в диапазоне референтных величин, в то время как у представителей основной группы выявленное содержание ОАА оказалось ниже оптимальных величин (таблица 4.1, 4.2, рисунок 4.2).

Тиоловый статус занимает ключевое место в системе АОС. Глутатион – один из ключевых эндогенных антиоксидантов, продуцируемых клетками, непосредственно участвующими в нейтрализации свободных радикалов и АФК, а также в поддержании экзогенных антиоксидантов, таких как витамины С и Е, в их восстановленных формах, и в сохранении нормального состояния и функций биологических мембран (Толпыгина О.А., 2012).

Глутатионпероксидаза – важный фермент антиоксидантной защиты, активный в восстановлении окислительного повреждения липидов, впервые был открыт Миллсом в 1957 году как селенсодержащий фермент. Известно,

что Se является одним из важнейших микроэлементов АОС, являющийся синергистом витамина E (Корчина Т.Я., Корчин В.И., 2014; Корчина Т.Я., Корчин В.И., Лубяко Е.А., 2015; Коденцова В.М. и др., 2017; Wang N., et al., 2017). В этой связи вполне объясним дефицит Se на фоне дефицита жирорастворимого витамина E среди лиц, проживающих в условиях северных широт (таблица 3.5, 4.1).



**Рисунок 4.2** – Процентное соотношение показателей активности антиоксидантной защиты организма среди обследуемых лиц г. Ханты-Мансийска

В работе О.Г. Андросовой (Андросова О.Г., 2014) показано, что воздействие агрессивных факторов (низкая температура окружающей среды, резкие колебания атмосферного давления, жесткий ветровой режим,

антропогенное загрязнение и пр.), вызывает сдвиги в системе глутатиона, как одной из важнейших составляющих АОС. Это полностью соответствует полученным нами в ходе исследования результатам: средние показатели тиолового статуса оказались ниже физиологически оптимальных величин в обеих исследуемых группах взрослых некоренных жителей г. Ханты-Мансийска, но достоверно ниже в группе больных СД 2 типа по сравнению с контрольной группой ( $p=0,04$ ) (таблица 4.1, рисунок 4.2).

Исключительно важную роль играют витамины-антиоксиданты Е, С и D в качестве активных компонентов не ферментативного звена АОС (Бойко Е.Р. и др., 2008; Рахманов Р.С., Блинова Т.В., Тарасов А.В., 2014; Ших Е.В., Махова А.А., 2015; Власова О.С. и др., 2017; Горбачев А. Л. 2019; Murakami M. et al., 2003; Traber M.G., 2014). Доказано, что витамин Е тормозит окисление ЛПНП, тем самым препятствуя образованию их перекисей, а витамин С способен регенерировать другие антиоксиданты, в частности витамин Е (Корчина Т.Я, Корчин В.И., 2014; Traber, M.G., 2014; Schmölz L. et al., 2014).

Благодаря активной гидроксильной группе бензольного ядра, токоферол реализует свои антиоксидантные свойства (Тюренков И. Н. и др., 2013). При упоминании витамина Е рассматривается семейство из 8 изоформ, разделенных на две категории: четыре насыщенных аналога ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$ ), называемые токоферолами, и четыре ненасыщенных аналога, обозначенные как токотриенолы, которые различаются по типу метилирования. Эти молекулы представляют собой гидрофобные жирорастворимые соединения, обнаруженные в различных источниках пищи, таких как кукурузное масло, арахис и другие орехи, семена, растительные масла, фрукты и овощи. Большое число исследований, представленных в литературе, было выполнено с использованием  $\alpha$ -токоферола, который считается наиболее активным изомером в этой группе и основным гидрофобным антиоксидантом в клеточных мембранах и циркулирующих липопротеинах (Шадрина В.Д. и

др., 2018; Traber G. M., 2014; Wallert M., et al., 2014; Hanson C., et al., 2015; Raederstorff D. et al., 2015; Wang T., Lin Xu, 2019).

Аскорбиновая кислота может выступать в качестве как донора, так и акцептора ионов водорода благодаря наличию в ее молекуле двух фенольных групп. Поэтому антиоксидантные свойства витамина С превосходят другие антиоксиданты плазмы крови (Нифонтова О.Л., Конькова К.С., 2012). Витамин С в качестве восстанавливающего агента и антиоксиданта способен инактивировать АФК, а также ингибировать в мембранах ЛПНП  $\alpha$ -токофероксильные радикалы посредством регенерации  $\alpha$ -токоферола (Корчина Т.Я., Корчин В.И., 2014; Chakraborty A. et al., 2014).

Достоверно более низкая концентрация в крови витамина Е ( $p=0,03$ ) и витамина С на 27% ( $p=0,001$ ) по сравнению с аналогичными показателями в группе без СД 2 типа при практически одинаковом поступлении этих витаминов с пищей у представителей обеих группы, вероятно связана с интенсивным расходом их в условиях окислительного стресса при СД 2 типа (таблица 4.1, 3.1).

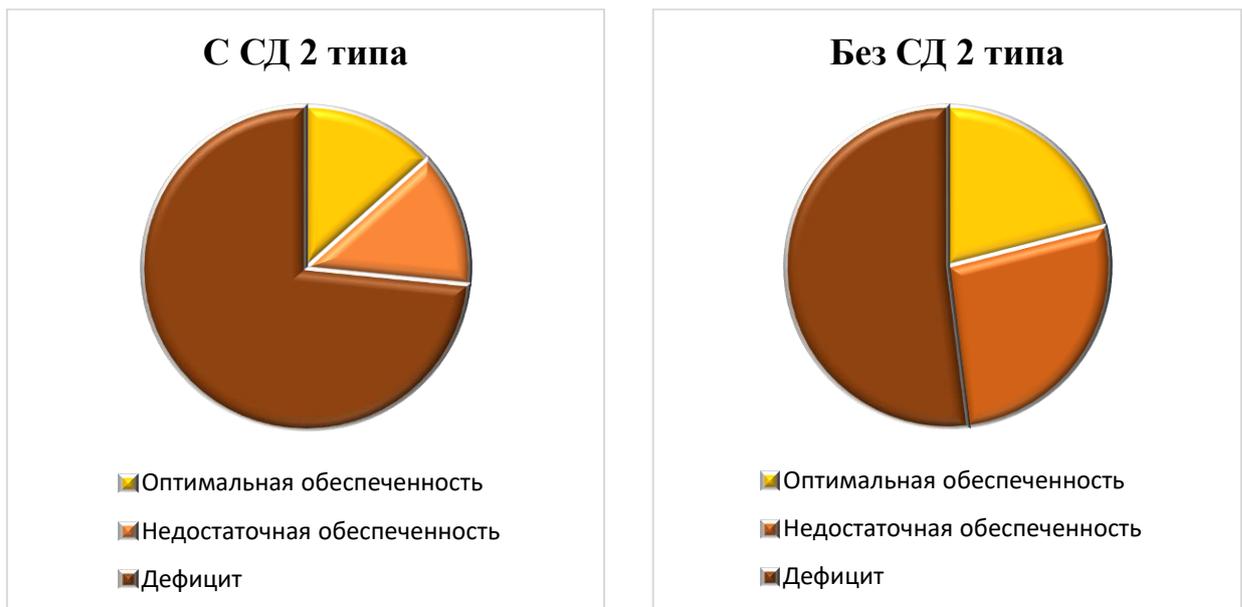
Известно, что **витамин D** регулирует обмен углеводов и липидов (Dalgard C. et al., 2013). Его дефицит связан с ИР, отрицательным воздействием на секрецию инсулина, а также с глюкозотолерантностью и избыточным накоплением жировой ткани (Fogouhi N.G. et al., 2015). Существует обратная зависимость между концентрацией 25(OH)D в крови и распространенностью СД 2 типа, концентрацией глюкозы в крови и ИР (Boucher V.J., 2011). Доказано, что Са необходим для оптимальной секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, следовательно, недостаток витамина D может нарушить нормальную секрецию инсулина из-за изменения потока Са в  $\beta$ -клетках (Palomer X. et al., 2008; Leung P.S., 2016).

В нашем исследовании в обеих группах обследованных лиц средние значения концентрации витамина D оказались значимо меньше нижней границы физиологически оптимальных величин (рисунок 4.3).

Для пациентов, страдающих СД 2 типа, характерна очень высокая частота встречаемости дефицита витамином D различной степени выраженности (Wang X.F., Yu J.J., Wang X.J.,2018).



**Рисунок 4.3** – Концентрация 25 (ОН) D в крови у взрослых некоренных жителей г. Ханты-Мансийска



**Рисунок 4.4** – Распределение обследованных лиц г. Ханты-Мансийска по степени обеспеченности витамином D (%)

На рисунке 4.4. показано распределение обследованных лиц северного региона по степени обеспеченности витамином D.

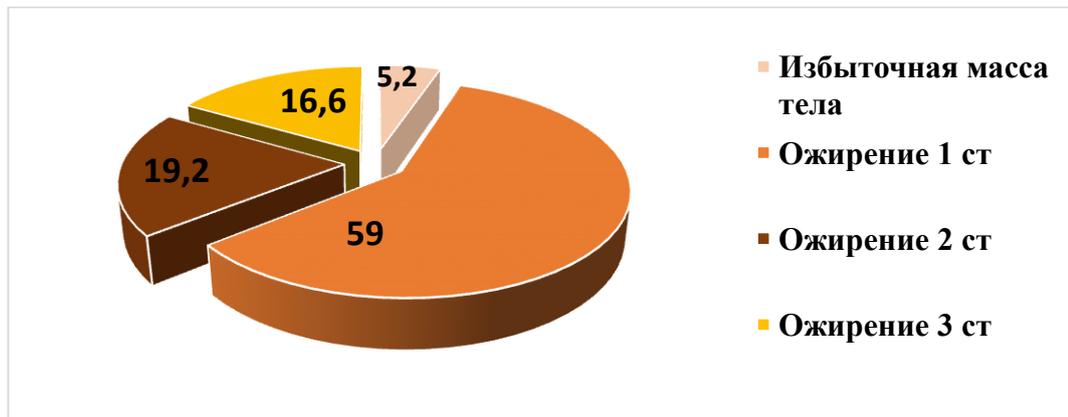
Это согласуется с данными нашего исследования: у 74,4% лиц основной группы выявлен дефицит витамина D, в то время как адекватно обеспеченными оказались лишь 12,8% обследуемых основной группы. Представители группы контроля оказались несколько лучше обеспечены витамином D, тем не менее, дефицит витамина характеризовал более 50% обследованных лиц данной группы (рисунок 4.4).

Основная причина широкой распространенности недостаточной обеспеченности населения витамином D – дефицит времени пребывания на солнце в сочетании с нехваткой пищевого поступления данного витамина в организм (Holick M.F., 2017). Главный источник витамина D у людей – выработка его в коже путем синтеза 7-дегидрохолестерина под действием ультрафиолета (80%), остальные 20% покрываются за счет поступления данного витамина с пищей и биологически активными добавками. Немногие продукты содержат достаточное количество витамина D (жирные сорта рыбы, рыбий жир, яйца, молочные продукты).

Степень воздействия ультрафиолета на человека зависит от времени суток, сезона, географической широты, степени закрытости одежды, использования солнцезащитного крема, пигментации кожи и возраста. Любой человек, проживающий в широтах выше 40 °, не получает достаточного количества ультрафиолетового (УФ) излучения типа В (Гудков А.Б. и др., 2017; Fiscoletti M. Stewart P., Munns C.F., 2017). Как известно, большая часть территории РФ расположена в зоне низкой инсоляции (севернее 40° с. ш.), а достаточная интенсивность УФ излучения типа В, необходимая для синтеза витамина D, наблюдается в интервале между 11 и 14 часам дня. Кроме того, УФ излучение, необходимое для синтеза витамина D, достигает поверхности Земли не во всех регионах страны, а в большинстве северных регионов количество солнечных дней сокращено до 40–70 дней в

году (Костюченко Л.А., Харитонова Н.С., Вдовин В.М., 2018; Edwards M.H. et al., 2014). Для жителей северных регионов в связи с проживанием в зоне ультрафиолетового дефицита, недостаточная обеспеченность витамином D является особенно актуальной проблемой (Корчина Т.Я., Корчин В.И., 2014; Малявская С.И. и др., 2017; Гудков А.Б. и др., 2017; Корчина Т.Я. и др., 2019; Fiscoletti M., Stewart P., Munns C.F., 2017; Holick M.F., 2017). Это наглядно показано и в нашем проведенном исследовании, в результате которого существенный дефицит витамина D выявлен не только в группе больных СД 2 типа, но и в контрольной группе у большей части обследованных лиц (рисунок 4.4).

Дефицит витамина D тесно связан с ожирением, о чем свидетельствует обратно пропорциональная зависимость индекса массы тела (ИМТ) и уровня 25(ОН)D в крови (Каронова Т.Л. и др., 2016). Жировая ткань является основным местом хранения витамина D и важным источником адипокинов и цитокинов, участвующих в формировании системного воспаления. Известно, что ожирение, особенно висцеральное, является одним из основных факторов риска СД 2 типа. Было также высказано предположение, что связующим звеном между диабетом и ожирением является дефицит витамина D, ассоциированный с ожирением (Goldner W.S. et al., 2008; Kull M., Kallikorm R., Lember M., 2009). Причину дефицита витамина D в организме больных ожирением связывают с недоступностью для центрального кровотока в результате депонирования последнего в подкожно-жировой клетчатке (Пигарова Е.А. и др., 2016). У 90 % пациентов, страдающих СД 2-го типа, выявлено ожирение различной степени выраженности (Дедов И.И., 2016). Это подтверждается и нашим исследованием: средние показатели индекса массы тела (ИМТ) у больных с СД 2 типа оказались в 1,4 раза ( $Me = 33,5$ ) выше физиологически оптимальных величин (таблица 4.3). Следует отметить также отсутствие в данной группе пациентов с нормальной массой тела (таблица 4.4, рисунок 4.5).



**Рисунок 4.5** – Распределение больных СД 2 типа, проживающих в г. Ханты-Мансийске по показателю индекса массы тела (%)

Важно отметить, что мы не выявили среди пациентов с СД 2 типа лиц с оптимальной массой тела (рисунок 4.5).

Кроме того, обнаружена положительная корреляция между концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови и адипонектином (гормоном жировой ткани), регулирующим метаболизм глюкозы и окисление жиров.

Данный факт, по мнению авторов, доказывает роль адипонектина, как связующего звена между уровнем 25(OH)D и ИР у пациентов с СД 2 типа (Al-Daghri N.M. et al., 2013). Высокая концентрация 25(OH)D в сыворотке крови снижает риск развития СД в 2 раза, а риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний на 33% (Бекетова Н.А. и др., 2019).

Помимо всего вышесказанного, недостаточная обеспеченность витамином D взаимосвязана с дефицитом поступления с пищей Ca (Корчина Т.Я., Корчин В.И., 2014; Siddiqui K., Bawazeer N., Joy S.S., 2014; Rubio-Lopez N., Llopis-Gonzalez A., Morales-Suarez-Varela M., 2017) и постоянным употреблением ультрапресной воды (Корчин В.И., Миняйло Л.А., Корчина Т.Я., 2018; Корчина Т.Я., и др. 2019; Коршунова Н.В., Гнитюк О.В., Гнитюк А.А., 2019; Catling L. et al., 2005) с учетом двунаправленности действий витамина D и Ca. Так, витамин D участвует в регуляции уровня Ca, а уровни Ca определяют интенсивность проявления эффектов витамина D (Громова О.А., Торшин И.Ю., 2017).

