doi: 10.25005/2074-0581-2019-21-4-661-674

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА (ЧАСТЬ 2)

М.У. ШАРОФОВА[1,2], Ш.С. САГДИЕВА[1,2], С.Д. ЮСУФИ[3]

[1] Центр исследований инновационных технологий при Академии наук Республики Таджикистан, Душанбе, Республика Таджикистан
[2] Институт медицины Авиценны и фармакологии, Душанбе, Республика Таджикистан
[3] Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Авторами проведён анализ многочисленных научных исследований, касающихся проблемы сахарного диабета II типа, масштабы распространения которого вызывают опасения у специалистов во всём мире. Обзор посвящён изучению и анализу причин неуклонного роста заболеваемости данной патологией, высокого риска развития тяжёлых осложнений, сопутствующих заболеваний и летальных исходов, причин роста распространённости заболевания среди детей. Принимая во внимание недостаточную эффективность медикаментозного лечения диабета с использованием синтетических лекарственных препаратов, авторы приводят сведения о фитотерапии сахарного диабета. Во второй части данного обзора приводится анализ СД II типа, как системного заболевания, анализируются современные подходы к лечению данной патологии, вопросы современной фармакотерапии и её эффективности, возможности сочетания фармакотерапии и фитотерапии для повышения степени эффективности лечения диабета II типа и его осложнений. В обзоре рассматриваются перспективы более широкого применения фитотерапии при диабете для снижения риска развития тяжёлых осложнений, улучшения качества и продолжительности жизни лиц, страдающих данным заболеванием.
Ключевые слова: *сахарный диабет II типа, диабетогенез, фармакотерапия, фитотерапия.*

Для цитирования: Шарофова МУ, Сагдиева ШС, Юсуфи СД. Сахарный диабет: современное состояние вопроса (часть 2). *Вестник Авиценны.* 2019;21(4):661-74. Available from: https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-4-661-674.

DIABETES MELLITUS: THE MODERN STATE OF THE ISSUE (PART 2)

M.U. SHAROFOVA[1,2], SH.S. SAGDIEVA[1,2], S.D. YUSUFI[3]

[1] Center for Research on Innovative Technologies under the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan, Dushanbe, Republic of Tajikistan
[2] Institute of Avicenna's Medicine and Pharmacology, Dushanbe, Republic of Tajikistan
[3] Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

The authors analyzed numerous scientific studies on the problem of type 2 diabetes mellitus (T2DM), the extent of the spread is causing concern among experts around the world. The review examines and analyses the causes of the unrelated increase in the incidence of this pathology, the high risk of severe complications, comorbidities and deaths, reasons for the increase in the prevalence of the disease among children. Taking into account insufficient effectiveness of medical treatment of T2DM using synthetic drugs, the authors cites information on herbal medicine diabetes. The second part of this review provides an analysis of T2DM as a systemic disease, and analyses modern approaches to treatment pathology, issues of modern pharmacotherapy and its effectiveness, the possibility of combining pharmacotherapy and herbal medicine to improve the effectiveness of the treatment of T2DM and its complications. The review looks at the prospects for greater use of herbal medicine in diabetes to reduce the risk of severe complications, improve the quality and life expectancy of individuals, sufferers of this disease.
Keywords: *Type 2 diabetes, T2DM, diabetogenesis, pharmacotherapy, herbal medicine.*

For citation: Sharofova MU, Sagdieva ShS, Yusufi SD. Sakharnyy diabet: sovremennoe sostoyanie voprosa (chast' 2) [Diabetes mellitus: the modern state of the issue (part 2)]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2019;21(4):661-74. Available from: https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-4-661-674.

Сахарный диабет II типа как системное заболевание

За последние десятилетия многочисленными исследованиями подтверждено возникновение морфофункциональных нарушений практически во всех органах и системах организма при сахарном диабете (СД). Кроме структур эндокринной части поджелудочной железы, ответственных за производство гормонов и регуляцию их функциональной активности, при СД в патологический процесс вовлечены печень, почки, скелетная мускулатура, жировая ткань, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) с его микрофлорой, сердечно-сосудистая и нервная системы, включая их центральные и периферические отделы.

В конце XX века появились исследования, подтверждающие немаловажную роль α-клеток поджелудочной железы в регуляции уровня сахара в крови. У субъектов с СД II типа дисрегуляция активности α-клеток поджелудочной железы, связанная с аномальной чувствительностью к глюкозе и меньшим подавлением при гипергликемии, приводит к повышенной концентрации глюкагона в плазме и увеличению базальной скорости производства глюкозы печенью – HGP (Hepatic Glucose Production) [1, 2]. Таким образом, у пациентов-диабетиков со стойкой гиперглюкагонемией натощак, постпрандиальная продукция глюкозы в печени остаётся повышенной, также как на уровне голодания [3], в отличие от быстрого постпрандиального снижения, типичного для людей, не имеющих диабета [4]. Избыток глюкагона, а не дефи-

цит инсулина, возможно более существенен при развитии диабета. Подавление действия глюкагона должно эффективно уменьшать долгосрочные осложнения и метаболические расстройства при диабете, повышая качество жизни людей с диабетом [5, 6]. Глюкагон является главным продуктом секреции и основным мерилом функциональной активности α-клеток. Нарушенная регуляция секреции глюкагона играет важную роль в патогенезе СД II типа. Ориентация на глюкагон с антагонистом также заманчива, но дополнительные доклинические и клинические исследования являются обязательными для оценки потенциала антагонизма рецептора глюкагона в качестве терапевтического подхода для лечения СД II типа [5, 6]. Секреция глюкагона обычно подавляется высоким уровнем глюкозы, инсулина, амилина, соматостатина и GLP-1 [6]. Физиологические эффекты глюкагона определяются его гипогликемической контррегуляцией и включают увеличение производства глюкозы в печени, снижение окисления глюкозы и быструю мобилизацию накопленной глюкозы для экспорта в кровоток. Также глюкагон опосредует повышенные скорости окисления жирных кислот, характерные для голодания, эффекты активации связанного с G-белком рецептора глюкагона (GCGR); сигналов PPARα (рецептор альфа, активируемый пероксисомным пролифератором) и p38MAPK (p-38митоген-активируемая протеинкиназа), чтобы увеличить экспрессию ферментов, участвующих в β-окислении [7].

Ускорение окисления липидов обеспечивает энергию для анаболизма глюкозы. Хорошо известно, что в состояниях слабо контролируемого диабета с тяжёлой недостаточностью инсулина или кетоацидозом, концентрации глюкагона в плазме чрезвычайно высоки [8], и неспособность подавить уровень глюкозы в крови натощак, после еды способствует гипергликемии [9]. В процессе недавних исследований, проведённых на людях, стало очевидно, что подавление секреции глюкагона или антагонизация рецептора глюкагона представляют собой потенциально эффективные стратегии лечения пациентов с СД II типа [10, 11].

Исследования участия ЖКТ в регуляции содержания сахара в крови

Эти исследования показали тесную взаимосвязь функциональной активности пищеварительной системы и её микрофлоры с организмом хозяина. Эффект инкретина относится к хорошо установленному факту, что глюкоза, вводимая орально, имеет значительно больший инсулиновый ответ по сравнению с внутривенной инфузией глюкозы. Совместное воздействие двух инсулинотропных кишечных пептидов, GLP-1 и GIP, отвечает за эффект инкретина и снижение уровня глюкозы в крови [12]. Гормоны кишечника GLP-1 и GIP, секретируемые соответственно из кишечных L-клеток и K-клеток, определяют до 70% инсулин-секреторных реакций после приёма пищи [13]. Кроме того, GLP-1, как известно, является физиологическим ингибитором секреции глюкагона, тогда как GIP может стимулировать секрецию глюкагона [2, 14]. Существует множество свидетельств того, что GLP-1 способствует окислению жирных кислот, снижает липогенез в печени [15, 16] и может увеличить поглощение глюкозы в печени [17, 18]. Более того, постпрандиальный выброс GLP-1 может нарушить процессы насыщения в ортофронтальной коре, тем самым усиливая этот эффект [19].

