

Применение биофлавоноида диквертина в комплексной терапии сахарного диабета типа 2

Недосугова Л.В., к.м.н., ММА им. И.М. Сеченова

Прогрессирование распространенности сахарного диабета типа 2 (СД) приобрело характер «неинфекционной эпидемии» и, по прогнозам экспертов ВОЗ, число больных СД типа 2 должно удвоиться за период с 1997 по 2025 г. со 143 до 380 млн человек [1]. Течение СД осложняется развитием специфических сосудистых осложнений, так называемых микроангиопатий, и бурным прогрессированием атеросклероза, приводящего к сердечно-сосудистой летальности больных СД в 4-5 раз чаще по сравнению с общей популяцией. Тяжесть СД типа 2 со временем усугубляется не только прогрессированием микро- и макроангиопатий, но и нарастанием инсулиновой недостаточности, приводящей к необходимости заместительной инсулинотерапии. По данным статистики, ежегодно 5-10% больных СД типа 2 нуждаются в переводе на инсулинотерапию. Таким образом уже через 10-20 лет от начала болезни каждый больной СД типа 2 нуждается в инсулине.

В настоящее время общепризнана роль хронической гипергликемии в развитии диабетических сосудистых осложнений и все больше появляется данных, подтверждающих повреждающий эффект

«глюкозо-токсичности» на секреторные возможности инсулярного аппарата. Механизмы повреждающего действия хронической гипергликемии остаются во многом неясными, однако предполагается, что важную роль в развитии этих нарушений играют свободные радикалы, образующиеся при аутоокислении глюкозы. Мощный цитотоксический эффект свободных радикалов, используемых природой для уничтожения патогенных микроорганизмов и собственных дефектных клеток-мутантов, таит в себе потенциальную опасность, поскольку неконтролируемая утечка свободных радикалов может привести к необратимым повреждениям молекул липидов, белков и нуклеиновых кислот. Именно поэтому в живом организме существуют регуляторные механизмы, ограничивающие накопление этих высокотоксичных продуктов: это естественные антиоксиданты, такие как витамины С, Е, глутатион и антиоксидантные ферменты (каталаза, супероксиддисмутаза - СОД и глутатионпероксидаза - ГП). Чрезмерное накопление свободных радикалов, приводящее к развитию окислительного стресса, при СД может быть обусловлено, с одной стороны, самоокислением глюкозы в условиях

гипергликемии и с другой - снижением активности антиоксидантной защиты.

Патогенез СД типа 2, по современным представлениям, обусловлен двумя ключевыми нарушениями: развитием инсулинерезистентности периферических тканей-мишеней и неадекватной секрецией инсулина, необходимой для преодоления барьера резистентности к инсулину. Оба этих дефекта взаимно усиливают друг друга: за счет компенсаторной гиперинсулинемии усиливается инсулинерезистентность, а за счет снижения чувствительности к инсулину возрастает потребность в секреции инсулина [2]. Развивающаяся в итоге гипергликемия, вызывающая окислительный стресс за счет аутоокисления глюкозы, приводит к повреждению фосфолипидного слоя плазматических мембран тканей-мишеней и β-клеток, способствуя прогрессированию инсулинерезистентности и снижению секреторных возможностей инсулярного аппарата за счет апоптоза β-клеток. Уменьшая выраженность окислительного стресса с помощью антиоксидантной терапии, теоретически можно не только замедлить прогрессирование диабетических сосудистых осложнений и инсулиновой недостаточности, но и снизить резистентность

клеток к инсулину, способствуя тем самым лучшей компенсации углеводного обмена.