Таким образом, климатогеографические факторы и поступление с пищей, наряду с другими причинами влияют на обеспеченность организма витамином D.

Итак, снижение АФК и свободных радикалов в клетке представляет собой сложный многоступенчатый процесс. Нарушение функционирования любого звена этой слаженной многоступенчатой системы, контролирующей каскад свободно-радикальных реакций, неизбежно отразится на эффективности процессов детоксикации АФК и свободных радикалов в клетке и способно привести к возникновению окислительного стресса и связанных с ним необратимых повреждений.

#### **4.3 Корректирующее влияние дигидрохверцетина на состояние окислительного метаболизма и углеводного и липидного профиля у пациентов с СД 2 типа, проживающих в г. Ханты-Мансийске**

Сохранение здоровья населения является приоритетным направлением стратегии развития здравоохранения Российской Федерации.

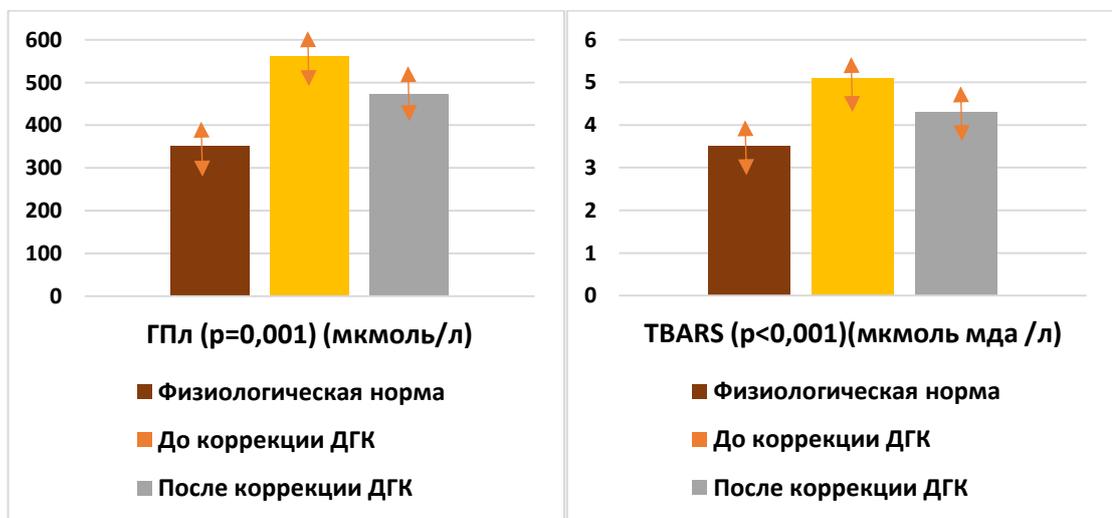
В последние десятилетия накоплена значительная база данных о положительном влиянии природных антиоксидантов (биофлавоноидов) на течение множества различных заболеваний, одним из которых является СД 2 типа (Накусов Т.Т., 2010; Доровских В.А., Целуйко С.С., Симонова Н.В., 2012; Бизюк Л.А., Королевич Л.А. 2013; Андросова О.Г. 2014; Chobot V. et al., 2016; Xie X. et al., 2017; Wang S., Zhu F., 2017; Fernandes I. et al., 2017; Zhang Y., 2018; Patil K.K. et al., 2019; Пыасов I. et al., 2020). Антиоксиданты способны противодействовать при относительно низких концентрациях повреждению клеток, вызванному АФК, защищая физиологические мишени: липиды, ДНК и белки (Корчина Т.Я, Корчин В.И., 2019; Kattoor A.J. et al., 2017; Sies H., Berndt C., Jones D.P., 2017).

Полученные результаты нашего исследования явились основой для проведения завершающего его этапа – метаболической коррекции с целью

снижения ПОЛ и повышения АОС у лиц, страдающих СД 2 типа. По результатам проведенной коррекции (48 пациентов с СД 2 типа в течение 12 недель получали дигидрокверцетин в дозе 60 мг ежедневно), выявлены существенные изменения биохимических показателей окислительного метаболизма (таблица 4.5).

До коррекции ДГК содержание гидроперекисей липидов (ГПл) в крови у обследованных лиц с СД 2 типа существенно превышала физиологическую норму, что в среднем составило  $562,4 \pm 22,1$  мкмоль/л и оказалось в 1,2 раза больше аналогичного показателя контрольной группы ( $p=0,002$ ).

Спустя 12 недель после назначения обследуемой группе дигидрокверцетина (ДГК) показатели ГПл улучшились на 15,8% и оказались достоверно меньше таковых показателей до коррекции ( $p=0,001$ ) (таблица 4.5, рисунок 4.6).



**Рисунок 4.6** – Показатели ПОЛ до и после коррекции дигидрокверцетином у обследованных лиц г. Ханты-Мансийска, страдающих сахарным диабетом 2 типа

**Таблица 4.5 – Влияние антиоксиданта дигидрокверцетина на состояние окислительного метаболизма у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, проживающих в г. Ханты-Мансийске**

Показатель	Физиологичес ки оптимальные величины	Обследованные лица, проживающие в г. Ханты-Мансийске (n= 132)				P
		Пациенты без СД 2 типа (n=54)	Пациенты с СД 2 типа (n= 48)			
			до коррекции ДГК	после коррекции ДГК		
ГПл, мкмоль/л	225-450	468,6±21,2	562,4±22,1	473,6±15,6		*p=0,002, **p=0,001
ТВARS, мкмоль мда /л	2,2-4,8	2,5±2,18	5,1±2,14	4,3±2,15		*p<0,001, **p<0,001
ОАА, у.е.	0,5-2,0	0,88±0,06	0,43±0,03	0,76±0,04		*p<0,001, **p<0,001
ТС, мкмоль SH групп /л	430-660	428,5±19,4	378,2±9,9	405,9±9,73		*p=0,02, **p=0,04
КОС, у.е.	1,6-2,3	3,1±0,34	17,9±2,4	6,5±1,7		*p<0,001, **p<0,001
Вит. Е, мкг/мл	5-18,0	4,8±0,21	4,3±0,26	4,6±0,19		*p=0,137, **p=0,353
Вит. С, мг/мл	4-15,0	5,9±0,46	4,1±0,32	4,5±0,27		*p<0,001, **p=0,341

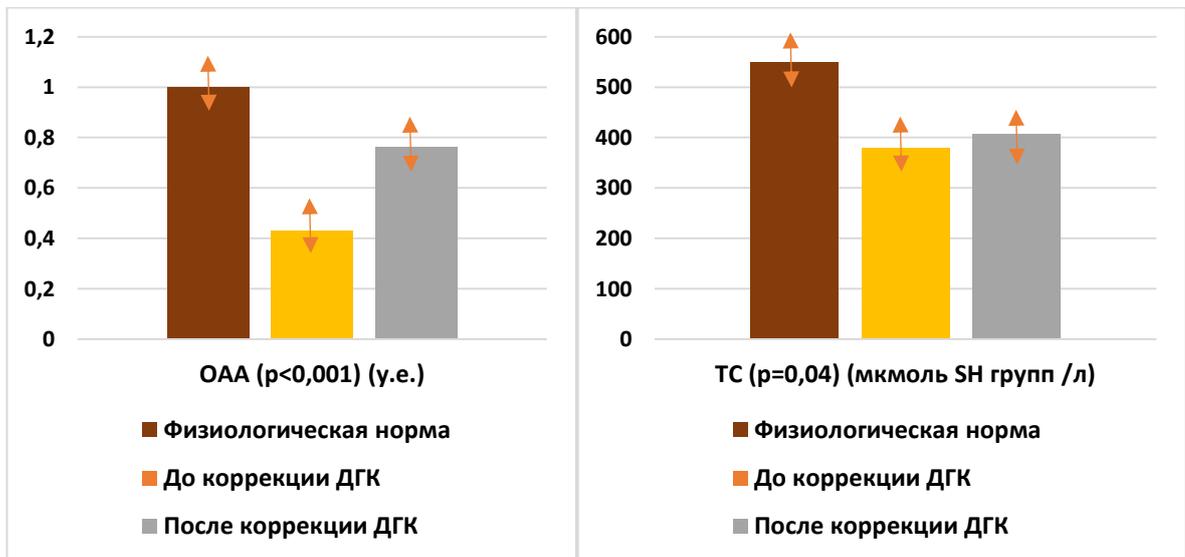
*Примечание: \*p - достоверность различий между контрольной группой и основной группой до коррекции ДГК;*

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

Обращает на себя внимание также снижение уровня TBARS в 1,2 раза в результате коррекции ДГК у обследованных лиц основной группы ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.5, рисунок 4.6).

Наряду со статистически значимым снижением показателей ПОЛ мы отмечали достоверное увеличение значений АОЗ: ОАА ( $p < 0,001$ ) и ТС ( $p = 0,04$ ). Важно отметить, что даже после 12-недельной коррекции мощным антиоксидантом растительного происхождения дигидрокверцетином не был достигнут физиологически оптимальный уровень концентрации в сыворотке крови продуктов ПОЛ и АОЗ (таблица 4.5, рисунок 4.7).

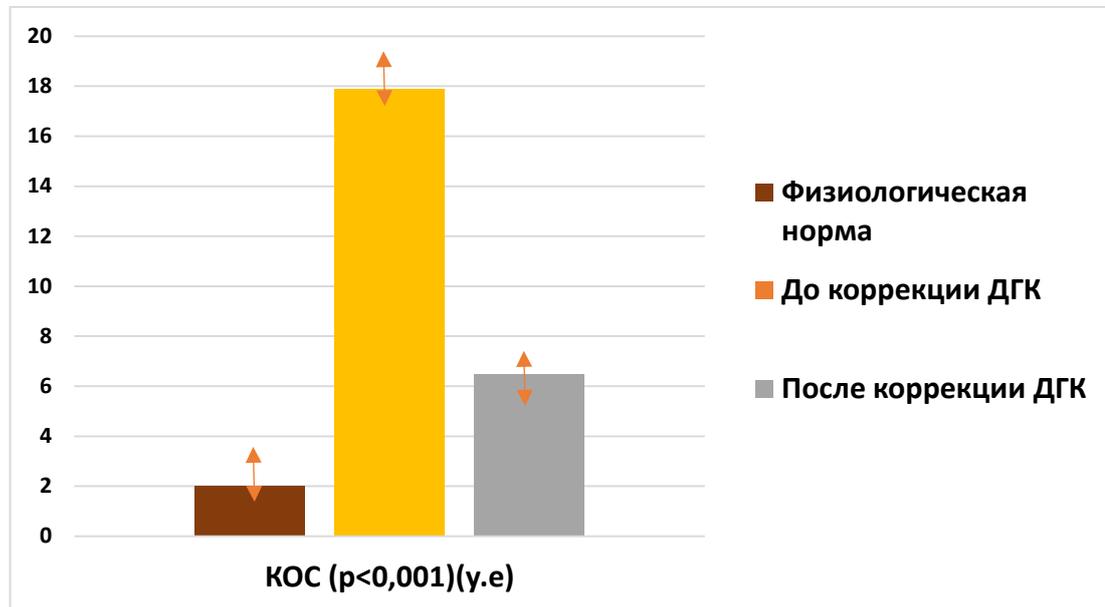
Оценивая степень выраженности прооксидантных процессов при патологии использовали интегративный показатель – коэффициент окислительного стресса (КОС), представляющий собой отношение концентрации продуктов ПОЛ к факторам антиоксидантной защиты (Колесникова Л.И. и др. 2017; Kolesnikova L.I. et al, 2014).



**Рисунок 4.7** – Показатели АОЗ до и после коррекции дигидрокверцетином у обследованных лиц г. Ханты-Мансийска, страдающих сахарным диабетом 2 типа

Учитывая снижение ГПл и TBARS и увеличение ОАА и ТС, КОС после продолжительного приема ДГК уменьшился в 2,8 раза, что свидетельствует

об антиоксидантном действии ДГК, однако уровня физиологически оптимальных значений все же не достиг (таблица 4.5, рисунок 4.8).



**Рисунок 4.8** – Показатель КОС до и после коррекции дигидрохверцетином у обследованных лиц г. Ханты-Мансийска, страдающих сахарным диабетом 2 типа

В результате коррекции ДГК мы отметили незначительное увеличение показателей концентрации в сыворотке крови витаминов-антиоксидантов Е и С без достоверных различий.

При проведенном исследовании у пациентов наряду с улучшением показателей АОС обнаружена положительная тенденция к нормализации углеводного и липидного обмена (таблица 4.6).

Известно, что глюкоза и липиды являются основными компонентами энергетического обмена, и любые изменения в метаболизме углеводов влекут за собой изменения липидного обмена.

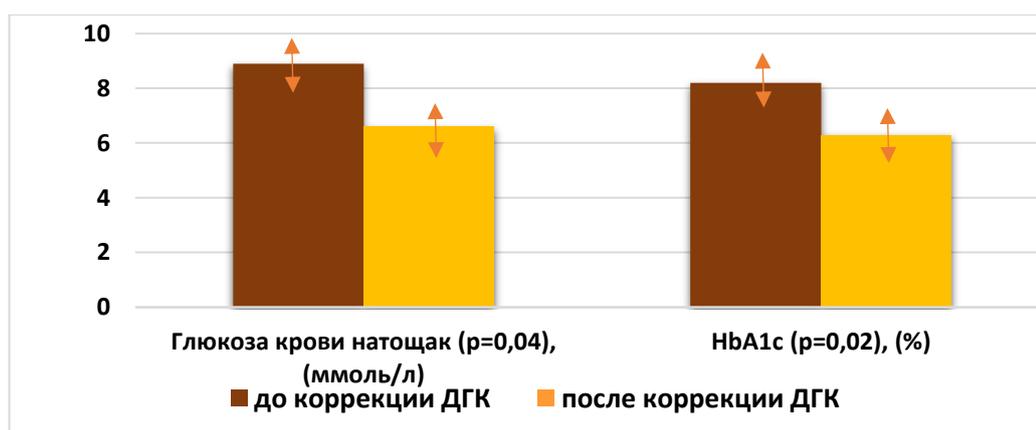
Так, содержание глюкозы в крови у пациентов с СД 2 типа до начала применения ДГК значительно превышало допустимые физиологические значения. Средние показатели глюкозы крови до коррекции составили  $8,9 \pm 1,01$  ммоль/л (таблица 4.6). Через 12 недель после коррекции ДГК

показатели глюкозы крови натощак у лиц основной группы уменьшились на 31%, что достоверно отличало их от показателей до начала применения ДГК ( $p=0,04$ ).

Концентрация гликозилированного гемоглобина до начала коррекции ДГК составляла  $8,2\pm 0,75$  ммоль/л (таблица 4.6). Спустя 3 месяца от начала коррекции уровень HbA1c достоверно снизился до  $6,03\pm 0,53$  ммоль/л ( $p=0,02$ ).

Важно отметить, что в результате 3-месячной коррекции флавоноидом дигидрокверцетином достигнуто статистически значимое уменьшение показателей как глюкозы, так и гликозилированного гемоглобина, однако все же не удалось достигнуть величин, соответствующих физиологически оптимальным значениям (таблица 4.6, рисунок 4.9).