Быстро растущая совокупность доказательств показывает, что микрофлора кишечника играет значительную роль в развитии инсулинорезистентности (ИР) [20]. Недавние исследования трансплантации микрофлоры от инсулинорезистентных доноров стерильным животным указывали на причинный эффект микрофлоры кишечника [21, 22]. Существует интенсивная биохимическая и иммунная «перекрёстная взаимосвязь» между микрофлорой кишечника и хозяином [23, 24]. С одной стороны, микрофлора кишечника может влиять на развитие ИР хозяина различными способами, включая аппетит хозяина, энергетический баланс, хранение жира, слабо выраженное воспаление и т.д. [25, 26]. С другой стороны, генетика и состояние здоровья хозяина могут оказывать влияние на микрофлору кишечника [21]. Гены человека, гены микробов и диета образуют сложную сеть взаимозависимостей [27, 28]. Микробиологическая среда кишечника является важной мишенью для управления СД II типа [29, 30].

Морфофункциональные изменения в центральной нервной системе

Указания на развитие периферических нейропатий, как осложнений СД при хроническом течении заболевания, неоднократно имели место в научной литературе. Исследования последних лет подтвердили развитие морфофункциональных изменений при СД и в центральной нервной системе, прежде всего в головном мозге. Отмечено, что мозг – чувствительный к инсулину орган [31]. Инсулин может проникать через гематоэнцефалический барьер, а β-рецептор инсулина высоко выражен в нейронах разных областей мозга [32]. Значительные изменения происходят в системах сигнализации головного мозга, регулируемых инсулином, инсулиноподобным фактором роста (IGF-1), лептином, допамином, серотонином, меланокортинами и GLP-1 даже на ранних стадиях СД II типа [33]. Кроме того, растёт понимание роли, которую может играть белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности 1 (ЛПНП1), в регуляции передачи сигналов инсулина и метаболизма глюкозы [34]. Инсулин действует на мозг, который независимо подавляет липолиз снижением симпатического оттока и увеличивает выделение триглицеридов из печени по неизвестному механизму [35, 36]. Мозг реализуется на начальном этапе развития СД II типа и при дальнейшем течении этой патологии через нейроэндокринную сеть подавления аппетита и регуляцию многочисленных метаболических процессов [37]. У абсолютного большинства пациентов с ожирением либо развивается, либо имеется очень высокий риск развития СД II типа [38, 39]. Известно, что ожирение приводит к развитию устойчивости соответствующих мозговых структур к ряду вызывающих насыщение гормонов, включая инсулин и лептин [40, 41]. Как инсулин, так и GLP-1 уменьшают активность орбитофронтальной коры и оказывают синергетическое влияние на регуляцию активности регионального мозга в постпрандиальном состоянии [2, 31]. Инсулин регулирует активность мозга в пределах многих структур, имеющих отношение к пищевому поведению, включая затылочную и префронтальную области коры головного мозга, гипоталамуса, среднего мозга, ствола мозга и областей внутри полосатого тела [39]. Кроме того, инсулин модулирует познавательные процессы [42], массу тела, уровень глюкозы в организме, энергию и липидный обмен [19]. Метаболические аномалии, характеризующие синдром резистентности к инсулину, могут быть, по меньшей мере, частично связаны с модуляцией центральных меланокортинергических нейронов, что оказывает большое влияние на висцеральное ожирение, периферические и печёночные воздействия инсулина [43]. Признано, что функциональное состояние сигнальных систем мозга играет важную роль в этиологии и патогенезе СД II типа и ме-

таболического синдрома (МС). Фармакологические подходы, контролирующие сигнальные системы головного мозга, регулируемые инсулином, инсулиноподобным фактором роста (IGF-1), лептином, допамином, серотонином, меланокортинами и GLP-1, можно рассматривать как перспективный способ лечения и профилактики этих заболеваний, а также их осложнений [33].

Современные подходы к лечению СД

Несмотря на глубокое изучение патогенетических механизмов развития различных типов СД на протяжении последних десятилетий и создание лекарственных препаратов нового поколения, влияющих на разные звенья развития заболевания, поиск эффективных методов профилактики и лечения диабета всё ещё остаётся одной из наиболее актуальных проблем современной медицины.

Высокая распространённость СД в мире является огромным социальным бременем для всех стран, особенно для государств с низким уровнем доходов. Многочисленные нейроэндокринные и сосудистые осложнения, усугубляемые, в том числе, побочными эффектами применяемых синтетических лекарственных средств, трудно поддающиеся лечению и часто ведущие к фатальным исходам, требуют разработки новых теоретических, экспериментальных и практических подходов для создания более эффективных, малотоксичных природных препаратов и иного фундаментального подхода в профилактике и терапии данного заболевания.

Наиболее важными вопросами данной проблемы являются профилактика развития СД, улучшение качества и продолжительности жизни больных. В центре внимания находится доказательная база для оптимального управления СД II типа с возможностью предоставления эффективной многодисциплинарной помощи после ранней диагностики, повышение эффективности терапии, снижающей уровень глюкозы, поддерживаемой обучением и программами самоконтроля пациентов [44]. Европейская ассоциация по изучению диабета [45] и Американская диабетическая ассоциация (2016) приняли подход, ориентированный на пациента, который включает в себя оптимизацию терапевтических возможностей на протяжении всей жизни – «модель хронического ухода» (Chronic Care Model – CCM) для профилактики и лечения СД II типа. Основным препятствием для оптимального ухода является система обеспечения медицинской помощи, которая часто фрагментирована, не обладает возможностями клинической информации, дублирует услуги и плохо разработана для скоординированного оказания постоянной помощи. Модель CCM признана эффективной основой для повышения качества лечения диабета, которая подчёркивает роль команды по оказанию медицинской помощи и способствует самоуправлению со стороны пациента [45]. Изменения образа жизни, которые должны включать в себя соответствующие физические нагрузки, цели по снижению веса, остаются первоначальными вмешательствами для СД II типа. Соблюдение диеты, назначаемое врачом лечебное питание (MNT– Medical Nutrition Therapy), стали неотъемлемыми компонентами обучения профилактики, управления и самоуправления СД II типа[1] [46, 47].

Таким образом, на сегодняшний день признаётся, что развитие диабета в подавляющем большинстве случаев связано с неправильным образом жизни, приводящим к дисбалансу функционирования практически всех органов и систем организма человека. Регулярно издаваемый Атлас Диабета [48] указывает, что причины развития СД II типа неизвестны до сих пор, однако, подчёркивает, что в число ведущих факторов риска включаются особенности образа жизни, такие как нездоровое питание, ожирение, гиподинамия. Немаловажное значение имеют также возрастные, этнические и генетические особенности, а также гипергликемия беременных.

В связи с этим, программа управления СД II типа рекомендует, прежде всего, действия по изменению образа жизни, и только затем использование медикаментозной терапии. Коррекция образа жизни, включает в себя дробное сбалансированное питание с ограничением легкоусвояемой углеводистой и жирной пищи для поддержания нормальной массы тела; адекватные физические нагрузки в зависимости от пола, возраста и состояния здоровья; контроль над стрессовыми состояниями и развитие навыков его преодоления.

При отсутствии эффекта от управления состоянием здоровья при СД II типа нефармакологическими методами коррекции, требуется назначение лекарственных средств с применением разных групп пероральных сахароснижающих препаратов, инкретиномиметиков и, наконец, инсулинотерапии, направленных на скорейшее достижение нормального уровня гликемии и углеводного обмена в целом.