Многочисленные исследования посвящены изучению антиопротекторных и антиоксидантных свойств природных флавоноидов, в том числе и при диабетической микро- и макроангиопатии [3,4]. В исследованиях Robak и Gryglewsky (1988 г.) показано, что природные флавоноиды в отличие от антиоксидантов нефлавоноидной природы оказывают более выраженное действие за счет того, что не только «улавливают» свободные радикалы кислорода, его так называемые активные формы (AP), но и благоприятно влияют как на сосудистую стенку, так и на систему гемостаза [4]. Отсюда понятен тот огромный интерес, который проявляется сегодня к природным флавоноидам, в частности к изучению их антиопротекторных свойств.

Флавоноиды являются полифенолами растительного происхождения. Особенности антиоксидантного действия этих веществ состоят в том, что они могут инактивировать не только гидропероксидный ($LO_2\bullet$) и алкоксильный ($LO\bullet$) липидные радикалы, но и супероксидный анион-радикал ($O_2\bullet$) [5]. Наличие антирадикальных свойств у экстрактов некоторых растений основывается на том, что химическая структура флавоноидов содержит ароматическое кольцо и присоединенные к нему OH-группы, которые способны тормозить процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) на стадии кислородной инициации и передачи элек-

Показатель	Доноры	Группа сравнения		1 группа(ДКВ)	
		Исходно	Через 12 нед	До лечения	После
HbA1C, %	5,5±0,1	6,69±0,15	6,65±0,21 [#]	6,69±0,15	6,124±0,096**
ХС, ммоль/л	4,79±0,45	5,82±1,0	5,68±0,9 [#]	5,44±0,48	4,86±0,50**
ТГ, ммоль/л	0,94±0,18	1,33±0,23	1,16±0,27 [#]	1,22±0,23	0,98±0,22**
ЛПВП, ммоль/л	1,58±0,26	1,21 ±0,21	1,2±0,18 [#]	1,22±0,23	1,41±0,19**
ЛПНП, ммоль/л	2,78±0,38	4,01±0,9	3,96±0,75 [#]	3,68±0,53*	3,01 ±0,55**
МДА в ЛПНП, нмоль/1 мг белка	1,18±0,15	2,499+ 0,367	1,613±0,278	2,69±0,421	1,211 ±0,198*

* $p<0,05$, ** $p<0,01$ по сравнению с исходными показателями.
#Изменения недостоверны.

tronov с одной активной формы на другую [6].

Возможным механизмом утилизации кислородных радикалов является способность гидроксильного соединения флавоноидов отдавать атом водорода и связывать более токсичные соединения, нейтрализуя их таким образом [7].

Фенольными антиоксидантами принято называть любые соединения $Ar(OH)_n$, в которых одна или несколько гидроксильных групп (OH) соединены с ароматическим ядром (Ar), при этом молекулы могут содержать несколько фрагментов $Ar(OH)_n$. Анализ сравнительной активности флавоноидов показал, что очень важным является наличие двух гидроксильных групп в орто- положениях в В-кольце и гидроксильной группы в позиции С-3 [6].

В реакции $ArOH + RO_2 \rightarrow ArO_2\bullet + ROOH$ не отмечается

исчезновения свободной валентности, а имеет место только замена гидропероксидного радикала $RO_2\bullet$ феноксильным $ArO_2\bullet$, однако при этом достигается эффект ингибирования свободно-радикального окисления, обусловленный большей стабильностью $ArO_2\bullet$, который практически не участвует в продолжении цепей окисления. Флавоноиды могут восстанавливать активность L-токоферола, отдавая атом водорода L-токоферольному радикалу [7], последний формируется, когда отдает свой собственный атом водорода из гидроксильной группы пероксильному радикалу, таким образом прерывая цепочку ПОЛ. Также возможным механизмом действия флавоноидов может быть хелация ионов металлов Fe и Cu.

Дигидрокверцетин (ДКВ; диквертин - отечественный препарат производства ОАО Завод экологической тех-

Таблица 2.