Нарушение ферментативной регуляции катаболизма ОХС связано с накоплением липопероксидов, образующихся при окислительном стрессе и ингибирующих ключевой фермент катаболизма холестерина в печени — микросомальную  $7\alpha$ -гидроксилазу, тем самым приводя к поддержанию стабильно высокого уровня в крови ОХС (Недосугова Л.В. и др., 2006).



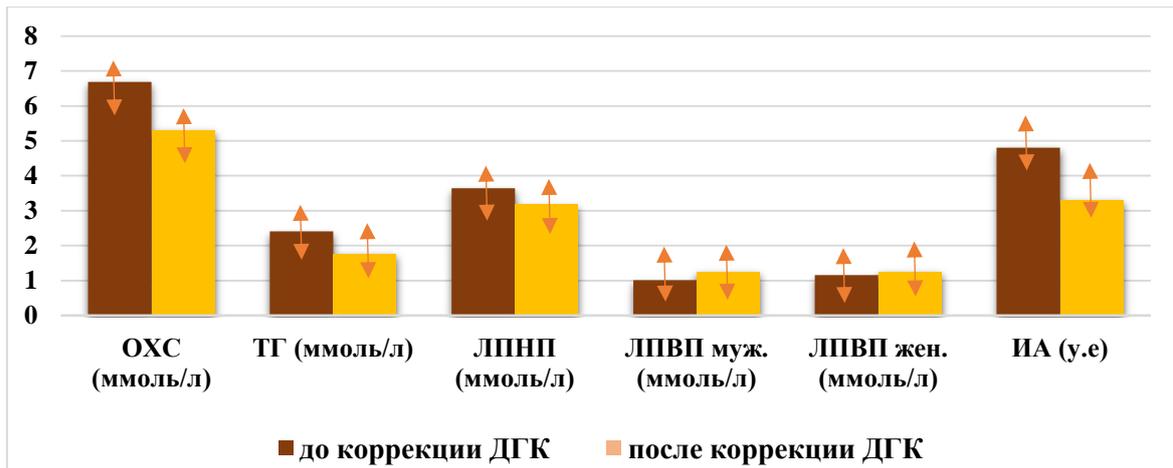
**Рисунок 4.9** – Показатели углеводного обмена до и после коррекции дигидрокверцетином у обследованных лиц г. Ханты-Мансийска, страдающих сахарным диабетом 2 типа

**Таблица 4.6** - Влияние антиоксиданта дигидрокверцетина на состояние углеводного и липидного профиля у обследованных лиц г. Ханты-Мансийска, страдающих сахарным диабетом 2 типа

Показатель	Физиологически оптимальные значения	Обследованные лица, проживающие в г. Ханты-Мансийске (n= 132)		P
		Пациенты без СД 2 типа (n=54)	Пациенты с СД 2 типа (n= 48) до коррекции ДГК после коррекции ДГК	
Глюкоза (ммоль/л)	3,5-6,1	4,4±0,16	8,9±1,01 6,2 ±0,9	*p<0,001, **p=0,04
HbA1C (%)	4,8-5,9	5,1±0,03	8,2±0,75 6,03±0,53	*p<0,001, **p=0,02
ОХС (ммоль/л)	3,1-5,2	4,7±0,1	6,68±0,7 5,09±0,25	*p=0,006, **p=0,03
ТГ (ммоль/л)	0,6-1,7	1,1±0,2	2,4±0,25 1,6±0,2	* p<0,001, *p=0,014
ЛПНП (ммоль/л)	2,0-3,0	2,3±0,2	3,64±0,21 3,07±0,1	* p<0,001, **p=0,016
ЛПВП (ммоль/л), м	M >0,9	1,3±0,03	0,81±0,06 1,19±0,09	*p<0,001, **p<0,001
ЛПВП (ммоль/л), ж	Ж >1,1	1,4±0,07	1,01±0,04 1,25±0,02	*p<0,001, **p<0,001
IIA (y.e.)	<3	2,28±0,06	4,8±0,5 3,1±0,5	* p<0,001, **p=0,018

*Примечание: \*p - достоверность различий между контрольной группой и основной группой до коррекции ДГК;  
\*\*p - достоверность различий между основной группой до коррекции ДГК и основной группой после коррекции ДГК*

В этой связи после коррекции ДГК концентрация ОХС стала статистически значимо ниже ( $p=0,03$ ) данного показателя до коррекции. Аналогичная картина наблюдалась в отношении ТГ ( $p=0,014$ ), ЛПНП ( $p=0,016$ ) и повышения концентрации ЛПВП, как среди женщин, так и среди мужчин ( $p<0,001$ ) в сочетании со снижением ИА ( $p=0,018$ ) (таблица 4.6, рисунок 4.10).



**Рисунок 4.10** – Показатели липидного профиля до и после коррекции дигидрокверцетином у обследованных лиц г. Ханты-Мансийска, страдающих сахарным диабетом 2 типа

Помимо положительных сдвигов биохимических показателей на фоне приема ДКГ, обследуемые лица по результатам анкетирования отметили улучшение качества жизни. Так, у пациентов с СД, принимающих ДГК в течение 12 недель, наблюдалось снижение побочных клинических проявлений СД 2 типа (жажда, сухость кожи и слизистых оболочек, снижение частоты ночных подъемов) на фоне исходной сахароснижающей терапии. Кроме того, обследуемые лица отметили улучшение общего самочувствия и сна, уменьшение болей в нижних конечностях, снижение частоты и интенсивности головной боли.

Таким образом, прием дигидрокверцетина в течение 12 недель больными СД 2 типа оказал корригирующее влияние на состояние АОЗ организма, а именно: увеличение общей антиоксидантной активности и

тиолового статуса. Кроме того, отмечено снижение концентрации продуктов ПОЛ (гидроперекисей липидов и продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой) и уменьшение КОС. Важно подчеркнуть, что антиоксидант дигидрокверцетин не только оптимизировал показатели окислительного метаболизма, но также способствовал улучшению показателей углеводного и липидного обмена у пациентов с СД 2 типа, проживающих в г. Ханты-Мансийске.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенная работа посвящена клиническому обоснованию использования антиоксиданта растительного происхождения дигидрокверцетина в комплексном лечении больных сахарным диабетом 2 типа, проживающих в условиях Севера.

Северные регионы вносят огромный вклад в развитие топливно-энергетической промышленности, отличаются неблагоприятными климатогеографическими условиями, связанными с суровыми погодными условиями и высоким атмосферным загрязнением (Севостьянова Е.В., 2013; Корчина Т.Я., Корчин В.И., 2014; Козырева Т.В., 2016; Nifontova O.L., Konkova K.S., Nagovitsin A.V., 2017). Воздействие на человеческий организм климатических и техногенных факторов является существенным региональным фактором риска роста заболеваемости, инвалидизации и летальности больных СД, следовательно, разработка мероприятий, направленных на профилактику и лечение СД и его осложнений приобретают приоритетное значение, требующих новых и универсальных подходов к снижению смертности и развития осложнений.

При нынешней глобальной распространенности, превышающей 415 миллионов человек, СД представляет очень высокий риск развития ССЗ. Постоянный рост заболеваемости СД 2 типа, связанный с несбалансированным питанием ожирением и недостаточной физической активностью, привел в последние годы к экспоненциальному росту кардиоваскулярной заболеваемости, связанной с диабетом, во всем мире.

В настоящее время процессам ПОЛ и недостаточности детоксикационных процессов уделено пристальное внимание. Данные изменения являются необходимым звеном адаптивных реакций организма уже с первых дней пребывания человека на Севере (Хаснулин В.И., Хаснулин П.В., 2012; Даренская М.А., 2014; Дохунаева А.М., Лебедева У.М., Платонова Р.И. 2016).

В связи с вышеизложенным в настоящем исследовании проведено изучение влияния дигидрокверцетина на состояние окислительного метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа в условиях Севера (на примере г. Ханты-Мансийска).

При выполнении работы решены следующие задачи:

1. Проанализировано поступление нутриентов с пищей у обследуемых лиц г. Ханты-Мансийска, проведена оценка алиментарного фактора в формировании сахарного диабета 2 типа.

2. Подвергнуты сравнительному анализу показатели углеводного-липидного обмена, про- и антиоксидантной активности и витаминного статуса у больных, страдающих сахарным диабетом 2 типа.

3. Изучен элементный статус у больных сахарным диабетом 2 типа в условиях урбанизированного Севера.

4. Обоснована клиническая эффективность применения биофлавоноида дигидрокверцетина в комплексном лечении больных сахарным диабетом 2 типа, проживающих в северном регионе.

В диссертационном исследовании представлены результаты интегративного обследования состояния обмена углеводов и липидов, состояния про- и антиоксидантной системы, элементного и микронутриентного статуса у взрослых лиц, проживающих в северном регионе.

Безусловно, контроль уровня глюкозы имеет решающее значение для управления риском развития макро – и микрососудистых осложнений у пациентов с диабетом. Глюкоза и липиды являются важными компонентами энергетического обмена, что подтверждается их метаболической взаимосвязью (Балаболкин М.И., 2000). Итак, пациенты с СД характеризуются типичной дислипидемией, которая тесно связана с ССЗ в данной группе пациентов. При этом гипертриглицеридемия и низкий уровень ЛПВП могут также вызывать нарушения метаболизма глюкозы и, таким

образом, могут быть следствием и источником гипергликемии (Стародубова А.В., и др., 2019; Parhofer K.G., 2015; Qingtao H., et al., 2019).

На сегодня научно доказана взаимосвязь питания и развития основных хронических неинфекционных заболеваний, которые являются ведущей причиной преждевременной смертности в мире и в России (Голубева А.А. и др., 2013; Корчина Т.Я., 2013; Мамчиц Л.П., 2014; Энгельгард Г.Н., Шарафетдинов Х.Х., 2014; Коденцова В.М. и др., 2017; Кочеткова А.А. и др., 2018; Раджабкадиев Р.М. и др., 2019).

Рацион питания современного человека крайне не сбалансирован и представлен излишним содержанием жиров, в основном жиров животного происхождения, холестерина, простых углеводов на фоне дефицита растительных и животных белков, клетчатки, микронутриентов (витаминов и микроэлементов). Такой рацион питания предопределяет появление избыточного веса и развитие ожирения, являющихся предикторами развития хронических неинфекционных заболеваний (Лапик И.В., Шарафетдинов Х.Х., 2014; Кочеткова А.А. и др., 2018). Это подтверждено и нашими исследованиями: установлен дефицит потребления Ca, Mg, Cr и Zn. Заслуживают внимания полученные данные о существенной недостаточности поступления в организм ряда микронутриентов: Se, витамина С и витамина D среди обследуемых лиц. Однако в группе больных СД такие показатели оказались статистически более низкими, в отличие от группы без СД (глава 3, таблица 3.1, 3.2).

Так, проведенное исследование нутриентного статуса всех обследуемых лиц, указывает на явную несбалансированность питания по макронутриентному составу (избыток энергетических субстратов и животных жиров) на фоне дефицита поступления с пищей микронутриентов: витаминов С, Е, но особенно D и биоэлементов Ca, Mg, Cr, Zn, но более всего Se. Для нормального функционирования организма крайне необходимо поддержание стабильного состава химических элементов. Однако современные привычки или предпочтения в питании, наличие самих

продуктов питания и возможность их приобретения, а также технологии обработки, консервирования и приготовления пищи не всегда обеспечивают достаточное сбалансированное естественное ежедневное поступление необходимых нутриентов в организм человека (Агаджанян Н.А., Скальный А.В., Детков В.Ю., 2013; Мамчиц Л.П., 2014; Скальный А.В., 2018).

Доказано, что микроэлементы (Ca, Mg, Cr, Zn и Se) играют ведущую роль в регуляции обменных процессов, включая метаболизм углеводов и жиров (Корчина Т.Я., Корчин В.И., 2014; Скальный А.В., 2018; Horton F. et al., 2014; Skalny A.V., 2014; Martinez V. E., 2016; Gammoh N.Z., 2017). Дефицит данных микроэлементов в волосах обследуемых лиц характеризовал элементный профиль обследованных лиц с СД 2 типа (таблица 3.5 и 3.6). Также были установлены сильные и умеренные отрицательные корреляции между обеспеченностью организма больных СД 2 типа данными биоэлементами и показателями, характеризующими углеводный и липидный профиль (таблица 3.7).

Многочисленными исследованиями доказано, что витамины E и C, микроэлементы Se и Zn являются мощными природными антиоксидантами, а при их недостаточности в организме человека активируются процессы ПОЛ (Корчина Т.Я., Корчин В.И., 2014; Коденцова В.М. и др., 2017; Подачина С.В. 2017; Pazdro R., Burgess J.R., 2010).

Окислительный стресс и хроническое воспаление связаны с развитием метаболических заболеваний, включая СД 2 типа. Сниженный уровень активности антиоксидантных ферментов в крови больных является одним из факторов, запускающим окислительный стресс при СД (Ланкин В.З., Тихазе А.К., 2016; Domanico D., Fragiotta S., Cutini A., 2015). Данное высказывание полностью подтверждает результаты нашего исследования: установлено более низкие показатели активности АОС: ОАА ( $p < 0,001$ ) и ТС ( $p = 0,04$ ) на фоне высокого содержания продуктов ПОЛ (ГПл и TBARS ( $p < 0,001$ ) в группе больных СД 2 типа по сравнению с группой контроля (глава 4, таблица 4.1).

Активные формы кислорода являются одними из наиболее распространенных окислителей в клетках. Исследованиями установлено, что ПОЛ является ключевым медиатором многих патологических состояний, включая воспаление, нейродегенеративные, онкологические, кардиоваскулярные и другие заболевания, в том числе и СД. Перекисное окисление липидов модифицирует важную структуру белка мембраны, нарушает его функцию, и при отсутствии контроля, предрасполагает к дисфункции клеток и повсеместному повреждению тканей (Ишонина О.Г., Олемпиева Е.В., 2014; Оскола Е.В., и др., 2014; Firsov A.M. et al., 2019).

С целью изучения влияния дигидрокверцетина на метаболические процессы у больных сахарным диабетом 2 типа в условиях Севера, была выделена группа больных СД 2 типа (n=48), получающая на фоне стандартной сахароснижающей терапии антиоксидант растительного происхождения дигидрокверцетин в течение 12 недель. В результате проведенного исследования установлено достоверное снижение содержания продуктов ПОЛ (снижение ГПл ( $p=0,001$ ) и TBARS ( $p<0,001$ ) в 1,2 раза, КОС в 2,8 раза ( $p<0,001$ ) и увеличение показателей АОС (содержание ОАА возросло практически в 2 раза ( $p<0,001$ ), ТС ( $p=0,04$ ) в группе больных, получающих дигидрокверцетин (глава 4, таблица 4.5).

Кроме того, нами выявлена положительная динамика показателей углеводного и липидного профиля при использовании биофлавоноида дигидрокверцетина в комплексном лечении больных СД 2 типа (таблица 4.6).

Влияние совокупной терапии СД 2 типа с использованием антиоксиданта дигидрокверцетина оценивается по динамике показателей про- и антиоксидантной активности, и углеводного и липидного обмена. В тоже время под «компенсацией сахарного диабета» подразумевается не только улучшение клинического состояния пациентов с оптимизацией и стабилизацией метаболических изменений, но и улучшение качества жизни таких пациентов. Поэтому, с нашей точки зрения, необходим комплексный динамический подход к анализу состояния обмена углеводов и липидов, про-

и антиоксидантной активности, витаминного и нутриентного статуса, а также общего состояния организма.