Предложенные Европейским отделением Международной Диабетической Федерации критерии компенсации при лекарственной терапии СД II типа в 2005 году, преследовали следующие цели: достижение гликемии натощак ниже 6 ммоль/л, а через 2 ч после еды – ниже 8 ммоль/л; уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) должен быть ниже 6,5%. Согласованным Постановлением Американской Диабетической Ассоциации и Европейской Ассоциации по изучению диабета указано, что неэффективность применяемой терапии заболевания определяется значением маркёра HbA1c≥7% и считается прямым показанием необходимости смены лекарственных препаратов для лечения СД. Рекомендуется придерживаться уровня артериального давления ниже 140/90 мм рт. ст., индекса массы тела – ниже 25 кг/м^2 и уровня липидов в крови в пределах нормы.

Многие исследователи в своих работах указывают, что подбор тактики лечения СД II типа должен быть индивидуальным, учитывать сопутствующие заболевания, осложнения, а также побочные эффекты сахароснижающих лекарственных препаратов. В целом, терапия СД должна быть направлена на нормализацию имеющих место патогенетических процессов[2].

Важность своевременного подключения лекарственной терапии при СД II типа считается одной из приоритетных задач систем здравоохранения практически всех стран[3]. Политическая декларация ООН по неинфекционным заболеваниям (НИЗ), принятая Совещанием высокого уровня ООН в 2011 г. и Конференция ООН 2012 г. по устойчивому развитию (Рио+20) признали, что СД и другие НИЗ являются основной угрозой развитию человечества в XXI веке и должны быть в центре внимания мировой общественности[4].

Существует мнение, что диабет второго типа трудно, или даже невозможно излечивать, так как лечат не причину болезни,

1 *IDF Diabetes Atlas. 6th edition. 2013. Available from: http://www.idf.org/diabetesatlas/6e/*

2 *United Nations. Resolution 61/225: World Diabetes Day. UN: New York; 2007.*

3 *United Nations. Political declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases. UN: New York; 2011*

4 *United Nations. Report of the United Nations Conference on Sustainable Development Rio de Janeiro. UN: New York; 2012*

а её симптомы и последствия. Если в течение 3 месяцев увеличение физической активности и изменение диеты не приносят ожидаемых результатов, СД II типа требует лечения с использованием одного гипогликемического средства. Следует учесть, что при монотерапии, лечебное воздействие оказывается только на одно из звеньев патогенеза развития СД II типа. В случае отсутствия эффективности монотерапии, даже при применении максимальных доз препарата, рекомендуется продолжить лечение с использованием двух сахароснижающих препаратов с различными механизмами действия, оказывающих влияние на разные патогенетические процессы развития СД II типа. При отсутствии надлежащего эффекта терапии двумя препаратами при их максимальной дозировке возможно применение комбинации из трёх препаратов разных химических групп [49].

Современная фармакотерапия СД II типа

Для терапии СД II типа в зависимости от механизмов действия применяются три основные группы пероральных сахароснижающих препаратов:

- секретогены – препараты, усиливающие секрецию инсулина короткого действия (глиниды: репаглинид, натеглинид) – так называемые прандиальные регуляторы, и препараты продлённого действия (гликлазид, гликвидон, глибенкламид, глимеперид), относящиеся к производным сульфонилмочевины II и III поколений;
- группа препаратов, снижающих инсулинорезистентность, включающих бигуаниды и тиазолидиндионы;
- группа ингибиторов α-глюкозидазы, препятствующих абсорбции углеводов в кишечнике [49-51].

Механизм действия глинидов способствует выработке инсулина через закрытие АТФ-чувствительных K^+ каналов, открытие Ca^{2+} каналов в клетках поджелудочной железы и способствует эффективному контролю уровня гликемии после приёма пищи. Препараты – производные сульфонилмочевины – имеют аналогичный механизм активации выделения инсулина, не оказывая значимое влияние на АТФ-зависимые K^+ каналы нейронов, гладкомышечных клеток, кардиомиоцитов и эпителия. К основным нежелательным эффектам глинидов относят повышение массы тела, тогда как у препаратов сульфонилмочевины перечень побочных действий включает, также гипогликемию, желудочно-кишечные расстройства, нарушения состава крови, кожную сыпь, зуд, гипонатриемию и гепатотоксичность.

Современный препарат из группы бигуанидов – метформин – на сегодняшний день относится к препаратам выбора при лечении СД II типа. В исследованиях указываются многочисленные положительные эффекты, такие как повышение синтеза гликогена и подавление продукции глюкозы печенью, снижение гликогенолиза и глюконеогенеза, повышение чувствительности клеток «тканей-мишеней» к инсулину, увеличение анаэробного гликолиза и замедление абсорбции глюкозы в кишечнике после приёма пищи. Кроме того, отмечено положительное влияние метформина на свёртывающую систему крови и липидный обмен.

Данные исследования BIGPRO (BIGyanides and Prevention of the Risk of Obesity) по применению метформина в разные годы (1991; 2000; 2009) у сотен мужчин и женщин с абдоминальным ожирением показали, что лечение сопровождалось более выраженным снижением массы тела, инсулина плазмы, общего холестерина и показателей фибринолиза по сравнению с плацебо [52, 53].

В недавнем метаанализе было обнаружено, что среди взрослых с диабетом II типа не было существенных различий в ассоциациях между любыми из 9 доступных классов препаратов, снижающих уровень глюкозы (отдельно или в комбинации) и риском развития смертности от сердечно-сосудистых или каких-либо других заболеваний. Метформин ассоциировался с низким или незначительным изменением уровней HbA1C по сравнению с любыми другими классами препаратов. По оценкам все препараты были эффективными в сочетании с метформином [54]. Следовательно, метформин, если он не противопоказан и толерантен, остаётся предпочтительным первоначальным фармакологическим средством для СД II типа [45, 54, 55].

Однако, несмотря на предпочтительное применение метформина, необходимо принимать во внимание, что повышенные дозы или длительное применение препарата могут вызывать побочные эффекты, такие как аллергические реакции, нарушение функции ЖКТ, печени, почек, гиповитаминоз B_{12}, мегалобластная анемия, лактоацидоз и гипогликемия.

Тиазолидиндионы, относящиеся к новому классу пероральных сахароснижающих препаратов (росиглитазон и пиоглитазон), способствуют снижению инсулинорезистентности, уровней свободных жирных кислот и триглицеридов в крови, подавляют продукцию глюкозы печенью. Однако назначение данной группы препаратов при сопутствующей сердечно-сосудистой и печёночной патологии, а также при беременности и лактации, противопоказано [56, 57].

Представители группы ингибиторов α-глюкозидазы (акарбоза и миглитол) замедляют всасывание углеводов, не вызывают гиперинсулинемию и гипогликемию, уменьшают инсулинорезистентность и способствуют нормализации уровня гликированного гемоглобина, отсрочивая развитие осложнений СД [58-60]. К побочным эффектам ингибиторов α-глюкозидазы относят диспептические проявления со стороны ЖКТ, такие как метеоризм, диарея, связанные с нарушением переваривания углеводов [60].

Низкая эффективность и необходимость многократного применения являются причиной редкого использования этих препаратов для монотерапии СД II и для лечения пожилых больных.

В обзоре Tahrani AA et al (2016) приводится анализ эффективности новейших современных препаратов, и обсуждаются механизмы их действия при СД II типа по результатам изучения 359 опубликованных научных работ. В обзоре обсуждается влияние дисфункций отдельных органов на уровень глюкозы в крови при использовании наиболее часто применяемых антидиабетических лекарственных препаратов нового поколения с разными механизмами гипогликемического действия. Авторы отмечают, что в большинстве исследований основные симптомы заболевания, такие как инсулинорезистентность, глюкозорезистентность, рассматриваются как результат нарушения функции β-клеток островков Лангерганса или их функциональной недостаточности [60].