Изменения показателей углеводного обмена и критериев инсулинорезистентности на фоне применения диквертина у пациентов с СД типа 2

Показатель	Гликемия базальная, ммоль/л	Гликемия постпрандиальная, ммоль/л	HbA1c, %	IR-HOMA	ISI
Пациенты до применения диквертина (n=40)	6,31 ± 0,15	11,11 ± 0,69	6,69±0,15	3,05±0,39	87,3±14,1
Пациенты после применения диквертина (n=20)	5,28±0,12** **p<0,001 6,43±0,16* *p<0,1	9,73±0,64* *p< 0,05	6,124±0,096* *p<0,01 6,648±0,21* *p>0,1	1,61±0,25** **p<0,001 2,67±0,73*	128,2±24,1* *p<0,05
Группа сравнения (n=20)	6,43 ± 0,16, p > 0,1	—	6,648 ± 0,21, p> 0,1	*p> 0,1	—

ники и экопитания «ДИОД», Москва) представляет собой 3, 3,4, 5, 7- пентагидроксифлавон, который получают из измельченной древесины лиственницы сибирской (*Larix cibir- ica L*). По химическому строению ДКВ является соединением, родственным кверцетину, и представляет собой его гидрированный по гетероциклическому фрагменту аналог. Кроме того, ДКВ по своим химическим свойствам является активным антиоксидантом [8], т.е. веществом, связывающим свободные радикалы. В работе В. К. Колхира и соавт. (1995 г.) выявлены капилляропротекторные и антиоксидантные свойства ДКВ (превосходящие в ряде случаев эффект кверцетина), сочетающиеся с противовоспалительным, гастро- и гепатопротекторным, гиполипидемическим и диуретическим действием [9]. Вероятно, он обладает прямой антирадикальной активностью, преимущественно за счет взаи-

модействия с липидными радикалами. В то же время ДКВ, как и кверцетин, является скавенджером супероксидных анионов [8]. Как вещество, обладающее высокой степенью биологической активности, ДКВ оказывает ряд положительных эффектов на обменные реакции и динамику патологических процессов. Его способность снижать в крови содержание липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [2] позволяет рассматривать производные ДКВ как профилактические и лечебные средства против атеросклероза. Отмечена способность препарата ингибировать окисление липосомальной мембранны из яичных фосфолипидов, индуцированное сульфатом железа или системой Fe²⁺-аскорбат. Причем антиокислительная активность ДКВ сравнима с активностью α-токоферола. Также установлено, что таксифолин, аналог ДКВ, ингибировал АР в хрусталике крыс, а также накопление сорбитола в эритроцитах человека [3].

Ранее нами продемонстрирована способность природного биофлавоноида диквертина подавлять активность процессов ПОЛ в мембранах эритроцитов и тромбоцитов пациентов с СД типа 2, что проявлялось в снижении содержания малонового диальдегида (МДА) в клеточной мемbrane, повышением активности ключевых антиоксидантных ферментов СОД, каталазы и ГП в эритроцитах, снижением агрегационной активности тромбоцитов, связанной с уменьшением содержания кальция в кровяных пластинках и продукции тромбоксана [10]. Применение диквертина в комплексной терапии пациентов с СД типа 2 способствовало снижению активности Na+/H+-обменника в эритроцитарной мемbrane и повышению продукции NO, определяемой по уровню нитритов и нитратов в плазме пациентов [11, 12]. Все это убедительно доказывает положительное влияние ДКВ на функциональную активность форменных элементов, реологию крови и на эндотелиальную дисфункцию при СД, что способствует замедлению прогрессирования диабетических сосудистых осложнений, как это было показано нами на примере диабетической проприолиферативной ретинопатии у пациентов с СД типа 2 [12]. Однако наиболее эффективным результатом применения диквертина по сравнению с другими антиоксидантами явилось значимое снижение уровня HbA1c на 7% от исходного (p<0,05), без изменения дозы сопутствующей сахароснижающей терапии [10].