Интерес к исследованиям биофлавоноидов растет в связи с их разносторонней пользой для здоровья. Флавоноиды действуют на различные молекулярные мишени и регулируют многообразные сигнальные пути в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, гепатоцитах, адипоцитах и скелетных миофибриллах. Флавоноиды способны оказывать положительное влияние при СД за счет усиления секреции инсулина и уменьшения апоптоза и стимулирования пролиферации  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, нормализации концентрации глюкозы в крови за счет регулирования ее метаболизма в гепатоцитах, снижения ИР, воспаления и окислительного стресса (Целуйко С.С., Красавина Н.П., Корнеева Л.С., 2011; Тараховский Ю.С. и др., 2013; Коденцова В.М. и др., 2017; Mirmiran P., Bahadoran Z., Azizi F., 2014; Diabetes Care, 2015; Chobot V. et al., 2016; Xie X. et al., 2017; Zhang Y. et al., 2018). Флавоноиды представляют собой потенциальную альтернативную стратегию лечения для разработки эффективных препаратов для лечения СД. Новые исследования описывают многообещающую роль флавоноидов в лечении СД, а также коморбидных заболеваний.

Таким образом, на фоне комплексного лечения с использованием дигидрокверцетина компенсация СД 2 типа в неблагоприятных условиях Севера достигается быстрее и более эффективно.

Подводя итоги проведенного исследования, можно утверждать, что снижение содержания свободных радикалов в организме больных СД 2 типа, длительно проживающих в неблагоприятных климатогеографических условиях Севера, подтверждает мнение многих исследователей о том, что рациональная коррекция процессов окислительного стресса при СД важна для сохранения здоровья жителей северных регионов.

## ВЫВОДЫ

1. Установлен выраженный избыток поступления с пищей жиров (141-148 % ФП) на фоне дефицита потребления витаминов С и Е (68-89% ФП); биоэлементов: Са, Сr, Zn (62-84% ФП) и выраженной недостаточности потребления витамина D и Se (33-53% ФП) у представителей обеих обследуемых групп, но более выраженной у больных СД 2 типа. Обеспеченность организма больных СД 2 типа микроэлементами, участвующими в регуляции углеводного обмена и антиоксидантной защиты организма, оказалась достоверно меньше: Cr, Se ( $p < 0,001$ ), Zn ( $p = 0,027$ ) сравнительно с группой контроля.

2. Установлено достоверно большее накопление продуктов ПОЛ и снижение активности ОАА, а также концентрации витаминов-антиоксидантов Е и С в крови у больных СД 2 типа по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,04 - p < 0,001$ ).

3. У пациентов с СД 2 типа, проживающих в северном регионе, обнаружены изменения биохимических показателей крови, свидетельствующие о явных метаболических сдвигах: превышения концентрации ОХС, ЛПНП, ТГ, индекса атерогенности, уровня глюкозы и HbA1C ( $p < 0,001$ ) на фоне более низких показателей содержания ЛПВП сравнительно с таковыми у лиц без СД 2 типа.

4. Установлено наличие корреляционных взаимосвязей между показателями состояния углеводного и липидного обмена и обеспеченностью организма биоэлементами, принимающими участие в их регуляции ( $p = 0,014 - 0,001$ ).

5. Профилактический прием дигидрокверцетина в течение 12 недель обеспечил эффективную коррекцию окислительного метаболизма у больных СД 2 типа, а именно: снижение уровня продуктов ПОЛ в 1,2 раза, на фоне достоверного увеличения показателей системы АОЗ в 1,1 – 1,8 раза и снижения коэффициента окислительного стресса в 2,8 раз ( $p < 0,001$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Помимо макронутриентного статуса у больных СД 2 типа рекомендовано изучение концентрации микронутриентов (витаминов и биоэлементов), обладающих антиоксидантным спектром действия, что будет способствовать повышению эффективности терапии и снижению риска развития осложнений.

2. С целью снижения окислительного стресса и поддержания антиоксидантной системы защиты организма, укрепления здоровья, улучшения качества жизни и увеличения ее продолжительности, а также снижения риска развития макро- и микрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа у жителей северного региона рекомендуется проводить коррекцию метаболического статуса биоантиоксидантами растительного происхождения.

3. Определение концентрации биоэлементов в волосах наряду с клиническими и лабораторными методами исследования, может использоваться в диагностике нарушений углеводно-липидного обмена и окислительного гомеостаза.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ	- артериальная гипертония
АОЗ	- антиоксидантная защита
АОС	- антиоксидантная система
АФК	- активные формы кислорода
ГПл	- гидроперекись липидов
ДГК	- дигидрокверцетин
ИА	- индекс атерогенности
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИМТ	- индекс массы тела
ИР	- инсулинорезистентность
КОС	- коэффициент окислительного стресса
ЛПВП	- липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	- липопротеиды низкой плотности
ОАА	- общая антиоксидантная активность
ОХС	- общий холестерин
ПОЛ	- перекисное окисление липидов
СД	- сахарный диабет
СРО	- свободно-радикальное окисление
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ССС	- сердечно-сосудистая система
ТГ	- триглицериды
ТС	- тиоловый статус
ФП	- физиологическая потребность
ХМАО-Югра	- Ханты-Мансийский автономный округ – Югра
HbA <sub>1c</sub>	- гликозилированный гемоглобин
TBARS	- продукты, реагирующие с 2-тиобарбитуровой кислотой

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агаджанян, Н.А. Элементный портрет человека: заболеваемость, демография и проблема управления здоровьем нации / Н.А. Агаджанян, А.В. Скальный, В.Ю. Детков // Экология человека. – 2013. – № 11. – С. 3-12.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 9-й выпуск (дополненный) / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. М., 2019. - 216 с.
3. Алексеенко, Е.А. Нарушения окислительного метаболизма у больных с сахарным диабетом 2-го типа и заболеваниями органов дыхания / Е.А. Алексеенко, И.М. Быков, И.А. Луконин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 1(162). – С. 7-11.
4. Аметов, А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / А.С. Аметов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1084 с.
5. Андросова, О.Г. Влияние дигидрокверцетина на перекисное окисление липидов в условиях холодового воздействия (экспериментальное исследование): автореф. дисс. ...канд. мед. наук: 14.03.06 /Андросова Ольга Геннадьевна. – Благовещенск, 2014. – 26 с.
6. Антиоксидантная терапия эндотелиальной дисфункции / И.Н. Тюренок, А.В. Воронков, А.А. Слиецанс и [др]. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 14-25.
7. Бабкин, В.А. Экстрактивные вещества древесины лиственницы: химический состав, биологическая активность, перспективы практического использования / В.А. Бабкин // Инноватика и экспертиза: научные труды. – 2017. – № 2(20). –С. 210-224.
8. Балаболкин, М.И. Диабетология / М.И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2000. – 672 с.
9. Балаболкин, М.И. Значение витаминов и микронутриентов в поддержании компенсации углеводного обмена у больных сахарным

диабетом / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремнинская // Клиническая эндокринология. – 2007. – № 1. – С. 3-12.

10. Беленькая, Л.В. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у мужчин больных сахарным диабетом 1-го типа / Л.В. Беленькая, Л.Ф. Шолохов, М.А. Даренская и [др]. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2016. – Том 1, № 3 (109), Часть II. – С. 12-15.

11. Белозерова, И.Н. Комплексное исследование динамики состояния сердечнососудистой системы при использовании препаратов дигидрокверцетина у больных с гипертонией / И.Н. Белозерова, Л.И. Дергачева, М.А. Скедина // Вестник восстановительной медицины. – 2008. – № 6. – С. 32-35.

12. Бизюк, Л.А. Антиоксидант дигидрокверцетин: клинико-фармакологическая эффективность и пути синтеза / Л.А. Бизюк, Л.А. Королевич // Лечебное дело. – 2013. – № 1(29). – С.13-19.

13. Бойко, Е.Р. Адаптация человека к экологическим и социальным условиям Севера / отв. ред. Е.Р. Бойко. – Сыктывкар: УРО РАН, 2012. – 443 с.

14. Боровиков, В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов / В. Боровиков. – СПб.: Питер, 2003. – 688с.

15. Бриттов, А.Н. Роль «капиллара» (дигидрокверцетина) в коррекции гемодинамических и метаболических нарушений у больных с атеросклерозом и артериальной гипертонией / А.Н. Бриттов, Т.В. Апарина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – № 2. – С. 46-53.

16. Буяк, М.А. Развитие окислительного стресса у жителей высоких широт при воздействии факторов Крайнего Севера / М.А. Буяк, А.А. Буганов // Гигиена и санитария. – 2009. – № 1. – С. 15-17.

17. Введение в элементологию / И.В. Радыш, А.В. Скальный, С.В. Нотова и [др.] – Оренбург: Университет; 2016. – 183 с.

18. Взаимодействие супероксидных радикалов с активными дикарбонильными соединениями / К.Б. Шумаев, В.З. Ланкин, Г.Г. Коновалова и [др.] // Биофизика. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 237-242.
19. Витаминно-минеральные комплексы, содержащие селен и цинк / С.Д. Косюра, Е.Н. Ливанцова, Ю.Р. Вараева и [др.] // Лечебное дело. – 2019. – № 1. – С. 58-61.
20. Владимиров, Ю.А. Биологические мембраны и незапрограммированная смерть клетки / Ю.А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – № 6 (9). – С. 2–9.
21. Влияние дикарбониллов на кинетические характеристики глутатионпероксидазы / В.З. Ланкин, К.Б. Шумаев, А.К. Тихазе и [др.] // Доклады Академии наук. – 2017. – Т. 475, № 6. – С. 706-709.
22. Влияние глюкозы на свободнорадикальное окисление липопротеинов низкой плотности *in vitro* и *in vivo* / В.З. Ланкин, Г.Г. Коновалова, А.К. Тихазе и [др.] // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 58, № 3. – С. 339-352.
23. Влияние климатогеографических факторов Арктики на здоровье человека: метаболические и патофизиологические аспекты / С.Н. Нагорнев, И.П. Бобровницкий, С.М. Юдин и [др.] // Russian journal of rehabilitation medicine. – 2019. – № 2. – С. 4-30.
24. Влияние природных дикарбониллов на активность антиоксидантных ферментов *in vitro* и *in vivo* / В.З. Ланкин, Г.Г. Коновалова, А.К. Тихазе и [др.] // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 58, № 6. – С. 727-736.
25. Возрастные и гендерные особенности потребления макронутриентов населением РФ / Р.М. Раджабкадиев, В.С. Евстратова, К.В. Выборная и [др.]. // Вестник Российского университета дружбы народов. серия: Медицина. – 2019. – Т. 23, №.2. – С. 197-202.
26. Гендерные особенности процессов свободнорадикального окисления липидов при возрастных гормонально-дефицитных состояниях /

Л.И. Колесникова, И.М. Мадаева, Н.В. Семёнова и [др.] // Вестник РАМН. 2016. Т. 71, № 3. С. 248–254

27. Глазов, К.В. Факторы риска здоровья населения российской Арктики: концептуальный подход / К.В. Глазов // Риск: ресурсы, информация, снабжение, конкуренция. – 2016. – № 1. – С. 119-123.

28. Гогадзе, Н.В., Турчанинов Д.В. Гигиеническая оценка пищевого статуса и потерь здоровья населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры от алиментарно-зависимых болезней / Н.В. Гогадзе, Д.В. Турчанинов // Санитарный врач. – 2014. – № 11. – С. 42-46.

29. Горбачев, А.Л. Некоторые проблемы биогеохимии северных территорий России / А.Л. Горбачев // Микроэлементы в медицине. – 2018. – Вып. 19, № 4. – С.3-9.

30. Горбачев, А. Л. Биогеохимическая характеристика северных регионов России / А.Л. Горбачев // Сб. трудов, посвященный 90-летию основания Магадана «Человек на Севере: системные механизмы адаптации»: под ред. академика Н. Н. Беседновой. – Магадан: Экспресс-полиграфия, 2019. – Т. 3. – С. 70.

31. Громова, О.А. Витамин D – смена парадигмы / О.А. Громова, И.Ю. Торшин – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 576 с.

32. Громова, О.А. Дефицит магния и нарушения регуляции тонуса сосудов / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.В. Юдина и [др.] // Кардиология. – 2014. – № 7. – С. 66-72.

33. Гуревич, М.А. Новые алгоритмы управления сахарным диабетом 2-го типа / Гуревич М.А. // Российский медицинский журнал. Кардиология. – 2017. – № 20. – С. 1490-1494.

34. Давыдова, Т.В. Свободно-радикальное окисление у больных сахарным диабетом при применении диквертина / Т.В. Давыдова, Э.И. Золоева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2009. – № 7. – С. 39-40.

35. Даренская, М.А. Особенности метаболических реакций у коренного и пришлого населения Севера и Сибири. / М.А. Даренская // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – №. 2 (96). – С. 97-103.
36. Дедов, И.И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – № 19(2). – С.104-112.
37. Дефицит витамина D: причина или следствие ожирения? / Т.Л. Каронова, И.А. Шмони́на, А.Т. Андреева и [др.] // Consillum Medicum. – 2016. – № 18(4). – С. 49-52.
38. Дигидрокверцетин и арабиногалактан – природные биорегуляторы в жизнедеятельности человека и животных, применение в сельском хозяйстве и пищевой промышленности: монография / Ю.П. Фомичев, Л.А. Никанова, В.И. Дорожкин и [др]. – М.: «Научная библиотека», 2017. – 702 с.
39. Долгов, В.В. Клиническая лабораторная диагностика, национальное руководство / В.В. Долгов, В.В. Меньшиков. – М: ГЭОТАР – Медиа. – 2013. – Т.1. – 923 с.
40. Доровских, В.А. В мире антиоксидантов / В.А. Доровских, С.С. Целуйко, Н.В. Симонова. – Благовещенск: Изд-во АГМА. –2012.– 234с.
41. Дохунаева, А. М. Характер питания арктической семьи в современных условиях / А.М. Дохунаева, У.М. Лебедева, Р.И. Платонова // Вопросы питания. – 2016. – Т. 85, № S2. – С. 92.
42. Дребенкова, И.В. Микро- и макроэлементы в питьевой воде / И.В. Дребенкова, В.А. Зайцев // Медицина труда и экология человека. – 2016. – № 4. – С. 69-74.
43. Значение магния в физиологии и патологии органов пищеварения / Я.И. Григус, О.Д. Михайлова, А.Ю. Горбунов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 6 (118). – С. 89-94.

44. Зоткин, Е.Г. Возможности клинического применения витамина D и его активных метаболитов / Е.Г. Зоткин, Г.Я. Шварц // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 38. – С. 50-59.
45. Изменение антиокислительной активности плазмы крови и возможности антиоксидантной коррекции у больных с сочетанным течением псориаза и сахарного диабета / К.И. Мелконян, К.А. Попов, М.Г. Литвинова и [др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-4. – С. 774-778.
46. Изменение состава жирных кислот и инсулинсвязывающая активность клеток в условиях оксидативного стресса при экспериментальном сахарном диабете / Н.П. Микаелян, А.Е. Гурина, А.А. Тереньтьев и [др.] // Российский медицинский журнал. – 2017. – № 23(6). – С. 308-311.
47. Использование многоэлементного анализа волос для оценки элементного статуса лиц с ожирением / М.Г. Скальная, А.А. Тиньков, А.А. Никоноров и [др.] // Технологии живых систем. – 2014. – Т. 11, № 5. – С. 27-34.
48. Ишонина, О.Г. Влияние гипергликемии на антиоксидантный статус организма пациентов с сахарным диабетом 2 типа / О.Г. Ишонина, Е.В. Олемпиева // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2014. – Т. 2, № 3 S1. – С. 23b-24a.
49. Керимов, А.А. Вопросы диагностики и значения уровня магния в организме человека / А.А. Керимов, Н.Р. Алиева // Биомедицина. – 2016. – № 4. – С. 8-12.
50. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая и [др.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 60–84.
51. Козырева, Т.В. Климатогеографические и социальные факторы, влияющие на состояние здоровья населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры (обзор публикаций) / Т.В. Козырева // Вестник угроведения. – 2016. – № 4(27). – С. 169-179.