Так, например, контроль уровня глюкозы метформином (из группы бигуанидов) при СД II типа, по данным научных исследований, осуществляется через печень и кишечник. Другие сахароснижающие средства влияют на метаболизм глюкозы через воздействие на поджелудочную железу (сульфонилмочевина, агонисты GLP-1 рецепторов, меглитиниды), скелетные мышцы (инсулин), жировую ткань (тиазолидиндионы), почки (ингибиторы SGLT2), головной мозг (прамлинтид, бромокриптин). Отмечается также благоприятное воздействие правильного питания, двигательной активности и других компонентов образа жизни на регуляцию содержания глюкозы в крови [61].

Терапия первого уровня, включающая метформин вместе с модификацией образа жизни (диета, физические упражнения и снижение веса), как правило, характеризуется низкой себестоимостью. Тем не менее, многие пациенты не достигают гликемических целей в этом режиме и нуждаются в интенсификации лечения [62]. В современных рекомендациях отмечается, что уровень теста на гликолизированный гемоглобин A1C должен быть не более 7%, уровень глюкозы предпрандиальной капиллярной плазмы не должен превышать 80-130 мг/дл (4,4-7,2 ммоль/л) и пик постпрандиальной капиллярной плазменной глюкозы – не выше 180 мг/дл (10,0 ммоль/л) для небеременных взрослых с диабетом.

Применение современных препаратов для лечения СД II типа по рекомендациям Американской Диабетической Ассоциации и Европейской Ассоциации по Изучению Диабета также предусматривает использование сочетания 2 и более сахаропонижающих синтетических средств, в случае, если, ожидаемый гипогликемический эффект не достигается после 3 месяцев применения основного препарата [63, 64].

Например, по результатам исследования UKPDS [50] на 342 пациентах с вновь диагностированным СД II типа было сделано заключение, что метформин может считаться препаратом выбора для лечения заболевания. Данные исследования EMPA-REG [65] на 4687 пациентах с запущенным диабетом II типа и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний показали, что лечение эмпаглифлозином (ингибитор SGLT2) эффективно снижает уровень гликолизированного гемоглобина, контролирует массу тела и снижает систолическое артериальное давление, по сравнению с ситаглиптином. Однако авторы исследования EMPA-REG отметили, что, несмотря на то, что препараты-ингибиторы SGLT2 имеют низкий риск развития гипогликемии (за исключением случаев, когда они комбинируются с инсулином или группой препаратов сульфанилмочевины), а также позволяют контролировать или снижать массу тела, они демонстрируют высокий риск развития воспалительных процессов гениталиев у женщин, принимавших эмпаглифлозин [66].

Исследования последних лет выявили значимое влияние инкретинов, продукция которых в кишечнике начинается после приёма пищи. Они являются стимуляторами секреции инсулина. К инкретинам относятся пептидные гормоны: глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и энтероглюкагон (синоним – глюкагоноподобный пептид-1; ГПП-1). Большинство исследователей считает, что функции инкретинов до конца не изучены, но их значение для метаболизма глюкозы и инсулина не вызывает сомнений. Более того, авторы считают, что терапия СД инкретинами имеет большое будущее и изменит состояние вопроса с СД во всём мире [67, 68].

Основываясь на роли инкретинов в регуляции содержания сахара в крови, были созданы новые классы препаратов, близкие по механизму гипогликемического действия. К ним относятся инкретиномиметики – агонисты рецепторов ГПП-1 (эксенатид), под действием которых происходит усиление секреции инсулина, подавление секреции глюкагона и свободных жирных кислот. В научных исследованиях отмечено, что эксенатид эффективен, независимо от длительности течения и степени тяжести СД II типа. Побочные эффекты сводятся, в основном, к диспептическим явлениям [69, 70].

Другая группа препаратов – ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-IV) – как, например ситаглиптин, стимулируют пролиферацию β-клеток и секрецию инсулина, а также подавляют секрецию глюкагона. Механизм их действия тесно связан с основными биологическими эффектами гормонов энтеро-эндокринных L-клеток тонкого отдела ЖКТ [71, 72].

На протяжении многих лет инсулин и инсулинсодержащие препараты различной степени чистоты и продолжительности гипогликемического действия широко применяются для терапии сахарного диабета I типа и тяжёлых форм диабета II типа. Наряду с гипогликемическим действием, они вызывают повышение запасов гликогена в печени и в мышцах, стимулируют синтез белков и активно участвуют во многих физиологических процессах организма [73, 74].

По данным исследований последних лет, применение инсулинотерапии для лечения СД II рассматривается всё более приемлемым, даже при ранних стадиях развития данного заболевания. Основными показаниями к началу инсулинотерапии являются уровень гликолизированного гемоглобина HbA1c более 9%, неэффективность гликемического контроля при лечении другими сахароснижающими препаратами или их комбинациями, непереносимость других сахароснижающих препаратов, кетоацидоз, необходимость хирургического вмешательства, острые или обострения хронических заболеваний, сопровождающиеся декомпенсацией углеводного обмена [75].

Приверженцы инсулинотерапии считают, что введение инсулина положительно влияет на основные патофизиологические механизмы развития диабета, компенсируя недостаток эндогенной секреции инсулина β-клетками островков поджелудочной железы. Тест на определение С-пептида – составной части «препроинсулина» используется для косвенной оценки уровня эндогенного инсулина [76, 77].

В «Стандартах медицинской помощи (обслуживание) при сахарном диабете» Американской диабетической ассоциации за 2007 год рекомендуется раннее начало инсулинотерапии при СД II типа для достижения контроля гликемии и поддержания уровня гликолизированного гемоглобина менее 7%. Есть предложения о временном использовании инсулина, однако в большинстве случаев временная потребность переходит в постоянную. К побочным действиям инсулина относятся повышение массы тела, гипогликемия, психологические барьеры, сложность дозирования, а также возможность инфицирования кожи [74, 78-81].

Учитывая важность эндотелиальной системы в патогенезе развития СД II типа, имеются данные, что препарат ирбесартан (апровель) улучшает функцию эндотелия с уменьшением концентрации эндотелина-1 в плазме и нормализует вазодилатирующую функцию эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом II типа [82].

Для синтетических препаратов трудно найти баланс между положительными лечебными действиями и их побочными эффектами, т.к. пациенты вынуждены принимать лекарственные средства годами. При применении синтетических средств сложно использовать индивидуальный подход с учётом персональных особенностей индивида, вести мониторинг безопасности и развития побочных эффектов.

Изучение возможных побочных эффектов различных гипогликемических препаратов, отмеченных в научных исследованиях, показало, что большинство синтетических сахаропонижающих средств вызывает многочисленные осложнения. К ним относятся: развитие гипогликемии (гипогликемический шок), развитие диабетического кетоацидоза, повышение риска переломов костей, непереносимость препаратов, увеличение риска развития инфекций мочеполовых органов, повышение массы

тела, увеличение риска развития сердечной недостаточности, инфарктов, инсультов, и даже онкологической патологии.

Подчёркивается невозможность использования отдельных препаратов при хронической почечной и печёночной недостаточности, заболеваниях нервной и дыхательной систем, у престарелых пациентов и водителей автотранспорта.

Современная медицина стоит перед необходимостью разработки новых лекарственных средств, которые помогали бы достигать стабильных метаболических эффектов, чтобы снизить риск развития побочных эффектов и дисфункции β-клеток поджелудочной железы. Так, по данным Международной федерации по диабету «…до 10% средств национальных фондов здравоохранения расходуется на решение вопросов, связанных с проблемой СД, причём более половины тратится на лечение его сердечно-сосудистых осложнений» [83].