Все изложенное побудило нас исследовать возможные эффекты действия диквертина на чувствительность к инсулину и секреторные возможности инсулярного аппарата, сопоставив их с антиоксидантной активностью препарата

Цель настоящего исследования - изучение влияния дигидрокверцетина (диквертина) на оксидантный статус, чувствительность к инсулину и секреторные возможности у больных СД типа 2.

Материалы и методы

В исследование были включены 40 предварительно компенсированных ($HbA1c\ 6,69\pm0,2\%$) пациентов (16 мужчин и 24 женщины) в возрасте $56,2\pm8,5$ года с длительностью СД $0,4\pm0,12$ года. Индекс массы тела (ИМТ) составлял $33,3\pm6,3$ кг/м². Случайным образом участников исследования рандомизировали либо в группу, в течение 12 нед дополнительно к пероральной сахароснижающей терапии (метформин в суточной дозе 2000-2500 мг) получавшую диквертин в суточной дозе 120 мг, либо в группу сравнения (антиоксидантная терапия не проводилась). В качестве контроля обследовали 20 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту, не имевших указаний на нарушение толерантности к углеводам и наличие СД у родственников.

До начала и в конце исследования контролировали $HbA1c$ на приборе DCA 2000 Analyzer («Bayer») методом латексного ингибиования иммуноагглютинации с помощью Hemoglobin Alc Reagent Kit. Ли-

Таблица 3.					
Динамика инсулинового ответа на углеводную нагрузку до и после приема диквертина у пациентов с СД типа 2					
Время наблюдения	ИРИ0 мкЕ/мл	ИРИ1 час мкЕ/мл	ИРИ2 часа мкЕ/мл	$\Delta\text{ИРИ} = (\text{ИРИ1}-\text{ИРИ0})$, %	AUCинс/AUCглюк
До приема диквертина	$11,29\pm1,8$	$53,9\pm8,8$	$59,6\pm12,9$	$427,2\pm48,8$	$0,251\pm0,043$
Через 3 мес	$7,99\pm1,3^*$	$73,1\pm21,6$	$46,3\pm10,3$	$763,6\pm168,8^*$	$0,295\pm0,048^{**}$

* $p<0,05$,

** $p<0,01$

пицы сыворотки крови определяли ферментативным методом с помощью наборов Берингер-Манхайм. Содержание вторичного продукта свободнорадикального окисления липидов - МДА - в ЛПНП определяли по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой при 532 нм на приборе «Hitachi-557» [13].

Для оценки чувствительности к инсулину до и после курса антиоксидантной терапии мы использовали расчетные математические модели HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) [14] и ISI (Insulin Sensitivity Index) [15], которые, по мнению большинства исследователей, наиболее четко коррелируют с «золотым стандартом» при оценке инсулиновой чувствительности - «euglycemic clamp technic» [16].

Для оценки секреторных возможностей инсулярного аппарата использовали индекс базальной секреции инсулина - ISecrHOMA [14] и индекс высвобождения инсулина - InsulinoGenic Index (IGI), определяемый по соотношению площади под кривой инсулинового ответа к площади под кривой колебаний гликемии в

ходе перорального глюкозотolerантного теста (ОГTT) [15]. Уровень ИРИ определяли радиоиммunoлогическим анализом с помощью наборов «Иммунотек» (Венгрия).

Статистическую обработку производили на компьютере с использованием специального статистического пакета «SPSS 9.0» (SPSS Inc., США). Для определения достоверности различий между сравниваемыми группами использовали t-критерий Стьюдента. Достоверность динамических изменений исследуемых параметров до и после лечения определяли с помощью непараметрических методов вариационного анализа (критерий Вилкоксона). Различия считались достоверными при $p<0,05$. Все средние значения в таблицах представлены в виде $M\pm m$.