52. Колесникова, Л.И., Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, С.И. Колесников // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – №.16 (4). – С. 16–29.
53. Коррекция процессов свободнорадикального окисления на фоне применения биофлавоноида дигидрохверцетина при сахарном диабете типа 2 / Л.В. Недосугова, М.С. Никишова, А.К. Волкова и [др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2006. – № 4. – С. 51-54.
54. Корчин, В.И. Сравнительная обеспеченность витаминами А, Е, С взрослого населения северного региона / В.И. Корчин, Ю.С. Макаева, И.В. Лапенко // Международный научный журнал «СИМВОЛ НАУКИ». –2015. – №12. – С 212-216.
55. Корчин, В.И. Актуальные проблемы адаптации населения, проживающего в условиях урбанизированного Севера. / В.И. Корчин, Ю.С. Макаева // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, №12. – С. 98-101.
56. Корчин, В.И. Содержание химических элементов в водопроводной питьевой воде с различным уровнем очистки (на примере городов Ханты-Мансийского автономного округа) / В.И. Корчин, Л.А. Миняйло, Т.Я. Корчина // Журнал медико-биологических исследований. – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 188-197.
57. Корчина, Т.Я. Донозологическая диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы у населения северного региона / Т.Я. Корчина // Экология человека. – 2013. – № 5. – С. 8-13.
58. Корчина, Т.Я. Витамины и микроэлементы: особенности северного региона / Т.Я. Корчина, В.И. Корчин – Ханты-Мансийск: Изд. дом «Новости Югры», 2014. – 516 с.
59. Корчина, Т.Я. Особенности элементного статуса у лиц с метаболическим синдромом / Т.Я. Корчина, В.И. Корчин, Е.А. Лубяко // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. – 2015. – № 4. – С.116-125.

60. Корчина, Т.Я. Анализ глутатионового звена антиоксидантной системы защиты у мужчин северного региона с различным уровнем антропогенной нагрузки / Т.Я. Корчина, В.И. Корчин // Технологии живых систем. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 44-51.

61. Корчина, Т.Я. Корректирующее влияние дигидрохверцетина на состояние окислительного метаболизма у водителей северного региона / Т.Я. Корчина, В.И. Корчин // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. - № 3, С.178-182.

62. Костюченко, Л.А. Эффективность использования сочетанного витаминного комплекса: витамин D и витамин K (обзор литературы) / Л.А. Костюченко, Н.С. Харитоновна, В.М. Вдовин // Бюллетень медицинской науки. – 2018. – № 3(11). – С. 33–40.

63. Коршунова, Н.В. Влияние качества питьевой воды на формирование неинфекционных заболеваний органов пищеварительной системы населения Амурской области / Н.В. Коршунова, О.В. Гнитюк, А.А. Гнитюк // Амурский медицинский журнал. – 2019. – Т. 4, № 28. – С. 58-60.

64. Кочнева, Е.В. Дефицит магния в клинической практике / Е.В. Кочнева // Вопросы диетологии. – 2018. – Т. 8, №1. – С. 37-52.

65. Кузьмина, Н.Н. Перспективы применения дигидрохверцетина в лечебно-профилактическом питании / Н.Н. Кузьмина // Актуальные вопросы совершенствования технологии производства и переработки продукции сельского хозяйства. – 2019. – №. 21. –С. 285-288.

66. Ланкин, В.З. Важная роль свободнорадикальных процессов в патологии и патогенезе атеросклероза и сахарного диабета / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе // Кардиология. – 2016. – №. 56 (12). – С. 97–105.

67. Лапик, И.А. Значение витаминного и минерального статуса для больных сахарным диабетом 2 типа / И.А. Лапик, Х.Х. Шарафетдинов // Вопросы диетологии. – 2014. – Т. 4, № 2. – С. 24–29.

68. Лебедева, С.Н. Оценка рациона питания и антиоксидантной активности биологических жидкостей организма студентов / С.Н. Лебедева, С.А. Жамсаранова // Вопросы питания. – 2018. – Т. 87, № 1. – С. 35-43.
69. Лесняк, О.М. Остеопороз: руководство для врачей / О.М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 464 с.
70. Майоров, А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа / А.Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2011. – № 14(1). – С. 35-45.
71. Мамчиц, Л.П. Питание, пищевой статус и качество жизни людей пожилого и старческого возраста / Л.П. Мамчиц // Здоровье и окружающая среда. – 2014. – Т. 1, № 24. – С. 268-272.
72. Мартусевич, А.К. Антиоксидантная терапия: современное состояние, возможности и перспективы / А.К. Мартусевич, К.А. Карузин, А.С. Самойлов // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2018. – Т.5, № 1. – С. 5 – 23.
73. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, В.Ю. Каплунова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 5. – С. 757-764.
74. Метилглиоксаль как ловушка супероксидного анион-радикала / К.Б. Шумаев, В.З. Ланкин, Г.Г. Коновалова [и др.] // Доклады Академии наук. – 2016. – Т. 469, № 5. – С. 638-641.
75. Микашинович, З.И. Влияние алиментарной гиперхолестеринемии на метаболические процессы в сердце, печени и поджелудочной железе у крыс / З.И. Микашинович, А.В. Ромашенко, И.А. Семенец // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102, № 5. – С. 663-668.
76. Миняйло, Л.А. Корреляционные связи между содержанием химических элементов в волосах у жителей Нягани и Нефтеюганска и их концентрацией в питьевой воде / Л.А. Миняйло, Т.Я. Корчина, В.И. Корчин // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – № 3. – С. 19-24.

77. Миняйло, Л.А. Метаболическая коррекция окислительно-восстановительного гомеостаза при помощи флавоноида дигидрокверцетина и биосорбента зостерина / Л. А. Миняйло // Научный медицинский вестник Югры. – 2020. – № 1(23). – С. 25-34.

78. Мишукова, Т.Г. Определение содержания микроэлементов в питьевых водах Оренбургской области / Т.Г. Мишукова, А.А. Осипов, И.А. Сальников // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – № 10 (185). – С. 303-307.

79. МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». М.: Роспотребнадзор, 2008. – 41 с.

80. Накусов, Т.Т. Влияние кверцетина и дигидрокверцетина на свободно-радикальные процессы в разных органах и тканях крыс при гипоксической гипоксии: автореф. дисс. ... канд. биол. наук: 03.01.04 / Накусов Тамерлан Тамерланович. – Ростов-на-Дону, 2010. – 26 с.

81. Недосугова, Л.В. Место метформина в лечении сахарного диабета 2 типа на современном этапе / Л.В. Недосугова // Терапия. – 2015. – № 4 (4). – С. 24-31.

82. Никитина, Ю.П. Сахарный диабет и метаболический синдром в Сибири и на Дальнем Востоке / Ю.П. Никитина, М.И. Воевода, Г.И. Симонова // Вестник российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67, № 1. – С. 66-74.

83. Никифорова, Н.А. Особенности питания жителей Севера (обзор литературы) / Н.А. Никифорова, Т.А. Карапетян, Н.В. Доршакова // Экология человека. – 2018. – № 11. – С. 20-25.

84. Николаева, Л.А. Биологическая роль витаминов в организме. Методы оценки витаминной обеспеченности организма человека. Методы определения витамина С: учебно-методическое пособие / Л.А. Николаева, Е.В. Ненахова. ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России. – Иркутск.: ИГМУ, 2014. – 71 с.

85. Нифонтова, О.Л. Физическое развитие учащихся среднего школьного возраста, проживающих на территории Ханты-Мансийского автономного округа – ЮГРЫ / О.Л. Нифонтова, К.С. Конькова // Экология человека. – 2018. – № 10. – С. 24-31.

86. О возможности медикаментозной коррекции нарушений липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / А.В. Стародубова, Ю.Р. Вараева, А.В. Черний и [др]. // Лечебное дело. – 2019. – № 2. – С. 48-57.

87. Обеспеченность населения Севера жирорастворимыми витаминами / Е.Р. Бойко, Н.Н. Потолицына, С.Г. Бойко и [др.] // Вопросы питания. – 2008. – Т. 77, № 3. – С. 64-67.

88. Обеспеченность витаминами А, Е и взаимосвязь их уровней с насыщенными жирными кислотами у девочек-подростков приарктического и арктического регионов / О.С. Власова, Т.В. Третьякова, Ф.А. Бичкаева [и др.] // Известия Коми научного центра УрО РАН. – 2017. – № 4(32). – С. 41-48.

89. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции / В.М. Коденцова, О.А. Вржесинская, Д.В. Рисник и [др.] // Вопросы питания. – 2017. – Т.86, № 4. – С. 113-124.

90. Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита в различных возрастных группах населения Арктической зоны РФ / С.И. Малявская, Г.Н. Кострова, Е.В. Голышева и [др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 106 (5). – С. 41–44.

91. Обеспеченность витаминами пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением в осенний период / Н.А. Бекетова, О.В. Кошелева, О.А. Вржесинская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 95-101.

92. Обеспеченность витамином D женщин Тюменского Севера / Т.Я. Корчина, А.С. Сухарева, В.И. Корчин и [др.] // Экология человека. – 2019. – № 5. – С. 31-36.

93. Окислительный стресс вызывает увеличение жесткости артерий у больных с заболеваниями сердечнососудистой системы и сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Оскола, А.К. Тихазе, А.Т. Шубина [др.] // Кардиологический вестник. – 2014. – Т. 9, №. 1. – С. 58-67.
94. Окислительный и карбонильный стресс как фактор модификации белков и деструкции днк при сахарном диабете / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Г.Г. Коновалова и [др.] // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 10. – С. 46-50.
95. Оптимальное питание - основа здорового образа жизни / В.А. Тутельян, Н.Ф. Герасименко, Д.Б. Никитюк и [др.] // Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы. – Издательско-полиграфический центр "Научная книга" (Воронеж), 2019. – С. 228-249.
96. Особенности свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у детей с сахарным диабетом первого типа / И.М. Быков, Л.Г. Ивченко, Д.А. Доменюк [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. –Т. 24, № 4. – С. 27-38.
97. Особенности фактического питания взрослого населения Республики Бурятия в современных условиях / И.Ю. Тармаева, Н.В. Ефимова, С.С. Ханхарева и др. // Вопросы питания. – 2018. – Т.87, №3. – С. 30-35.
98. Оценка обеспеченности нутриентами у больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующим ожирением / А.М. Назарова, Х.Х. Шарафетдинов, О.А. Плотникова и [др.] // Мат. Всерос. конф. молодых ученых с междунар. участием «Актуальные вопросы нутрициологии, биотехнологии и безопасности пищи». – 12-13 октября 2017 г., Москва. – М, 2017. – С.91-93.
99. Панин, Л.Е. Актуальные проблемы арктической медицины / Л.Е. Панин // Наука в России. –2013. – №. 6. – С. 20-26.
100. Перспективы неинвазивной диагностики нарушений свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты при сахарном

диабете 2 типа / И.М. Быков, К.И. Мелконян, Е.А. Алексеенко и [др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3-4. – С. 531-534.

101. Петровци, Ю.И. Состояние про-антиоксидантной системы при сердечно-сосудистых осложнениях сахарного диабета / Ю.И. Петровци // Сб. тезисов юбилейной Всерос. науч.-практ. конф. (к 70-летию российского кардиологического научно-производственного комплекса, 55 ежегодная сессия), 2015. – С. 80.

102. План действий по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний на 2013-2020 гг. ВОЗ, 2013. – 114 с.

103. Подачина, С.В. Витамины. Профилактика и лечение осложнений у больных сахарным диабетом / С.В. Подачина // Медицинский совет. – 2017. – № 3. – С. 95-98.

104. Показатели пищевого статуса как потенциальные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (по результатам исследования среди жителей Москвы) / А.А. Голубева, Lin Yumei, А.Р. Богданов [и др.] // Вопросы диетологии. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 5-11.

105. Популяционное исследование питания городского населения при сахарном диабете 2 типа / А.К. Кунцевич, С.В. Мустафина, С.К. Малютина и [др.] // Сахарный диабет. – 2015. – № 18(4). – С. 59-65.

106. Потолицына, Н.Н. Витаминный статус жителей Европейского Севера России и его зависимость от географической широты / Н.Н. Потолицына, Е.Р. Бойко // Журнал медико-биологических исследований. – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 376–386.

107. Предиктивная оценка индивидуальной восприимчивости организма человека к опасному воздействию холода / В.П. Чашин, А.Б. Гудков, М.В. Чашин и [др.] // Экология человека. – 2017. – № 5. – С. 3–13.

108. Природные антиоксиданты. Содержание в пищевых продуктах и влияние их на здоровье и старение человека / Яшин Я.И., Рыжнёв В.Ю., Яшин А.Я. и [др.]. – М.: «Транс Лит», 2009. – 212 с.

109. Природные дикарбонилы ингибируют пероксидазную активность пероксиредоксинов / Ланкин В.З., Шарапов М.Г., Гончаров Р.Г. и [др.] // Доклады Академии наук. – 2019. – Т. 485, № 3. – С. 377-380.
110. Процессы липопероксидации и система антиоксидантной защиты у женщин в менопаузе в зависимости от этнической принадлежности / Н.В. Семёнова, И.М. Мадаева, М.А. Даренская и [др]. // Экология человека. – 2019. – № 6. – С.30-38.
111. Психосоциальные, этнические, экологические и фенотипические детерминанты адаптогенеза человека к условиям нефтегазопромыслов Севера Сибири / Н.Н. Ильинских, А.Ю. Юркин, Е.Н. Ильинских и [др.] – Томск: Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники, 2014. – 292 с.
112. Рахманов, Р.С. Антиоксидантная система как показатель оценки состояния и прогнозирования здоровья населения / Р.С. Рахманов, Т.В. Блинова, А.В. Тарасов // Гигиена и санитария. – 2014. – № 6. – С.91-94.
113. Самотруева, М.А. Сахарный диабет: особенности экспериментального моделирования / М.А. Самотруева, М.У. Сергалиева // – 2019. – Т. 14, №. 3. – С. 45-57.
114. Севостьянова Е.В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере (литературный обзор) / Е.В. Севостьянова // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 93–100.
115. Селеновый статус Ханты-Мансийского автономного округа / Н.А. Голубкина, Т.Я. Корчина, Н.Н. Меркулова [и др.] // Микроэлементы в медицине. – 2005. – Т. 6, вып. 1. – С. 3–7.
116. Селятицкая, В.Г. Глюкокортикоидные гормоны: от процессов адаптации к экологическим факторам Севера до метаболических нарушений при диабете / В.Г. Селятицкая // Бюллетень СО РАМН. – 2012. – Т. 32, № 1. – С. 13–20.