Первостепенное значение придаётся безопасности лекарственных средств. Требования возрастают год от года, однако реальная оценка терапевтической эффективности и развития побочных эффектов требует длительного периода наблюдения, исчисляющегося годами.

Несмотря на многочисленные печатные работы по СД II типа, изданные в последнее время, не все врачи владеют алгоритмом лечения этого тяжёлого заболевания [74, 84].

Учитывая, что высокие затраты на контроль над СД II типа в значительной степени обусловлены осложнениями, которые являются следствием плохого гликемического контроля, целью пациентов СД II типа является достижение и поддержание оптимального уровня гликемии. Исследования показывают, что интенсивный контроль уровня глюкозы в крови может снизить риск развития осложнений СД II типа и затраты на лечение этих осложнений на период, длительностью от 10 лет до практически всей жизни [74, 85]. Современный подход к управлению СД II типа основан на эскалации вмешательства, основанного на реакции пациента на лечение, и успехе в поддержании гликемического контроля. Соблюдая определённый образ жизни, есть возможность контролировать течение заболевания и жить полноценной жизнью.

Несмотря на то, что профилактика СД II типа является идеальным решением, и в исследованиях по моделированию было показано, что оно экономически выгодно, предоставление оптимального экономичного лечения пациентам с СД II типа является безотлагательной медицинской потребностью [85].

Современная фитотерапия диабета

Исследование и разработка растительных лекарственных препаратов для лечения социально-значимых заболеваний, в число которых включается и СД, приобретает всё большую актуальность в наши дни. К сожалению, на практике препараты растительного происхождения, пищевые растения, практически не используются врачами и пациентами при лечении СД или его профилактики, что становится всё более приоритетной задачей современной медицины для сохранения здоровья общества [86, 87].

Необходимо отметить, что опыт традиционной медицины уже применяется во многих странах, как для лечения заболеваний, так и для разработки лекарственных препаратов. Интерес к применению фитопрепаратов обусловлен тем, что биологически активные вещества растений и пищевых продуктов по природе более близки к организму человека, по сравнению с синтетическими веществами, активно включаются в обменные процессы организма, оказывают многофакторное положительное влияние и практически безопасны, т.е. не имеют побочных эффектов. Ещё одной характерной особенностью фитопрепаратов является их способность потенцировать действие синтетических лекарств, что способствует снижению их дозировок, и, как следствие, уменьшению нежелательных побочных эффектов.

К сожалению, несмотря на наличие клинических и экспериментальных исследований, подтверждающих эффективность применения фитопрепаратов для лечения СД, количество специальных антидиабетических средств из лекарственных растений ограничено.

Отмечается, что при терапии СД I и II типов эффективность вспомогательного воздействия фитотерапии является наиболее приемлемым методом. При ранней диагностике болезни то рациональное использование сочетания фитотерапии и диеты в комплексе с умеренной физической активностью способствует безмедикаментозному восстановлению физиологических функций.

Гипогликемический эффект проявляют более, чем 200 растений. Такие вещества как инулин, инозин, галенин имеют ощелачивающее действие, способствуя превращению глюкозы в фруктозу или маннозу. Это приводит к уменьшению необходимости использовать препараты инсулина при СД [88-91].

За последние годы исследования антидиабетических свойств лекарственных растений выявили способность отваров надземных частей брусники, толокнянки, черники, водяники обоеполой, вереска, шикши сибирской и её плодов повышать выделение инсулина β-клетками островков поджелудочной железы при аллоксановом диабете [90, 91]. Было показано выраженное гипогликемическое действие комплекса компонентов растения *Curcuma longa*, включающего куркумин, витамины С и Е, являющихся природными антиоксидантами, хотя в отдельности каждый компонент проявлял лишь слабый сахароснижающий эффект [92].

Имеются научные подтверждения антидиабетических свойств различных частей широко и повсеместно используемых лекарственных и пищевых растений (девясил, одуванчик, лопух, фасоль, куркума, крапива, черника и др.). Кроме сахароснижающих свойств, каждый препарат обладает комплексом лечебных свойств в зависимости от содержания биологически активных веществ (БАВ), таких как природные полифенолы и флавоноиды, витамины, дубильные вещества, аминокислоты, эфирные соединения, инулины, стерины и т.п. Лекарственно-пищевые растения оказывают терапевтические эффекты на различные патофизиологические изменения, наблюдаемые при диабете [93-96].

Общепризнано, что лекарственные растения имеют целый ряд преимуществ перед синтетическими препаратами. Прежде всего, природные средства малотоксичны, оказывают мягкое воздействие. Их можно длительно применять (до 6 месяцев) без существенных побочных эффектов, аллергических реакций. Они усиливают терапевтические эффекты лекарственных веществ, хорошо сочетаясь с ними.

Отдельные растения обладают и иммуностимулирующими свойствами, предотвращая развитие осложнений, неизбежно развивающихся при СД. БАВ, содержащиеся в лекарственных растениях, обладают множеством оздоровительных эффектов, в том числе нефро- и гепатопротекторным, желчегонным, противовоспалительным, седативным, тонизирующим эффектом.

Как правило, для лечения сахарного диабета используются многокомпонентные сборы, оказывающие комплексное воздействие на организм. Фитотерапия, как правило, не даёт быстрых результатов из-за низкой концентрации действующих веществ,

однако фитопрепараты оказывают комплексный терапевтический эффект на весь организм. Тем не менее, фитотерапия, при лечении сахарного диабета, должна назначаться и контролироваться врачом для оценки её эффективности и корректировки и изменения состава фитосредства при необходимости [97].

Терапевтическое действие лекарственных растений благоприятно воздействует не только на углеводный обмен. Благодаря богатому содержанию БАВ регулируется функциональное состояние печени, липидный обмен, очищающая и выделительная функции почек, эндокринная система. Целенаправленное применение пищевых и лекарственных средств природного происхождения значительно продлевает периоды ремиссии, снижает риск развития тяжёлых осложнений при диабете и необходимость стационарного лечения, увеличивает трудоспособный период, продлевает продолжительность жизни пациентов. При употреблении фитопрепаратов лицами, включёнными в группу риска по развитию СД (с какими-либо признаками метаболического синдрома), увеличиваются шансы значительно отсрочить манифестацию заболевания и его осложнений [44, 98-101].

По данным информационно-аналитического исследования российских учёных (2009, 2015), во многих странах мира уже применяется опыт традиционной медицины «при разработке современных стандартизованных растительных препаратов для профилактики и лечения социально значимых заболеваний, в том числе СД» [100-103]. Растёт актуальность разработки специализированных пищевых продуктов «оптимизированного состава с использованием фитонутриентов направленного действия» во всём мире[5,6] [102-105].

Практически все лекарственные и пищевые растения обладают не только прямым гипогликемическим эффектом, но и оказывают влияние на все стороны метаболизма в организме. Опубликовано множество клинических и экспериментальных исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения лекарственных растений для терапии СД и других неинфекционных заболеваний [106, 107]. Комплекс веществ, содержащихся в лекарственных растениях и регулирующих метаболизм углеводов в организме, условно обозначается как «растительный инсулин». Данные показывают, что «инсулиноподобные вещества растений действуют перорально, не являются белками и поэтому не разлагаются пищеварительными соками» [108].

Многогранность фармакотерапевтического действия лекарственных и пищевых растений обусловливает поливалентное воздействие на организм больного СД, наиболее оправданное при реабилитации заболевания и профилактике развития рецидивов и осложнений. По мнению В.Г. Пашинского, рациональная фитотерапия СД должна базироваться на принципах целостности человеческого организма и окружающей среды, как составных частей единого целого, имеющих определённое место в природе. Учитывая вышеизложенное, при подборе фитосредств возможно воздействовать не только на патологический процесс, но и обеспечить восполнение утраченных при заболевании ресурсов, витаминов, макро- и микроэлементов и других веществ общеукрепляющего характера [102, 103].