Результаты и обсуждение

Как указывалось выше, больных включали в исследование только при условии стабильного достижения удовлетворительной компенсации углеводного и липидного обмена в соответствии с критериями European Diabetes Policy

Group (1998 г.). Вместе с тем, несмотря на удовлетворительные показатели углеводного и липидного обмена у больных СД типа 2 сохраняется дислипидемия, проявляющаяся в гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, наряду с повышением содержания ЛПНП и снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) по сравнению с донорами ($p<0,001$; табл. 1). Назначение природных флавоноидов приводило к достоверному снижению МДА в липопротеинах плазмы, снижению холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) практически до уровня контроля (см. табл. 1).

Выявленная нами нормализация липидного спектра крови, проявившаяся в достоверном снижении ХС, ТГ и повышении ЛПВП на фоне снижения ЛПНП ($p<0,05$), свидетельствует о гиполипидемическом действии препарата, что подтверждает данные K.Igarachi и соавт. [5], выявивших снижение ЛПНП в плазме крови и печени крыс под воздействием ДКВ. Известно, что при окислительном стрессе свободнорадикальное окисление липидов, ведущее к накоплению липопероксидов, ингибирует ключевой фермент катаболизма ХС в печени - микросомальную 7 α -гидроксилазу [17], что нарушает ферментативную регуляцию катаболизма ХС и должно приводить к поддержанию его стабильно высокого уровня в крови. В этих условиях гепатоциты могут секретировать в кровяное русло липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), включающие окисленные ЛПНП,

которые подвергаются окислительной деструкции с образованием МДА. Возможно, блокирование свободно-радикального окисления липидов с помощью флавоноидов, что проявляется значимым снижением образования МДА, снижает токсическое действие липопероксидов на печеночную 7 α -гидроксилазу и тем самым способствует повышению катаболизма ХС и повышению ЛПВП, а также снижению печеночной продукции ЛПОНП.

При лечении пациентов, страдающих СД типа 2, диквертином получено достоверное снижение HbA1c с $6,69\pm0,15$ до $6,124\pm0,096\%$ ($p<0,01$), сопровождавшееся улучшением гликемического контроля, по данным базальной и постпрандиальной гликемии, что может быть обусловлено снижением продукции активных форм кислорода при компенсации углеводного обмена и, как следствие, уменьшением образования КПНГ, к которым относится и HbA1c. Вместе с тем снижение базальной гликемии без изменения дозы сопутствующей сахароснижающей терапии, как показано в табл. 2, предполагает повышение чув-

ствительности периферических тканей и, в первую очередь, печени к циркулирующему инсулину, что и обуславливает, по-нашему мнению, снижение глюконеогенеза и базальной гликемии.

Исходя из этого предположения, мы рассчитали чувствительность к инсулину двумя методами - HOMA-IR и ISI [14, 15]. Чтобы исключить вариабельность изменений, оценку чувствительности к инсулину провели одновременно с ОГTT, на фоне проведения которого пациенты продолжали прием базовой сахароснижающей терапии.

Как видно из представленных в табл. 2 данных, получено достоверное снижение индекса инсулинорезистентности (IR) по модели HOMA с $3,05\pm0,39$ до $1,61\pm0,25$ ($p<0,005$) и повышение индекса чувствительности к инсулину ISI с $87,3\pm14,1$ до $128,2\pm24,1$ ($p<0,05$). В группе сравнения таких изменений не наблюдалось (рис. 1).

Для подтверждения взаимосвязи выраженной окислительного стресса и инсулинорезистентности мы провели корреляционный анализ между уровнем вторичного продукта