117. Скальный, А.В. Референтные значения концентрации химических элементов в волосах, полученных методом ИСП-АЭС (АНО ЦБМ) / А.В. Скальный // Микроэлементы в медицине. – 2003. – Т. 4, Вып. 1. – С. 55-56.
118. Скальный, А.В. Микроэлементы. Изд. 4-е, переработанное / А.В. Скальный. – М.: «Фабрика блокнотов», 2018. – 295 с.
119. Состояние перекисного окисления липидов и уровень свободных жирных кислот у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при проведении инсулинотерапии и интенсивного гликемического контроля в остром периоде инфаркта миокарда / А.И. Федотова, И.В. Максимов, Т.Ю. Реброва и [др]. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 25-30.
120. Специализированные пищевые продукты с модифицированным углеводным профилем для диетической коррекции рациона больных сахарным диабетом 2 типа / А.А. Кочеткова, И.С. Воробьева, В.М. Воробьева и [др.] // Вопросы питания. – 2018. – Т 87, № 6. – С. 76-88.
121. Сравнительный анализ биохимического, иммунологического статуса у пациентов с различными стадиями диабетической ретинопатии / О.В. Козорезова, И.О. Колбенов, Н.Б. Захарова и [др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т.13, №2. – С. 412-416.
122. Тимакова, Р.Т. Оценка антиоксидантной активности свежих яблок разных помологических сортов после обработки ионизирующим излучением / Р.Т. Тимакова // Вопросы питания. – 2018. – Т. 87, № 3. – С. 66-71.
123. Толпыгина, О.А. Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты (обзор) / О.А. Толпыгина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – Т. 84, № 2. – С. 178-180.
124. Томский, М.И. Население промышленных районов Якутии и «синдром полярного напряжения» / М.И. Томский // Экономика востока России. – 2015. – № 1 (3). – С. 78-81.

125. Тутельян, В.А. Химический состав и калорийность российских продуктов питания: справочник / под ред. В.А. Тутельяна. – М.: Дели плюс, 2012. – 284 с.

126. Утяганова, Е.В. Изучение гипогликемической активности и факторов неспецифической резистентности у животных с аллоксановым диабетом при введении кверцетина и его производных: автореф. дисс. ... канд. фарм. наук: 14.00.25 / Утяганова Евгения Васильевна. – Пятигорск, 2009. – 26 с.

127. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина/ Ю.С. Тараховский, Ю.А. Ким, Б.С. Абдрасилов и [др.] – Пушино: Synchrobook, 2013. – 310 с.

128. Функциональная активность антиоксидантной системы у человека на севере в течение года / В.Д. Шадрина, Н.Н. Потолицына, О.И. Паршукова и [др]. // Экология человека. – 2018. – № 3. – 33-38.

129. Хаснулин, В.И. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах / В.И. Хаснулин, П.В. Хаснулин // Экология человека. – 2012. – № 01. – С. 3-11.

130. Хаснулин, В.И. Реальное состояние здоровья жителей высоких широт в неблагоприятных климатогеографических условиях Арктики и показатели официальной статистики здравоохранения / В.И. Хаснулин, М.В. Артамонова, П.В. Хаснулин // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 9-1. – С. 68-73.

131. Целуйко, С.С. Дигидрокверцетин и его эффективность при длительной экспериментальной гипергликемии / С.С. Целуйко, Н.П. Красавина, Л.С. Корнеева // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2011. – Т.1 (44). – С. 92-95 .

132. Чанчаева, Е.А. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека / Е.А. Чанчаева, Р.И. Айзман, А.Д. Герасев // Экология человека. – 2013. – № 7. – С. 50-58.

133. Чернышева, Е.Н. Возможность коррекции про- и антиоксидантной систем у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа при метаболическом синдроме / Е.Н. Чернышева // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 96-101.

134. Ших, Е.В. Роль аскорбиновой кислоты и токоферола в профилактике и лечении заболеваний с точки зрения доказательной медицины / Е.В. Ших, А.А. Махова // Терапевтический архив. – 2015. – 87 (4). – С. 98-102.

135. Элементный статус женщин в постменопаузальном периоде, проживающих в г. Ханты-Мансийске / А.С. Сухарева, О.А. Сафарова, Т.Я. Корчина и [др]. // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. - №4. – С.109-113.

136. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Арктики. Обзор литературы / А.Б. Гудков, О.Н. Попова, А.А. Небученных [и др.] // Морская медицина. – 2017. –Т. 3 (31). –С. 7–13.

137. Эколого-физиологический портрет коренного населения ХМАО-Югры / О.Л. Нифонтова, В.И. Корчин, С.В. Власова и [др.] // Юграфика. – 2012. – 208 с.

138. Энгельгард, Г.Н. Коррекция нарушений пищевого статуса у больных с алиментарно-зависимыми заболеваниями / Г.Н. Энгельгард, Х.Х. Шарафетдинов // Вопросы питания. – 2014. – Т. 83, № S3. – С. 38.

139. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1112 с.

140. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? / М.В. Шестакова, О.К. Викулова, А.В. Железнякова и [др]. // Терапевтический Архив. 2019. – №10. – С.4–13.

141. Яшин, Я.И. Лекарственные препараты, лекарственные растения и БАДы с антиоксидантной активностью / Я.И. Яшин, А.Н. Веденин, А.Я. Яшин // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2017. – № 17(3). – С. 496-505.

142. A causal link between oxidative stress and inflammation in cardiovascular and renal complications of diabetes / J.C. Jha, F. Ho, C. Dan [et al.] // *Clinical Science*. – 2018. – Vol. 132(16). – P. 1811–1836.
143. A critical review of selenium biogeochemical behavior in soil-plant system with an inference to human health / M. Shahid, N.K. Niazi, S. Khalid [et al.] // *Environ. Pollut.* – 2018. – Vol. 234. – P. 915–934.
144. A systematic review of analytical observational studies investigating the association between cardiovascular disease and drinking water hardness / L.A. Catling, I. Abubakar, I.R. Lake [et al.] // *J. Water Health*. – 2008. – Vol.6. – P.433–442.
145. Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus / K. Nowotny, T. Jung, A. Höhn [et al.] // *Biomolecules*. – 2015. – Vol. 5(1). – P.194–222.
146. Advanced glycation products, oxidation products, and incident cardiovascular events in patients with type 2 diabetes / J. Koska, A. Saremi, S. Howell [et al.] // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41(3). – P. 570–576.
147. Allaire, M. National trends in drinking water quality violations / M. Allaire, H. Wu, U. Lall // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A*, 2018 – Vol. 115(9). – P. 2078-2083.
148. Antioxidant and pro-oxidant activity of Vitamin C in oral environment / A. Chakraborty, R. Pratibha, G. Sherlin [et al.] // *Indian Journal of Dental Research*. – 2014. – Vol. 25 (4). – P. 499-504.
149. Assessment of selenium intake in relation to tolerable upper intake levels / T.A. Strand, I.T.L. Lillegaard, L. Froyland [et al.] // *Eur. J. Nut. Food Saf.* – 2018. – P. 155–156.
150. Ayala, A. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal / A. Ayala, M.F. Munoz, S. Arguelles // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2014. – P. 360-438.

151. Banne, A.F. Reduced level of serum thiols in patients with a diagnosis of active disease / A.F. Banne, A. Amiri, R.W. Pero // *Journal of anti-aging medicine*. – 2003. – Vol. 6, № 4. – P. 327-334.
152. Barikani, A, Sleep Quality and Blood Lipid Composition Among Patients with Diabetes / A. Barikani, M. Javadi, S. Rafiei // *Int J Endocrinol Metab*. – 2019. – Vol. 17(3). – P. e81062.
153. Barbagallo, M. Magnesium and type 2 diabetes / M. Barbagallo, L.J. Dominguez // *World J Diabetes*. – 2015. – Vol. 6, № 10. – P.1152-1157.
154. Basov, A.A. Changing the parameters of prooxidant-antioxidant system in blood and oral fluid of patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus / A.A. Basov, V.A. Akopova, I.M. Bykov // *International Journal on Immunorehabilitation*. – 2013. –Vol. 15, № 2. – P. 84-86.
155. Beto, J.A. The Role of calcium in human aging / J.A. Beto // *Clin. Nutr. Res*. – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. 1-8.
156. Borel, P. Vitamin D bioavailability: state of the art / P. Borel, D. Caillaud, N. J. Cano // *Crit Rev Food Sci Nutr*. – 2015. – Vol. 55(9). – P. 1193-1205.
157. Boucher, B.J. Vitamin D insufficiency and diabetes risks / B.J. Boucher // *Curr Drug Targets*. – 2011. – Vol. 12(1). – P. 61-87.
158. Butkowski, E.G. Hyperglycaemia, oxidative stress and inflammation markers / E.G. Butkowski, H.F. Jelinek // *Redox Rep*. – 2017. –Vol. 22. – P.257–264.
159. Casaschi, A. Inhibitory activity of diacylglycerol acyltransferase and microsomal triglyceride transfer protein by the flavonoid taxifolin, in HepG2 cells: potential role in the regulation of apolipoprotein B secretion / A. Casaschi, B.K. Rubio, G.K. Maiyoh // *Atherosclerosis*. – 2004. – Vol. 176, № 2. – P. 247-253.
160. Changes in status and biochemical parameters under the influence of nutrition stress / S.V Notova, A.H. Duskaeva, I. Larjushina [et al.] // *FEBS Open Bio*. – 2018. – T. 8, № S1. – P. 226-227.

161. Characteristics of lipid profiles and lipid control in patients with diabetes in a tertiary hospital in Southwest China: an observational study based on electronic medical records / Qingtao H., C. Yu, S. Li [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2019. – Vol. 18. – P. 13.

162. Chaotic dynamics of cardio intervals in three age groups of indigenous and nonindigenous populations of Ugra./ V.M. Eskov, A.A. Khadartsev, V.V. Eskov [et al.] // *Advances in Gerontology.* – 2016. – Vol. 6 (3). – P. 191-197.

163. Chatterjee, S. Type 2 diabetes. / S. Chatterjee, K. Khunti, M.J. Davies // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389(10085). – P. 2239–2251.

164. Chilelli, N.C. AGEs, rather than hyperglycemia, are responsible for microvascular complications in diabetes: a ‘glycoxidation-centric’ point of view. / N. C. Chilelli, S. Burlina, A. Lapolla // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* – 2013. – Vol. 23(10). – P. 913–919.

165. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans / C.J. Morris, T.E. Purvis, K. Hu [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2016. – Vol. 113. – P. E1402– E1411.

166. Circulating 25-Hydroxyvitamin D Concentration and the Risk of Type 2 Diabetes: Results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk Cohort and Updated Meta-Analysis of Prospective Studies / N.G. Forouhi, Z. Ye, A.P. Rickard [et al.] // *Diabetologia.* – 2012. – Vol. 55, № 8. – P. 2173–2182.

167. Complexity of vitamin E metabolism / L. Schmolz, M. Birringer, S. Lorkowski [et al.] // *World J Biol Chem.* – 2016. – Vol. 26, № 7(1) – P.14–43.

168. Costello, R. Magnesium / R. Costello // *Adv Nutr.* – 2016. – Vol. 7(1). – P. 199–201.

169. Chromium picolinate and biotin combination improves glucose metabolism in treated, uncontrolled overweight to obese patients with type 2 diabetes / C.A. Albarracin, B.C. Fuqua, J.L. Rvans [et al.] // *Diabetes. Metab Res Rev.* – 2008. – Vol. 24. – P. 41–51.

170. Daanen, H.A.M. Human whole body cold adaptation / H.A.M. Daanen, W.D.V.M. Lichtendelt // *Temperature*. – 2016. – Vol. 3, №1. – P. 104-118.

171. Decreased oxidative stress in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy one year after immunoglobulin adsorption / I. Schimke I., J. Muller, F. Priem [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 178-183.

172. Devika, S.J. Effects of Different Processing Methods on the Micronutrient and Phytochemical Contents of Maize: From A to Z. / S.J. Devika, S.A. Tanumihardjo // *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* – 2016. – Vol. 15. – P. 912–926.

173. Diabetes, oxidative stress and cardiovascular risk / E.G. Butkowski, L.M. Brix, H.A. Al-Aubaidy [et al.] // *J Med Clin Sci.* – 2016. – Vol. 5(1). – P. 17-23.

174. Diabetes and obesity as independent risk factors for osteoporosis: updated results from the ROIS/EMEROS Registry in a population of five thousand Post-Menopausal women living in a region characterized by heavy environmental pressure / C. Neglia, A. Argentiero, G. Chitano [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2016. – Vol. 13(11). – P. 1067.

175. Diabetes and lipid metabolism / V.G. Athyros, M. Doumas, K.P. Imprialos [et al.] // *Hormones (Athens)*. – 2018. – Vol. 17(1). – P. 61-67.

176. Dietary Magnesium Intake Is Associated with Low Insulin Resistance in the Newfoundland Population / F. Cahill, M. Shahidi, J. Shea [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8(3). – P. e58278.

177. Dietary Reference Values for nutrients. Summary report. European Food Safety Authority (EFSA), 2017. – 67 p.

178. Dietary flavonoids inhibit the glycation of lens proteins: implications in the management of diabetic cataract / K.K. Patil, R.J. Meshram, S.H. Barage [et al.] // *Biotech.* – 2019. – Vol. 9(2). – P. 47.

179. Domanico, D. Circulating levels of reactive oxygen species in patients with nonproliferative diabetic retinopathy and the influence of antioxidant

supplementation: 6-month follow-up / D. Domanico, S. Fragiotta, A. Cutini // *Indian J Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 63, № 1. – P. 9-14.

180. Early-life nutritional exposures and lifelong health: immediate and long-lasting impacts of probiotics, vitamin D, and breastfeeding / C. Berti, C. Agostoni, R. Davanzo [et al.] // *Nutr. Rev.* – 2017. – Vol.75, №2. – P.83-97.

181. Effects of Saturated Fat, Polyunsaturated Fat, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate on Glucose-Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Feeding Trials / F. Imamura, R. Micha, J.H. Wu [et al.] // *PLoS Med.* – 2016. – Vol. 13(7). – e1002087.

182. Effects of ascorbic acid and  $\alpha$ -tocopherol on antioxidant activity of polyphenolic compounds / M. Murakami, T. Yamaguchi, H. Takamura [et al.] // *J. Food Sci.* – 2003. – Vol. 68. – P. 1622–1625.

183. Effects of chromium malate on glycometabolism, glycometabolism-related enzyme levels and lipid metabolism in type 2 diabetic rats: A dose-response and curative effects study / W. Feng, G. Mao, Q. Li [et al.] // *Journal of diabetes investigation.* –2015. – Vol. 6. – P.396–407.

184. Elemental status of students with different levels of adaptation / S.V. Notova, E.V. Kiyeva, I.V. Radysh [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2017. – Vol. 163, № 5. – P.590-593.

185. Erion, D. M. The role of lipids in the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes and associated co-morbidities / Erion D.M., Park H-J., Lee H-Y. // *BMB Rep.* – 2016. –Vol. 31, № 49(3). – P. 139–148.

186. Etsuo, N. Evidence for beneficial effects of vitamin E / N. Etsuo // *Korean J Intern Med.* – 2015. – Vol. 30(5). – P.571–579.

187. Exposure to Greenness and Mortality in a Nationwide Prospective Cohort Study of Women. / P. James, J.E. Hart, R.F. Banay [et al.] // *Environ Health Perspect.* –2016. –Vol. 124. – P. 1344–1352.

188. Fiscoletti, M. The importance of vitamin D in maternal and child health: a global perspective / M. Fiscoletti, P. Stewart, C.F. Munns // *Public Health Rev.* – 2017. – Vol. 38. – P.19.