Основные принципы современной рациональной фитотерапии практически полностью соответствуют принципам медицинской системы Авиценны, предложенной им в X веке нашей эры. Лечение по Авиценне включало, прежде всего, назначение лечебного питания и умеренной физической нагрузки. Затем назначалось природное средство для терапии конкретного заболевания, т.е. специфическое лечение. Принималось во внимание лечение, направленное на очищение организма от «загрязнений» с помощью средств, умеренно активизирующих выделительные функции организма, таких как потогонные, мочегонные, отхаркивающие, желчегонные, и другие средства, способствующие восстановлению утраченного здоровья [109].

Опыт использования растительных веществ в традиционной медицине разных стран содержит информацию как о применении отдельных лекарственных растений (моно- и малокомпонентные фитосредства), так и поликомпонентных рецептов. С древних времен целители знали о необходимости правильного подбора лечебных растений при составлении сложных сборов. Верное сочетание составляющих компонентов в рецептах способствует усилению лечебного эффекта («синергическое взаимодействие») и снижению или устранению степени токсичности отдельных ингредиентов и нормализации функциональной активности главенствующих органов и систем. Чаще всего использовались антитоксическое (очищающее), противовоспалительное и общеукрепляющее действия6 [103, 109-111].

В классической фитотерапии отказ от применения сложных растительных препаратов считается серьёзной ошибкой. Это обусловлено тем, что любое патологическое состояние не может быть излечено только одним химическим агентом, поскольку жизнь развивается благодаря разнообразию ферментных реакций, а патологическое состояние, подобно физиологическому, сложно и полиморфно. В современной медицине для успешного лечения СД и профилактики его многочисленных осложнений очень важны совместные усилия специалистов разного профиля [87]. Повышение эффективности в лечении этой патологии возможно при совместных усилиях эндокринологов и терапевтов со специалистами комплементарной медицины. Изучение многовекового опыта использования пищевых продуктов и лекарственных растений для лечения СД и других неинфекционных заболеваний позволит разработать доступные, эффективные и безопасные натуральные лекарственные средства, обладающие мягким, разнонаправленным действием, физиологично способствующих восстановлению нарушенных при заболевании функций.

Только опираясь на научные данные современной медицины, данные об основных особенностях фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных растений и пищевых средств, механизмов действия одно- и многокомпонентных фитопрепаратов, возможно создание эффективных и рациональных природных сборов для лечения СД и его профилактики, основываясь на принципах доказательной медицины и мультидисциплинарного подхода [43, 87, 99, 106, 112, 113].

Качественная фитотерапия больных диабетом должна проводиться с использованием фитосредств, включённых в отечественную Государственную фармакопею и реестры других стран, которые обладают гипогликемическим, гиполипидемическим, антиоксидантным, ангиопротекторным, гипотензивным действиями[7] [94, 114-118].

Таким образом, иммунопатофизиологические особенности развития диабета следует учитывать при создании современных

5 *General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine WHO/EDM/TRM/2000.1), 2000.*

6 *Summary report of the global survey on national policy on traditional medicine and complementary/alternative medicine and regulation of herbal medicines. WHO (ISBN 92 4 159323 7), 2005.*

7 *Государственный реестр лекарственных средств. Министерство здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. 2015. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/.*

фитопрепаратов и БАВ, прямо и опосредованно воздействующих на комплекс симптомов, развивающихся при данной хронически прогрессирующей патологии, с целью достижения эффективности лечения, предупреждения развития многочисленных осложнений и побочных эффектов, улучшения качества и продолжительности жизни пациентов. Природные средства могут быть включены в комплексы превентивных мер по сохранению и укреплению здоровья, правильному питанию и контролю за массой тела.

Литература

1. Baron AD, Schaeffer L, Shragg P, Kolterman OG. Kulina GR, Rayfield EJ. The role of glucagon in the pathophysiology and management of diabetes. *Endocrine Practice.* 2016;22(5):612-21.
2. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-95.
3. Ayala JE, Bracy DP, James FD, Julien BM, Wasserman DH, Drucker DJ. The glucagon-like peptide-1 receptor regulates endogenous glucose production and muscle glucose uptake independent of its incretin action. *Endocrinology*. 2009;150(3):1155-64.
4. Swetha NK. Comparison of fasting blood glucose and post prandial blood glucose with HbA1c in assessing the glycemic control. International J of *Healthcare and Biomedical Research*. 2014;2(3):134-9.
5. Lee YH, Wang M-Y, Yu X-X, Unger RH. Glucagon is the key factor in the development of diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(7):1372-5.
6. Lund A, Bagger J, Christensen M, Knop F, Vilsboll T. Glucagon and type 2 diabetes: the return of the alpha cell. *Curr Diab Rep.* 2014;14:1-7.
7. Kelly RP, Garhyan P, Raddad E, Fu H, Lim CN, Prince MJ, et al. Short-term administration of the glucagon receptor antagonist LY2409021 lowers blood glucose in healthy people and in those with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(4):414-22.
8. Hasenour CM, Berglund ED, Wasserman DH. Emerging role of amp activated protein kinase in endocrine control of metabolism in the liver. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;66(2):152-162. Available from: https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.06.018.
9. Sandoval DA, D'Alessio DA. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiol Rev.* 2015;95:513-48. Available from: https://doi.org/10.1152/physrev.00013.
10. Davidson JA, Holland WL, Roth MG, Wang M-Y, Lee Y, Yu X, et al. Glucagon therapeutics: dawn of a new era for diabetes care. Diabetes/Metabolism. *Research and Reviews.* 2016;32(7):660-5.
11. Lund A, Bagger JI, Christensen M, Knop FK, Vilsboll T. Glucagon and type 2 diabetes: the return of the alpha cell. *Current Diabetes Reports*. 2014;14:555.
12. Holst J, Vilsboll T, Deacon C. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 2009;297:127-36.
13. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2016:18(3):203-16.
14. Ben-Shlomo Sh, Zvibel I, Shnell M, Shlomai A, Chepurko E, Halpern Z, et al. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic lipogenesis via activation of AMP-activated protein kinase. *Journal of Hepatology.* 2011;54(6):1214-23.
15. Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, Agostinelli L, De Minicis S, Candelaresi C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a highfat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2011;31:1285-97.
16. Edgerton DS, Ramnanan ChJ, Grueter CA, Johnson KMS, Doss ML, Neal W, et al. Effects of insulin on the metabolic control of hepatic gluconeogenesis in vivo. *Diabetes*. 2009;58:2766-75.
17. Watanabe T, Tamura Y, Kakehi S, Funayama T, Gastaldelli A, Takeno K, et al. Effects of sitagliptin on ectopic fat contents and glucose metabolism in type 2 diabetic patients with fatty liver: A pilot study. *J Diabetes Investig*. 2015;6:164-72.
18. Heni M, Kullmann S, Gallwitz B, Häring HU, Preissl H, Fritsche A. Dissociation of GLP-1 and insulin association with food processing in the brain: GLP-1 sensitivity despite insulin resistance in obese humans. *Mol Metab.* 2015;4:971-6.
19. Vijay-Kumar M, Aitken J, Carvalho F, Cullender T, Mwangi S, Srinivasan S et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*. 2010;328:228-31.