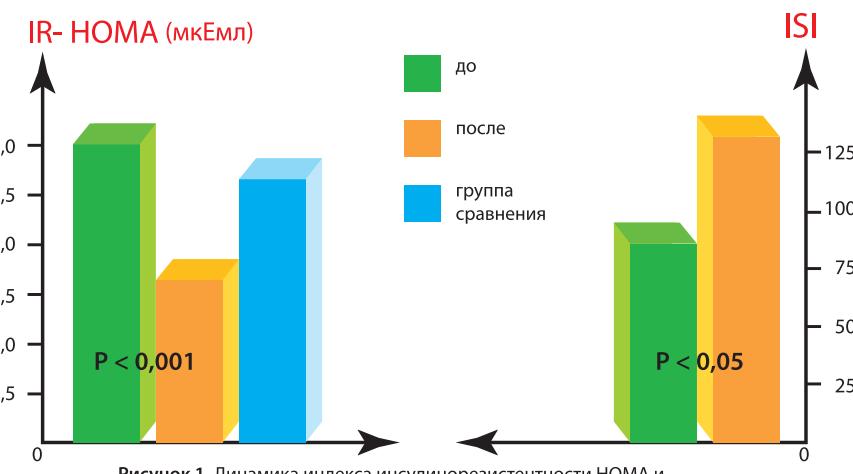


Рисунок 1. Динамика индекса инсулинорезистентности HOMA и чувствительности к инсулину ISI на фоне терапии диквертином

ПОЛ - МДА в ЛПНП и индексом инсулинерезистентности HOMA-IR. Мы получили прямую корреляцию между уровнем МДА в ЛПНП и индексом HOMA-IR с коэффициентом корреляции $r=0,755$ ($p<0,005$). Таким образом, снизив проявления окислительного стресса с помощью антиоксиданта флавоноидного ряда диквертина (ДКВ), мы одновременно получили и снижение инсулинерезистентности, достоверно коррелирующее со снижением выраженности окислительного стресса.

В группе пациентов, получавших диквертин в комбинации с метформином, мы отметили достоверное снижение HbA1c на 7% от исход-

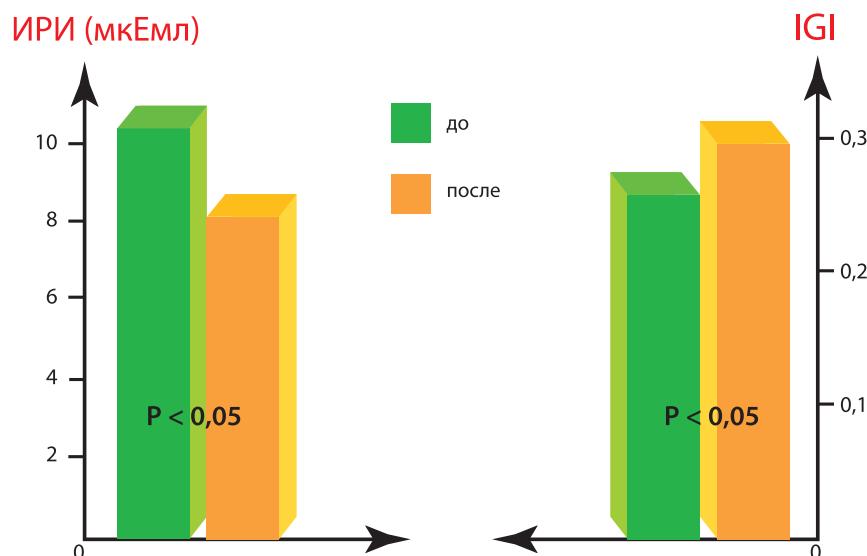


Рисунок 2. Динамика базальной секреции ИРИ и индекса высвобождения инсулина (IGI) на фоне приема диквертина

ного ($p<0,05$) без изменения дозы сопутствующей сахароснижающей терапии. Меха-

низм такого положительного влияния диквертина на углеводный обмен может быть

СНИЖАЕТ РИСК ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

КАПИЛАР создан на основе биофлавоноида лиственницы сибирской - дигидрокверцетина. Капилар – лидер по количеству клинических исследований (более 20).

Капилар включен в клинические рекомендации для специалистов восстановительной медицины, терапевтов, кардиологов, пульмонологов, эндокринологов, невропатологов, хирургов лечебно-профилактических и санаторно-курортных учреждений
«Применение биологически активной добавки «Капилар» в медицинской практике»



“Здоровье человека определяется... здоровьем его капилляров.”