189. Fischer, V. Calcium and vitamin D in bone fracture healing and post-traumatic bone turnover / V. Fischer, M. Haffner-Luntzer, M. Amling [et al.] // *Eur. Cell. Mater.* – 2018. – Vol. 35. – P. 365-385.
190. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials / L. Hooper, P.A. Kroon, E.B. Rimm [et al.] // *Am.J.Clin.Nutr.* – 2008. – Vol. 88. – P.38–50.
191. Flavonoids with Glutathione Antioxidant Synergy: Influence of Free Radicals Inflow / I. Ilyasov, V. Beloborodov, D. Antonov [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2020. – Vol. 9(8). – P. 695.
192. Gammoh, N.Z. Zinc in Infection and Inflammation / N.Z. Gammoh // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 17. – P. 9-60
193. Giacco, F. Oxidative stress and diabetic complications / F. Giacco, M. Brownlee // *Circulation Research*. – 2010. – Vol. 107(9). – P. 1058–1070.
194. Gupta, V. Vitamin D: Extra-Skeletal Effects. *J. Med. Nutr. Nutraceut.* / V. Gupta // – 2012. – Vol. 1, № 1. – P. 17–26.
195. Halliwell, B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view / B. Halliwell // *Nutr. Rev.* – 2012. – Vol. 70, № 5. – P. 257-265.
196. High-dose vitamin D supplementation in people with prediabetes and hypovitaminosis D / M. B. Davidson, P. Duran, M.L. Lee [et al.] // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36(2). – P. 260-266.
197. Hlavati, M. Total Antioxidant Status in Stable Chronic Obstructive Disease / M. Hlavati, S. Tomic, K. Buljan // *Int. J. Chr. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2020. – Vol. 15. – P. 2411-2419.
198. Holick, M.F. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention / M.F. Holick // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2017. – Vol.18. – P.153-165.
199. Holick, M.F. Evolution, treatment and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari // *J. Cell Mol. Med.* – 2011. – Vol.96 (7). – P.1911-1930.

200. Huang, L. Zinc / L. Huang, V. J. Drake, E. Ho // *Advances in Nutrition*. – 2015. – Vol. 6(2). – P. 224-226.
201. Hypovitaminosis D associations with adverse metabolic parameters are accentuated in patients with Type 2 diabetes mellitus: a body mass index-independent role of adiponectin? / N.M. Al-Daghri, O.S. Al-Attas, M.S. Alokail [et al.] // *J Endocrinol Invest*. – 2013. – Vol. 36(1). – P. 1-6.
202. Impairment between Oxidant and Antioxidant Systems: Short- and Long-term Implications for Athletes' Health / C. Nocella, V. Cammisotto, F. Pigozzi [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11(6). – P. 1353.
203. Increased DNA dicarbonyl glycation and oxidation markers in patients with type 2 diabetes and link to diabetic nephropathy / S. Waris, B.M. Winklhofer-Roob, J.M. Roob [et al.] // *J Diabetes Res*. – 2015. – P. 915486.
204. Increased intestinal permeability to oral chromium ( $^{51}\text{Cr}$ )-EDTA in human Type 2 diabetes / F. Horton, J. Wright, L. Smith [et al.] // *Diabetic Medicine*. – 2014. – Vol. 31. – P. 559–563.
205. Integral indicator of oxidative stress in human blood / L.I. Kolesnikova, N.V. Semyonova, L.A. Grebenkina [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2014. – Vol. 157 (6). – P. 715–717.
206. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39(5). – P. 686–693.
207. Ito, M. Bone disorder and nutrition / M. Ito, S. Tanaka // *Clin. Calcium*. – 2016. – Vol. 26, № 3. – P. 375-383.
208. Jankowska, M. Vitamins and Microelement Bioavailability in Different Stages of Chronic Kidney Disease / M. Jankowska, B. Rutkowski, A. Debska-Slizien // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9(3). – P. 282.
209. Jiang, Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy / Q. Jiang // *Free Radic Biol Med*. – 2014. – Vol. 72. – P.76-90.

210. Joseph, E. Triglyceride lowering by chromium picolinate in type 2 diabetic people / E. Joseph, R. DiSilvestro, E.J. Carcache de Blanco // *International Journal of Nutrition and Metabolism*. – 2015. – Vol. 7. – P. 24-28.
211. Kieliszek, M. Selenium: Significance, and outlook for supplementation. / M. Kieliszek, S. Blażejok // *Nutrition*. – 2013. – Vol.29. – P. 713–718.
212. Kieliszek, M. Current knowledge on the importance of selenium in food for living organisms: A review. / M. Kieliszek, S. Blażejok // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21:609.
213. Kieliszek, M. Selenium–Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food / M. Kieliszek // *Molecules*. – 2019. –Vol. 24(7). – P. 1298.
214. Khan, A.H. Clinical significance of HbA<sub>1c</sub> as a marker of circulating lipids in male and female type 2 diabetic patients. / A.H. Khan // *Acta Diabetol*. – 2007. – Vol. 44(4). – P. 193–200.
215. Kull, M. Body mass index determines sun" bathing habits: implications on vitamin D levels / M. Kull, R. Kallikorm, M. Lember // *Intern Med J*. – 2009. – Vol. 39. P. 256–258.
216. Kusano, C. Total antioxidant capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies / C. Kusano, B. Ferrari // *Journal of cell and molecular biology*. – 2008. – Vol. 7. – P.1-15.
217. Lankin, V.Z. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Atherosclerosis and Diabetes Mellitus: A Personal Look Back on 50 Years of Research / V.Z. Lankin, A.K. Tikhaze // *Curr Aging Sci*. – 2017. – Vol. 10, №1. – P.18-25.
218. Leung, P.S. The Potential Protective Action of Vitamin D in Hepatic Insulin Resistance and Pancreatic Islet Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus / P.S. Leung // *Nutrients*. – 2016. – Vol. 8. – P. 147.
219. Lipid metabolism and its implications for type 1 diabetes-associated cardiomyopathy / R.H. Ritchie, E.J. Zerenturk, D. Prakoso [et al.] // *J Mol Endocrinol*. – 2017. – Vol. 58(4). – P. R225-R240.

220. Lipid Profiles, Glycated Hemoglobin, and Diabetes in People Living at High Altitude in Nepal / N. Aryal, M. Weatherall, Y.K.D. Bhatta, [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2017. – № 14(9). – P. 1041.

221. Low vitamin C values are linked with decreased physical performance and increased oxidative stress: reversal by vitamin C supplementation / V. Paschalis, A.A. Theodorou, A. Kyparos [et al.] // *European Journal of Nutrition*. – 2016. – Vol.55 (1). – P. 45-53.

222. Lu, Q. The Akt-FoxO3a-manganese superoxide dismutase pathway is involved in the regulation of oxidative stress in diabetic nephropathy / Q. Lu, Y. Zhai, Q. Cheng [et al.] // *Experimental Physiology*. – 2013. Vol. 98(4). – P. 934–945.

223. Luczaj, W. Antioxidants and HNE in redox homeostasis / W. Luczaj, A. Gęgotek, E. Skrzydlewska // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2017. – Vol. 111. – P. 87–101.

224. Magnesium intake risk of self-reported type 2 diabetes among Lapanese / K. Kirii, H. Iso, C. Date [et al.] // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2010. – Vol. 29 (2). – P. 99106.

225. Markers of oxidative stress during diabetes mellitus / B.K. Tiwari, K.B. Pandey, A.B. Abidi [et al.] // *Journal of Biomarkers*. – 2013. – 2013. – P. 378790.

226. Martin-Calvo, N. Vitamin C Intake is Inversely Associated with Cardiovascular Mortality in a Cohort of Spanish Graduates: The SUN Project / N. Martin-Calvo, M.A. Martinez-Gonzalez // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9. – P. 954. doi: 10.3390/nu9090954.

227. Martinez, de V. E. Calcium, essential for health / V.E. Martinez // *Nutr. Hosp.* – 2016. – Vol.12, № 33. – P. 341.

228. Minyailo, L.A. Correcting influence of dihydroquercetin on the state of oxidizing metabolism at persons resident in the cities of Khanty-Mansiysk autonomous okrug with low quality of plumbing water treatment / L.A. Minyailo, T.Ya. Korchina, V.I. Korchin // *Materials of the International Conference*

«Scientific research of the SCO countries: synergy and integration», September 14, 2019. Beijing, PRC. – P. 130-135.

229. Mirmiran, P. Functional foods – based diet as a novel dietary approach for management of type 2 diabetes and its complications: A review / P. Mirmiran, Z. Bahadoran, F. Azizi // *World Journal of Diabetes*. – 2014. – Vol. 5(3). – P. 267-281.

230. Mohammed, S. Razzaque Magnesium: Are We Consuming Enough? / S. Mohammed // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10 (12). – P. 1863.

231. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes / Newsholme P., Cruzat V.F., Keane K.N. [et al.] // *Biochem J*. – 2016. – Vol. 473(24). – P. 4527-4550.

232. Moussa, S.A. Oxidative stress in diabetes mellitus / S.A. Moussa // *Romanian Journal of Biophysics*. – 2008. – Vol. 18 (3). – P. 225–236.

233. Murni, I.K. Association of Vitamin D Deficiency with Cardiovascular Disease Risk in Children: Implications for the Asia Pacific Region / I.K. Murni, D.C.Sulistiyoningrum, V. Oktaria // *Asia Pac. J. Clin. Nutr*. – 2016. – Vol. 25 (1). – P. S8–S19.

234. New Frontiers in the Treatment of Diabetic Dyslipidemia / W. Shu-Yi, M.-C. Hsieh, S.-T. Tu [et al.] // *Rev Diabet Stud*. – 2013. – Vol. 10 (2-3). – P. 204–212.

235. Nifontova, O.L. Anthropomorphic measurement of middle-school age children living in Northern territory / O.L. Nifontova, K.S. Konkova, A.V. Nagovitsin // *American Scientific Journal*. – 2017. – Vol.15, № 1. – P. 33-36.

236. Non-invasive monitoring for local immune and antioxidant resistance in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes / N.I. Bykova, A.A. Basov, K.I. Melkonyan [et al.] // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2016. – Т. 11, № 2. – С.147–149.

237. Oxidative stress and antioxidant defense / E. Birben, U.M. Sahiner, C. Sackesen [et al.] // *World Allergy Organization Journal*. – 2012. – Vol. 5(1). – P. 9–19.

238. Oxidative Stress in Hypertension: Mechanisms and Therapeutic Opportunities. / R. Brito, G. Castillo, J. González [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. – 2015. – Vol. 123. – P. 325–335.
239. Oxidative Stress in Atherosclerosis / A.J. Kattoor, N.V.K. Pothineni, D. Palagiri [et al.] // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2017. – Vol. 19. – P. 42.
240. Parhofer, K.G. Interaction between Glucose and Lipid Metabolism: More than Diabetic Dyslipidemia / K.G. Parhofer // *Diabetes Metab J.* – 2015. – Vol. 39(5). – P. 353–362.
241. Pazdro, R. The role of vitamin E and oxidative stress in diabetes complications / R. Pazdro, J.R. Burgess // *Mech Ageing Dev.* – 2010. – Vol. 131. – P. 276–286.
242. Peng, M. Controlling diabetes by chromium complexes: The role of the ligands / M. Peng, X. Yang // *J Inorg Biochem.* – 2015. – Vol. 146. – P. 97-103.
243. Prevalence of vitamin D insufficiency in morbidly obese patients: comparison with nonobese controls / W.S. Goldner, J.A. Stoner, J. Thompson [et al.] // *Obes Surg.* – 2008. – Vol. 18. – P. 145–50.
244. Potential roles of chromium on inflammatory biomarkers in diabetes: A Systematic / F. Moradi, V. Maleki, S. Saleh-Ghadimi [et al.] // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2019. – Vol. 46(11). – P. 975-983.
245. Pro- and Antioxidant Activity of Three Selected Flavan Type Flavonoids: Catechin, Eriodictyol and Current Eating Patterns in the United States—2015–2020 Dietary Guidelines; Available online / V. Chobot, F. Hadacek, G. Bachmann, W. Weckwerth, [et al.] <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/chapter-2/current-eating-patterns-in-the-united-states/>
246. Ravichandran, M. Dietary Carbohydrates Impair Healthspan and Promote Mortality / M.Ravichandran, G.Grandl, M. Ristow // *Cell Metab.* – 2017. – Vol. 26(4). – P. 585-587.

247. Regulatory metabolites of vitamin E and their putative relevance for atherogenesis / M. Wallert, L. Schmölz, F. Galli [et al.] // *Redox Biol.* – 2014. – Vol. 2 – P. 495–503.
248. Research on Characteristics, Antioxidant and Antitumor Activities of Dihydroquercetin and Its Complexes / Y. Zhang, J. Yu, D. Xiao-Dan [et al.] // *Molecules.* – 2018. – Vol. 23(1) – P. 20.
249. Revised reference values for selenium intake. / A.P. Kipp, D. Strohm, R. Brigelius-Flohé [et al.] // *J. Trace Elem. Med. Bio.* – 2015. – Vol. 32. – P. 195–199.
250. Role of Vitamin D in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus / Palomer X., González-Clemente J.M., Blanco-Vaca F. [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2008. – Vol. 10, № 3. – P. 185–197.
251. Rosanoff, A. Oral magnesium supplements decrease high blood pressure (SBP>155 mmHg) in hypertensive subjects on antihypertensive medications: a targeted meta-analysis / A. Rosanoff, M.R. Plesset // *Magnes Res.* – 2013. – Vol.26. – P. 93-99.
252. Rosanoff, A. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status? / A. Rosanoff, Q. Dai, S. A. Shapses // *Adv Nutr.* – 2016. – № 7(1). – P.25–43.
253. Rosborg, I. Drinking Water Minerals and Mineral Balance. Springer; Cham, Switzerland: 2015 / I. Rosborg, F. Kozisek, M. Ferrante // *Health Effects of Demineralization Drinking Water.* – 2015. – P. 119–123.
254. Rubio-Lopez, N. Calcium Intake and Nutritional Adequacy in Spanish Children: The ANIVA Study / N. Rubio-Lopez, A. Llopis-Gonzalez, M. Morales-Suarez-Varela // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9(2). – P. 170.
255. Santos, M. da Silva. Selenium content of Brazilian foods: A review of the literature values / Santos M. da Silva, F.M.R. Júnior, A.L. Muccillo-Baisch // *J. Food Compos. Anal.* – 2017. – Vol. 58. – P. 10–15.
256. Schmid A. National vitamin D content in animal products / A. Schmid, B. Walther // *Adv. Nutr.* – 2013. – Vol. 4. – P. 453-462.