References

1. Baron AD, Schaeffer L, Shragg P, Kolterman OG. Kulina GR, Rayfield EJ. The role of glucagon in the pathophysiology and management of diabetes. *Endocrine Practice.* 2016;22(5):612-21.
2. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-95.
3. Ayala JE, Bracy DP, James FD, Julien BM, Wasserman DH, Drucker DJ. The glucagon-like peptide-1 receptor regulates endogenous glucose production and muscle glucose uptake independent of its incretin action. *Endocrinology.* 2009;150(3):1155-64.
4. Swetha NK. Comparison of fasting blood glucose and post prandial blood glucose with HbA1c in assessing the glycemic control. *International J of Healthcare and Biomedical Research.* 2014;2(3):134-9.
5. Lee YH, Wang M-Y, Yu X-X, Unger RH. Glucagon is the key factor in the development of diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(7):1372-5.
6. Lund A, Bagger J, Christensen M, Knop F, Vilsboll T. Glucagon and type 2 diabetes: the return of the alpha cell. *Curr Diab Rep.* 2014;14:1-7.
7. Kelly RP, Garhyan P, Raddad E, Fu H, Lim CN, Prince MJ, et al. Short-term administration of the glucagon receptor antagonist LY2409021 lowers blood glucose in healthy people and in those with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(4):414-22.
8. Hasenour CM, Berglund ED, Wasserman DH. Emerging role of amp activated protein kinase in endocrine control of metabolism in the liver. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;66(2):152-162. Available from: https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.06.018.
9. Sandoval DA, D'Alessio DA. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiol Rev.* 2015;95:513-48. Available from: https://doi.org/10.1152/physrev.00013.
10. Davidson JA, Holland WL, Roth MG, Wang M-Y, Lee Y, Yu X, et al. Glucagon therapeutics: dawn of a new era for diabetes care. Diabetes/Metabolism. *Research and Reviews.* 2016;32(7):660-5.
11. Lund A, Bagger JI, Christensen M, Knop FK, Vilsboll T. Glucagon and type 2 diabetes: the return of the alpha cell. *Current Diabetes Reports.* 2014;14:555.
12. Holst J, Vilsboll T, Deacon C. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 2009;297:127-36.
13. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2016:18(3):203-16.
14. Ben-Shlomo Sh, Zvibel I, Shnell M, Shlomai A, Chepurko E, Halpern Z, et al. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic lipogenesis via activation of AMP-activated protein kinase. *Journal of Hepatology.* 2011;54(6):1214-23.
15. Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, Agostinelli L, De Minicis S, Candelaresi C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a highfat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2011;31:1285-97.
16. Edgerton DS, Ramnanan ChJ, Grueter CA, Johnson KMS, Doss ML, Neal W, et al. Effects of insulin on the metabolic control of hepatic gluconeogenesis in vivo. *Diabetes*. 2009;58:2766-75.
17. Watanabe T, Tamura Y, Kakehi S, Funayama T, Gastaldelli A, Takeno K, et al. Effects of sitagliptin on ectopic fat contents and glucose metabolism in type 2 diabetic patients with fatty liver: A pilot study. *J Diabetes Investig.* 2015;6:164-72.
18. Heni M, Kullmann S, Gallwitz B, Häring HU, Preissl H, Fritsche A. Dissociation of GLP-1 and insulin association with food processing in the brain: GLP-1 sensitivity despite insulin resistance in obese humans. *Mol Metab.* 2015;4:971-6.
19. Vijay-Kumar M, Aitken J, Carvalho F, Cullender T, Mwangi S, Srinivasan S et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*. 2010;328:228-31.

20. Goodrich J, Waters J, Poole A, Sutter J, Koren O, Blekhman R, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*. 2014;159:789-99.
21. Zhang L, Bahl M, Roager H, Fonvig C, Hellgren L, Frandsen H, et al. Environmental spread of microbes impacts the development of metabolic phenotypes in mice transplanted with microbial communities from humans. *ISME J.* 2017;11:676-90.
22. Bordenstein S, Theis K. Host biology in light of the microbiome: ten principles of holobionts and hologenomes. *PLoS Biol.* 2015;13(8):e1002226. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002226.
23. Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab.* 2016;24:41-50.
24. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Molecular Aspects of Medicine.* 2013;34(1):39-58.
25. Woting A, Blaut M. The intestinal microbiota in metabolic disease. *Nutrients*. 2016;8(4):202. Available from: https://doi.org/10.3390/nu8040202.
26. Ussar S, Fujisaka S, Kahn C. Interactions between host genetics and gut microbiome in diabetes and metabolic syndrome. *Mol Metab.* 2016;5:795-803.
27. Komaroff AL. The microbiome and risk for obesity and diabetes. *JAMA*. 2017;317(4):355-6.
28. Roopchand DE, Carmody RN, Kuhn P, Moskal K, Rojas-Silva P, Turnbaugh PJ, et al. Dietary polyphenols promote growth of the gut bacterium Akkermansia muciniphila and attenuate high-fat diet-induced metabolic syndrome. *Diabetes*. 2015;64(8):2847-58.
29. Blandino G, Inturri R, Lazzara F, Rosa MD, Malaguarnera L. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. *Diabetes & metabolism.* 2016;763:13. Available from: https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.04.004.
30. Heni M, Kullmann S, Preissl H, Fritsche A, Häring H-U. Impaired insulin action in the human brain: causes and metabolic consequences. *Nature Reviews Endocrinology.* 2015;11:701-11.
31. Kleinridders A, Ferris HA, Cai W, Kahn CR. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes*. 2014;63(7):2232-43.
32. Shpakov AO, Derkach KV, Berstein LM. Brain signaling systems in the Type 2 diabetes and metabolic syndrome: promising target to treat and prevent these diseases. *Future Science.* 2015;1(3):FSO25. Available from: https://doi.org/10.4155/fso.15.23.
33. Liu CC, Hu J, Tsai CW, Yue M, Melrose HL, Kanekiyo T, Bu G. Neuronal LRP1 regulates glucose metabolism and insulin signaling in the brain. *The Journal of Neuroscience.* 2015;35(14):5851-9.
34. Ferris HA, Kahn CR. Unraveling the paradox of selective insulin resistance in the liver: the brain–liver connection. *Diabetes*. 2016;65(6):1481-3.
35. Scherer T, Lindtner C, O'Hare J, Hackl M, Zielinski E, Freudenthaler A, et al. Insulin regulates hepatic triglyceride secretion and lipid content via signaling in the brain. *Diabetes*. 2016;65(6):1511-20.
36. Myers MG, Olson DP, Low MJ, Elias CF. Brain regulation of feeding and energy homeostasis. *Metabolic syndrome: A comprehensive textbook*. 2016:347-68.
37. Cătoi AF, Pârvu A, Mureşan A, Busetto L. Metabolic mechanisms in obesity and type 2 diabetes: Insights from bariatric/metabolic surgery. *Obesity Facts.* 2015;8(6):350-63.
38. Gonçalves CG, Glade MJ, Meguid MM. Metabolically healthy obese individuals: Key protective factors. *Nutrition.* 2016;32(1):14-20.
39. Kullmann S, Heni M, Fritsche A, Preissl H. Insulin action in the human brain: evidence from neuroimaging studies. *Journal of Neuroendocrinology*. 2015;27(6):419-23.
40. Polyzos SA, Mantzoros CS. Leptin in health and disease: facts and expectations at its twentieth anniversary. *Metabolism: clinical and experimental.* 2015;64(1):5.
41. Biessels GJ, Reagan LP. Hippocampal insulin resistance and cognitive dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience.* 2015;16(11):660-71.
42. Pearson-Leary J, Jahagirdar V, Sage J, McNay EC. Insulin modulates hippocampally-mediated spatial working memory via glucose transporter-4. *Behavioural Brain Research*. 2018;338:32-9.
43. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *The Lancet*. 2017;389(10085):2239-51.
44. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diaman M, Ferrannin E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(1):140-9. Available from: https://doi.org/10.2337/dc14-2441.