Доктор А.С. Займаков

КАПИЛАР®

1 таб. содержит
10 мг дигидрокверцетина

КАПИЛАР прошел клинические исследования в ГНИЦ профилактической медицины Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Институте мозга человека РАН, Центральном военно-клиническом авиационном госпитале, Российском университете дружбы народов.

Добавление БАД «Капилар» в комплексную терапию сахарного диабета II типа способствовало:

- улучшению микроциркуляции крови
- снижению риска прогрессирования диабетических ангиопатий
- улучшению гликемического контроля и чувствительности к инсулину

Препарат «Капилар» нормализует липидный профиль, и может использоваться для профилактики дальнейшего прогрессирования атеросклероза.



www.procapiar.ru

СГР № RU.77.99.11.003.E.017042.04.11

связан со снижением инсулинерезистентности периферических тканей, выявленной нами при расчете индекса инсулинерезистентности НОМА, что косвенно подтверждается и снижением индекса базальной секреции инсулина, рассчитанного по этому методу. Нам показалось интересным выявить эффект антиоксиданта флавоноидного ряда диквертина на секреторные возможности инсулярного аппарата. С этой целью пациентам, достигшим компенсации углеводного обмена на фоне приема метформина, мы провели ОГТТ с определением концентрации инсулина исходно (натощак) и через 1 и 2 ч после приема глюкозы.

После проведения ОГТТ пациентам был назначен диквертин в суточной дозе 120 мг.

Через 3 мес приема диквертина ОГТТ повторили. Уровни гликемии и инсулинемии определяли в те же временные интервалы. Как видно из данных, представленных в табл. 3 и на рис. 2, после 3-месячного курса диквертина было достигнуто достоверное повышение ($p<0,05$) стимулированной секреции инсулина, выраженной в процентах по сравнению с базальным уровнем ИРИ. При этом уровень базальной инсулинемии по сравнению с исходным снизился ($p<0,05$), что свидетельствует о снижении инсулинерезистентности периферических тканей. При расчете индекса высвобождения инсулина, определяемого по отношению площади под кривой инсулинового ответа (AU-

Синс) к площади под кривой изменения гликемии (AUC-глюк) в ходе ОГТТ, мы получили достоверное повышение индекса высвобождения инсулина (IGI) ($p<0,01$).

Для выяснения возможной взаимосвязи окислительного стресса и функционального состояния β -клетки, мы провели оценку корреляции улучшения секреторных возможностей инсулярного аппарата по проценту возрастания уровня ИРИ на пике всасывания глюкозы (через 1 ч) со снижением выраженности окислительного стресса, определяемого по уровню МДА в ЛПНП плазмы наших пациентов, выявленных на фоне применения диквертина. Полученная нами обратная корреляция $r=-0,411$ ($p<0,05$) между процентом прироста ИРИ и снижением МДА, на наш взгляд, свидетельствует о положительном влиянии диквертина на секреторные возможности инсулярного аппарата за счет удаления активных форм кислорода и снижения проявлений окислительного стресса, ведущего к апоптозу β -клеток.

Возможным механизмом утилизации кислородных радикалов является способность гидроксильного соединения флавоноидов отдавать атом водорода и связывать более токсичные соединения, нейтрализуя их [7].

Как указывалось выше, для активности флавоноидов очень важным является наличие двух гидроксильных групп в ортоположениях в В-кольце и гидроксильной группы в позиции С-3 [6]. У но-

вого флавоноида диквертина присутствуют гидроксильные группы в этих положениях.

Наши данные совпали с данными ряда авторов [18] и могут свидетельствовать о том, что полигидроксилированные агликоновые флавоноиды являются мощными ингибиторами ПОЛ, подчеркивая еще раз значение гидроксильной группы во флавоновом ядре. Гидроксильная группа в положении 7 диссоциирует первой и является главным местом атаки пероксильным радикалом [7, 18]. В составе диквертина есть гидроксильная группа в позиции 7.