257. Schuchardt J. P. Intestinal Absorption and Factors Influencing Bioavailability of Magnesium – An Update / J. P. Schuchardt, A. Hahn // *Curr. Nutr. Food Sci.* – 2017. – Vol.13. – P. 260–278.
258. Selenium, Zink, Copper, and Total Antioxidant Status in the Serum of Patients with Chronic Tonsillitis / M. Michlska-Mosiej, K. Socha, J. Soroczynska [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2016. – Vol. 173, № 1. – P. 30–34.
259. Serum magnesium, dyslipidemia in type-2 diabetes mellitus / S. Mishra, P. Padmanaban, G.N. Deepti [et al.] // *Biomed Res.* – 2012. – Vol. 23. – P. 295–300.
260. Serum tocopherol levels and vitamin E intake are associated with lung function in the normative aging study / C. Hanson, E. Lyden, J. Furtado [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2016. – Vol. 35(1). – P. 169-174.
261. Shibata, T. Adductome-based identification of biomarkers for lipid peroxidation / T. Shibata, K. Shimizu, K. Hirano // *J. Biol. Chem.* – 2017. – Vol. 292. – P. 8223–8235.
262. Siddiqui, K. Variation in Macro and Trace Elements in Progression of Type 2 Diabetes / K. Siddiqui, N. Bawazeer, S.S. Joy // *Scientific World Journal.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 461591.
263. Sies, H. Oxidative Stress / H. Sies, C. Berndt, D.P. Jones // *Annu. Rev. Biochem.* – 2017. – Vol. 86. – P. 715–748.
264. Skalny, A. V. Bioelements and Bioelementology in Pharmacology and Nutrition: Fundamental and Practical Aspects / A.V. Skalny // *Pharmacology and Nutritional Intervention in the Treatment of Disease* – 2014. – P.225–241.
265. Skalny, A.V. Hair concentration of essential trace elements in adult non-exposed Russian population / A.V. Skalny, M.G. Skalnaya, A.A. Tinkov // *Environmental monitoring and assessment.* – 2015. – Vol. 187 (11). – P. 1-8.
266. Srinivasan, A.R. Status of serum magnesium in type 2 diabetes mellitus with particular reference to serum triacylglycerol levels / A.R. Srinivasan, G. Niranjana, V. Kuzhandai Velu // *Diabetes Metab Syndr* – 2012. – Vol. 6. – P. 187–189.

267. Standards of Medical Care in Diabetes 2012 // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38 (1). – P. s1-s63.
268. Stee, M.F. Groen Actions of metformin and statins on lipid and glucose metabolism and possible benefit of combination therapy / M.F. Stee, A.A. de Graaf, K. Albert // *Cardiovasc Diabetol*. – 2018. – Vol. 17. – P. 94.
269. Stoffaneller, R. A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East / R. Stoffaneller, N.L. Morse // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7. – P. 1494–1537.
270. Supplementation of Micronutrient Selenium in Metabolic Diseases: Its Role as an Antioxidant / Wang N., Tan H.-Y., Li S. [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* – 2017. – P. 7478523.
271. Szachowicz-Petelska, B. Изменение липидного состава биологических мембран под воздействием экзогенных и эндогенных факторов / B. Szachowicz-Petelska // *Биохимия*. – 2019. – Т.84, № 2. – С. 261 – 268.
272. Taguchi, K. Simultaneous analysis for water- and fat-soluble vitamins by a novel single chromatography technique unifying supercritical fluid chromatography and liquid chromatography / K. Taguchi, E. Fukusaki, T. Bamba // *J Chromatogr A*. – 2014. – Vol. 1362. – P. 270-277.
273. Taxifolin protects RPE cells against oxidative stress-induced apoptosis / X. Xie, J. Feng, Z. Kang [et al.] // *Mol Vis*. – 2017. – Vol. 23. – P. 520–528.
274. Terao, J. Dietary flavonoids as antioxidants / J. Terao // *Forum Nutr*. – 2009. – Vol. 61. – P. 87–94.
275. Threshold protective effect of deuterated polyunsaturated fatty acids on peroxidation of lipid bilayers / A.M. Firsov, E.A. Kotova, Y.N. Antonenko [et al.] // *Febs journal*. – 2019. – Vol. 286, № 11. – P. 2099-2117.
276. The adipokine zinc-alpha2-glycoprotein (ZAG) is downregulated with fat mass expansion in obesity / T. Mracek, Q. Ding, T. Tzanavari [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2009. – Vol. 72(3). – P. 334–341.

277. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / X. Li, Y. Liu, Y. Zheng // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10(3). – P. 375.

278. The Global Epidemiology of Vitamin D Status / M.H. Edwards, Z.A. Cole, N.C. Harvey [et al.] // *JARCP*. – 2014. – Vol. 3, № 3. – P.148–158.

279. The influence of calcium and magnesium in drinking water and diet on cardiovascular risk factors in individuals living in hard and soft areas with differences in cardiovascular mortality / C. Catling, L. Agréus, R.A. Lenner [et al.] // *BMC Public Health*. – 2003. – Vol. 3. – P. 1–9.

280. The initiation of free radical peroxidation of low-density lipoproteins by glucose and its metabolite methylglyoxal: a common molecular mechanism of vascular wall injury in atherosclerosis and diabetes / V.Z. Lankin, G.G. Konovalova, A.K. Tikhaze [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2014. – Vol. 395, N. 1-2. – P. 241-252.

281. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review / L.S. Fishman, H. Sonmez, C. Basman [et al.] // *Mol Med*. – 2018. – Vol. 24. – P. 59.

282. The share of ultra-processed foods and the overall nutritional quality of diets in the US: Evidence from a nationally representative cross-sectional study / E.M. Steele, B.M. Popkin, B. Swinburn [et al.] // *Popul. Health Metr.* – 2017. – Vol. 15. – P. 6.

283. Traber, M.G. Vitamin E inadequacy in humans: causes and consequences American Society for Nutrition / M.G. Traber // *Adv Nutr*. – 2014. – Vol. 5. – P. 503-514.

284. Trace Elements in Overweight and Obese Adults in Association with Metabolic Parameters / M.G. Skalnaya, A.V. Skalny, A.R. Grabeklis [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2018. – Vol. 186. – P. 12–20.

285. Uspenskaya, E.V. Water as a complex mineral: trace elements, isotopes and the problem of incoming mineral elements with drinking water:

Abstracts 4 International FESTEM Symposium on trace elements and minerals in medicine and biology / E.V. Uspenskaya, A.V. Syroeshkin, T.V. Pletneva // Trace elements in medicine. – 2010. – Vol.11, № 2. – P.50.

286. Uush, T. Calcium intake and serum calcium status in Mongolian children / T. Uush // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2014. – Vol. 144. P. 167–171.

287. Via, M. The Malnutrition of obesity: micronutrient deficiencies that promote diabetes / M. Via // International Scholarly Research Network (ISRN) Endocrinology. – 2012. – Vol. 2012. – P. 103472.

288. Vitamin D status in relation to glucose metabolism and type 2 diabetes in septuagenarians / C. Dalgard, M.S. Petersen, P. Weihe [et al.] // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 34(6). – P. 1284-1288.

289. Vitamin D supplementation and serum levels of magnesium and selenium in type 2 diabetes mellitus patients: gender dimorphic changes / N.M. Al-Daghri, K.M. Alkharfy, N. Khan [et al.] // Int J Vitam Nutr Res. – 2014. – Vol. 84, № 1-2. – P.27-34.

290. Vitamin D and type 2 diabetes / P. Lips, M. Eekhoff, N. van Schoor [et al.] // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2017. – Vol. 173. – P. 280–285.

291. Vitamin D Supplementation Reduces Both Oxidative DNA Damage and Insulin Resistance in the Elderly with Metabolic Disorders / S. Wenclewska, I. Szymczak-Pajor, J. Drzewoski [et al.] // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20(12). – P. 2891.

292. Vitamin E function and requirements in relation to PUFA / D. Raederstorff, A. Wyss, P.C. Calder [et al.] // Br J Nutr. – 2015. – Vol. 114(8). – P. 1113–1122.

293. Vlassara, H. Advanced Glycation End Products and Diabetes: Cause, Effect, or Both? / H. Vlassara, J. Uribarri // Curr Diab Rep. –2014. –Vol. 14(1). – P. 453.

294. Wang, T. Circulating Vitamin E Levels and Risk of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction: A Mendelian Randomization Study / T. Wang, L. Xu // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11(9). – P. 2153.
295. Wang, X.F. The associations between hypovitaminosis D, higher PTH levels with bone mineral densities, and risk of the 10-year probability of major osteoporotic fractures in Chinese patients with T2DM / X.F. Wang, J.J. Yu, X.J. Wang // *Endocrine Practice*. – 2018. – Vol. 24(4). – P. 334-341.
296. Wang, S. Dietary antioxidant synergy in chemical and biological systems / S. Wang, F. Zhu // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* –2017. –Vol. 57. – P. 2343–2357.
297. William, J.H. Magnesium Deficiency and Proton-Pump Inhibitor Use: A Clinical Review / J.H. William, J. Danziger // *J. Clin. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 56. – P. 660–668.
298. Wine Flavonoids in Health and Disease Prevention / I. Fernandes, R. Pérez-Gregorio, S. Soares [et al.] // *Molecules*. – 2017. – Vol. 22. – P. 292.
299. Zarkovic, K. Contribution of the HNE-immunohistochemistry to modern pathological concepts of major human diseases / K. Zarkovic, A. Jakovcevic, N. Zarkovic // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2017. – Vol. 111. – P. 110–126.
300. Zhang, X.W. My Element: Selenium / X.W. Zhang // *Chem. Eur. J.* – 2019. –Vol. 25. – P. 2649–2650.

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**



**МИНЗДРАВ РОССИИ**  
 Федеральное государственное бюджетное  
 образовательное учреждение высшего  
 образования «Южно-Уральский  
 государственный медицинский университет»  
 Министерства здравоохранения  
 Российской Федерации  
 (ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной,  
 инновационной и международной  
 работе



Л.Ф. Телешева

2021 г.

**АКТ**  
 О внедрении в учебный процесс  
 результатов диссертационной работы

Черепановой Кристины Александровны по теме «Оценка антиоксидантного эффекта дигидрокверцетина на показатели перекисного окисления липидов у больных сахарным диабетом 2 типа, проживающих в северном регионе» в практику кафедры Биохимии имени Р.И. Лифшица ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя, проректора по учебной, внеучебной и воспитательной работе, доктора медицинских наук, доцента Рассохиной Л.М., заведующего кафедрой Биохимии имени Р.И. Лифшица, доктора медицинских наук, доцента Синицкого А.И., заведующего учебной работой кафедры Биохимии имени Р.И. Лифшица, кандидата медицинских наук Горностаевой А.Б., удостоверяем, что результаты диссертационной работы Черепановой Кристины Александровны внедрены в учебный процесс кафедры Биохимии имени Р.И. Лифшица: в содержание лекций (тема «Взаимосвязь обменных процессов. Биохимия сахарного диабета») и практических занятий (темы «Обмен углеводов», «Обмен липидов») дисциплины «Биохимия» для обучающихся по основной профессиональной образовательной программе высшего образования – программе специалитета (31.05.01 Лечебное дело), с 01.09.2021 (Протокол № 1 от 31.08.2021).

В процессе выполнения диссертации «Оценка антиоксидантного эффекта дигидрокверцетина на показатели перекисного окисления липидов у больных сахарным диабетом 2 типа, проживающих в северном регионе» установлено, что недостаточная обеспеченность организма цинком, селеном и витаминами Е, С, D ассоциируется со значительным снижением активности антиоксидантной системы защиты организма при

сахарном диабете 2 типа, а прием флавоноида дигидрокверцетина на протяжении 12 недель способствует эффективной коррекции окислительного стресса. Основные положения диссертационного исследования расширяют представления о роли алиментарных факторов в механизмах нарушения обмена углеводов и липидов в условиях негативного влияния среды обитания.

Проректор по учебной, внеучебной  
и воспитательной работе,  
доктор медицинских наук, доцент

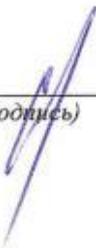


---

(подпись)

Л.М. Рассохина

Заведующий кафедрой  
Биохимии имени Р.И. Лифшица,  
доктор медицинских наук, доцент



---

(подпись)

А.И. Сеницкий

Заведующий учебной работой кафедры  
Биохимии имени Р.И. Лифшица,  
кандидат медицинских наук



---

(подпись)

А.Б. Горностаева

Департамент образования и молодежной политики  
Ханты-Мансийского автономного округа – Югры



Бюджетное учреждение высшего образования  
Ханты-Мансийского автономного округа – Югры  
**«ХАНТЫ-МАНСИЙСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»**

628011 г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40  
тел. (3467) 32-45-88 факс (3467) 32-45-88  
e-mail [hmgmi2006@mail.ru](mailto:hmgmi2006@mail.ru)  
ИНН 8601014919 КПП 860101001  
РКЦ г. Ханты-Мансийска р/с 40601810200003000001

«УТВЕРЖДАЮ»  
Ректор БУ «Ханты-Мансийская  
государственная медицинская  
академия»  
профессор В.Л. Янин  
«08» 11 2021 г.

08.11.2021 № 1866  
На исх. \_\_\_\_\_ № \_\_\_\_\_

### А К Т о внедрении результатов научного исследования

Мы, нижеподписавшиеся, проректор по научно-исследовательской работе, д.тех.н., Нехорошева А.В., проректор по последипломному образованию д.м.н., доцент Каспарова А.Э., зав. аспирантурой, к.б.н., доцент Карпова Я.А. БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» составили настоящий акт о том, что результаты диссертационного исследования Черепановой Кристины Александровны на тему «Оценка антиоксидантного эффекта дигидрохверцетина на показатели перекисного окисления липидов у больных сахарным диабетом 2 типа, проживающих в северном регионе» включены в элективные курсы «Витамины и микроэлементы на страже здоровья» и «Адаптация человека на Севере» для аспирантов по направлению подготовки 30.06.01 - фундаментальная медицина.

Проректор по НИР, д.тех.н.

А.В. Нехорошева

Проректор по ПДО,  
д.м.н., доцент

А. Э. Каспарова

Зав. аспирантурой,  
к.б.н., доцент

Я.А. Карпова

Подписи А.В. Нехорошевой, А.Э. Каспаровой, Я.А. Карповой заверяю

Начальник отдела кадров



С.С. Денисова

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«СЕВЕРНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России)  
163069, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51  
Тел.: (8182) 285791  
Факс: (8182) 286595  
E-mail: info@sgmu.ru  
ОКПО 01962988, ОГРН 1022900529431  
ИНН/КПП 2901047671/290101001

«УТВЕРЖДАЮ»  
Первый проректор,  
проректор по учебной работе  
ФГБОУ ВО «Северный государственный  
медицинский университет»  
(г. Архангельск) Минздрава России  
д.м.н. А.С. Оправин



2021 г.

«09» 11 2021 г. № 51/3585

на № \_\_\_\_\_ от « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_ г.

### А К Т

#### о внедрении результатов научного исследования

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председатель зав. кафедрой патологической физиологии д.м.н., доцент Н.В. Соловьева, члены: доцент кафедры патологической физиологии к.м.н., доцент А.В. Лебедев, доцент кафедры патологической физиологии к.м.н., доцент Е.А. Лебединцева составили настоящий акт и удостоверяем, что материалы диссертационной работы Черепановой Кристины Александровны на тему: «Оценка антиоксидантного эффекта дигидрохверцетина на показатели перекисного окисления липидов у больных сахарным диабетом 2 типа, проживающих в северном регионе» используются в учебном процессе на кафедре патологической физиологии в рамках проведения занятий по патологии углеводного обмена с обучающимися 3 курса по образовательной программе «Лечебное дело».

#### Председатель:

Зав. кафедрой, д.м.н., доцент

Н.В. Соловьева

#### Члены комиссии:

к.м.н., доцент

А.В. Лебедев

к.м.н., доцент

Е.А. Лебединцева

Подписи Н.В. Соловьевой, А.В. Лебедева, Е.А. Лебединцевой заверяю

Начальник отдела кадров



А.В. Заму