Таким образом, обобщая полученные данные, можно сделать вывод о наличии несомненных антиоксидантных свойств у отечественного биофлавоноида диквертина, при применении которого происходит снижение риска прогрессирования диабетических ангиопатий, улучшаются гликемический контроль и чувствительность к инсулину. Вместе с тем включение в комплексную терапию антиоксиданта диквертина способствовало повышению секреторных возможностей инсулярного аппарата, что позволяет надеяться на сохранение остаточной секреции инсулина при длительном применении антиоксидантной терапии.

Литература:

1. World Health Organisation: «The World Health Report 1998. Life in 21st Century - a Vision for ALL» Geneva: World Health Organisation, 1998.
2. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997; 5:177-269-
3. Haraguchi H, Ohmi L, Fukuda A et al. Inhibition of aldosereductase and sorbitol accumulation by astilbin and taxifolin dihydroflavols in Engelhardtia chryssolepis. *Biosci Biotechnol Biochem* 1997;61 (4): 651-4-
4. Robak J, Gtyglewsky Rf. Flavonoids are scavengers of superoxide anions. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 837-42.
5. Igarashi K, Uchid J, Murakami N et al. Effect of astilbin tea from leaves of Engelhardtia chryssolepis on the serum and liver lipid concentration and on the erythrocytes and liver antioxidant enzyme activities of rats. *Biosci Biotecnol Biochem* 1996; 60 (3): 513-5-
6. Middleton Elliott et al The effects of plant flavonoids on mammalian cells. Implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacol Rev* 2000;52 (Issue 4): 673-751.
7. Медведев ЮВ Толстой АД. Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма. М: ООО «Терра-Календарь и Прамоушн», 2000.
8. Тюкавкина НА, Руленко И А, Колесник ЮА Природные флавоноиды как пищевые антиоксиданты и биологически активные добавки. Вопросы питания. 1996; 2:33-8.
9. Колхир ВК, Тюкавкина НА, Быков ВА. и др. Диквертин - новое антиоксидантное и капилляропротекторное средство. Хим.-фарм. журн. 1995; 9:61.
10. Недосугова ЛВ., Валковой АК, Рудько ИА. и др. Сравнительная оценка эффективности биофлавоноидов, Диквертина и Танакана в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа. Клин, фармакал. и тер. 2000; 4:65-7.
11. Балаболкин МП. Белоярцева М.Ф., Недосугова ЛВ. и др. Влияние биофлавоноидов на интенсивность свободнорадикального окисления и активность Na+/H+-обменника у больных сахарным диабетом типа 2. Сахарный диабет. 2003;3:43-51.
12. Балаболкин МИ., Недосугова ЛВ, Рудько ИА. и др. Применение антиоксидантов флавоноидного ряда в лечении диабетической ретинопатии при сахарном диабете типа 2. Пробл. эндокринол. 2003; 49 (3): 3-6.
13. Панкин ВЗ. Метаболизм липоперекисей в тканях млекопитающих. Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. М: Наука, 1981; 75-95-
14. Mattheius DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-9
15. Matsuda A, DeFronzo R. Insulin sensitivity indicated obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 1999; 22:1462-70.
16. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214-E223.
17. Ланкин ВЗ., Котелевцева НВ. Степень окисленности мембранных фосфолипидов и активность микросомальной системы гидроксилирования холестерина в печени животных при атерогенезе. Вопр. мед. хим. 1981; 27 (1): 133-6.
18. Kono Y, Kobayashi K, Tagaiva S et al. Antioxidant activity of polyphenolics in diets. Rate constants of reactions of chlorogenic acid and caffeic acid with reactive species of oxygen and nitrogen. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1335:335-42.