20. Goodrich J, Waters J, Poole A, Sutter J, Koren O, Blekhman R, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*. 2014;159:789-99.
21. Zhang L, Bahl M, Roager H, Fonvig C, Hellgren L, Frandsen H, et al. Environmental spread of microbes impacts the development of metabolic phenotypes in mice transplanted with microbial communities from humans. *ISME J.* 2017;11:676-90.
22. Bordenstein S, Theis K. Host biology in light of the microbiome: ten principles of holobionts and hologenomes. *PLoS Biol.* 2015;13(8):e1002226. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002226.
23. Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab.* 2016;24:41-50.
24. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Molecular Aspects of Medicine.* 2013;34(1):39-58.
25. Woting A, Blaut M. The intestinal microbiota in metabolic disease. *Nutrients*. 2016;8(4):202. Available from: https://doi.org/10.3390/nu8040202.
26. Ussar S, Fujisaka S, Kahn C. Interactions between host genetics and gut microbiome in diabetes and metabolic syndrome. *Mol Metab*. 2016;5:795-803.
27. Komaroff AL. The microbiome and risk for obesity and diabetes. *JAMA*. 2017;317(4):355-6.
28. Roopchand DE, Carmody RN, Kuhn P, Moskal K, Rojas-Silva P, Turnbaugh PJ, et al. Dietary polyphenols promote growth of the gut bacterium Akkermansia muciniphila and attenuate high-fat diet-induced metabolic syndrome. *Diabetes*. 2015;64(8):2847-58.
29. Blandino G, Inturri R, Lazzara F, Rosa MD, Malaguarnera L. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. *Diabetes & metabolism.* 2016;763:13. Available from: https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.04.004.
30. Heni M, Kullmann S, Preissl H, Fritsche A, Häring H-U. Impaired insulin action in the human brain: causes and metabolic consequences. *Nature Reviews Endocrinology.* 2015;11:701-11.
31. Kleinridders A, Ferris HA, Cai W, Kahn CR. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes*. 2014;63(7):2232-43.
32. Shpakov AO, Derkach KV, Berstein LM. Brain signaling systems in the Type 2 diabetes and metabolic syndrome: promising target to treat and prevent these diseases. *Future Science*. 2015;1(3):FSO25. Available from: https://doi.org/10.4155/fso.15.23.
33. Liu CC, Hu J, Tsai CW, Yue M, Melrose HL, Kanekiyo T, Bu G. Neuronal LRP1 regulates glucose metabolism and insulin signaling in the brain. *The Journal of Neuroscience.* 2015;35(14):5851-9.
34. Ferris HA, Kahn CR. Unraveling the paradox of selective insulin resistance in the liver: the brain–liver connection. *Diabetes*. 2016;65(6):1481-3.
35. Scherer T, Lindtner C, O'Hare J, Hackl M, Zielinski E, Freudenthaler A, et al. Insulin regulates hepatic triglyceride secretion and lipid content via signaling in the brain. *Diabetes*. 2016;65(6):1511-20.
36. Myers MG, Olson DP, Low MJ, Elias CF. Brain regulation of feeding and energy homeostasis. *Metabolic syndrome: A comprehensive textbook.* 2016:347-68.
37. Cătoi AF, Pârvu A, Mureşan A, Busetto L. Metabolic mechanisms in obesity and type 2 diabetes: Insights from bariatric/metabolic surgery. *Obesity Facts.* 2015;8(6):350-63.
38. Gonçalves CG, Glade MJ, Meguid MM. Metabolically healthy obese individuals: Key protective factors. *Nutrition*. 2016;32(1):14-20.
39. Kullmann S, Heni M, Fritsche A, Preissl H. Insulin action in the human brain: evidence from neuroimaging studies. *Journal of Neuroendocrinology.* 2015;27(6):419-23.
40. Polyzos SA, Mantzoros CS. Leptin in health and disease: facts and expectations at its twentieth anniversary. *Metabolism: clinical and experimental.* 2015;64(1):5.
41. Biessels GJ, Reagan LP. Hippocampal insulin resistance and cognitive dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience.* 2015;16(11):660-71.
42. Pearson-Leary J, Jahagirdar V, Sage J, McNay EC. Insulin modulates hippocampally-mediated spatial working memory via glucose transporter-4. *Behavioural Brain Research.* 2018;338:32-9.
43. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *The Lancet.* 2017;389(10085):2239-51.
44. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diaman M, Ferrannin E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(1):140-9. Available from: https://doi.org/10.2337/dc14-2441.

45. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics.* 2015;115(9):1447-63.
46. Fan R, Xu M, Wang J, Zhang Z, Chen Q, Li Y, et al. Sustaining effect of intensive nutritional intervention combined with health education on dietary behavior and plasma glucose in type 2 diabetes mellitus patients. *Nutrients*. 2016;8(9):560.
47. Franz MJ. Diabetes nutrition therapy: effectiveness, macronutrients, eating patterns and weight management. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2016;351(4):374-9.
48. Смирнова ОМ, Кононенко ИВ. Гипогликемизирующая терапия больных сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца, в том числе с инфарктом миокарда и после интервенционных вмешательств. *Сахарный диабет*. 2012;3:27-38.
49. Rosenstock J, Hansen L, Zee P, Li Y, Cook W, Hirshberg B, Iqbal N. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes Care.* 2015; 38(3): 376-83. Available from: https://doi.org/10.2337/dc14-1142.
50. Rosenstock J, Chuck L, González-Ortiz M, Merton K , Craig J, Capuano G, et al. Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each component as monotherapy for drug-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(3):353-62.
51. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164:740-51.
52. Fontbonne A, Diouf I, Baccara-Dinet M, Eschwege E, Charles MA. Effects of 1-year treatment with metformin on metabolic and cardiovascular risk factors in non-diabetic upper-body obese subjects with mild glucose anomalies: a post-hoc analysis of the BIGPRO1 trial. *Diabetes Metab.* 2009;35(5):385-91.
53. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(3):313-24.
54. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2016 executive summary. *Endocrine Practice.* 2016;22(1):84-113.
55. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Аметов АС, Анциферов МБ, Галстян ГР, Майоров АЮ и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов. *Сахарный диабет.* 2015;1:5-23.
56. Кайдашев ИП. Nf-Kb-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. *Международный эндокринологический журнал.* 2011;3:35-45.
57. Соколова ЛК. Сахарный диабет 2-го типа. Роль семейного врача. *Врачу-практику.* 2012;1:70-4.
58. Паньків ВІ. Інгібітор альфа-глюкозидази воглібоз: нові можливості лікування і профілактикицу крового діабету. *Международный эндокринологический журнал.* 2013;7:35-8.
59. Каджарян ВГ, Капшитарь НИ. Новое в лечении сахарного диабета 2 типа. *Запорожский медицинский журнал.* 2014;1:74-9.
60. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;86:566-92. Available from: https://doi.org/10.1038/nrendo.
61. Liebl A, Khunti K, Orozco-Beltran D, Yale J-F. Health economic evaluation of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice focused review. Clinical medicine insights. *Endocrinology and Diabetes.* 2015;8:13.

45. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics.* 2015;115(9):1447-63.
46. Fan R, Xu M, Wang J, Zhang Z, Chen Q, Li Y, et al. Sustaining effect of intensive nutritional intervention combined with health education on dietary behavior and plasma glucose in type 2 diabetes mellitus patients. *Nutrients.* 2016;8(9):560.
47. Franz MJ. Diabetes nutrition therapy: effectiveness, macronutrients, eating patterns and weight management. *The American Journal of the Medical Sciences.* 2016;351(4):374-9.

48. Smirnova OM, Kononenko IV. Gipoglikemiziruyushchaya terapiya bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa i ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa, v tom chisle s infarktom miokarda i posle interventsionnykh vmeshatel'stv [Hypoglycemic therapy of patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease, including with myocardial infarction and after interventions]. *Sakharnyy diabet.* 2012;3:27-38.

49. Rosenstock J, Hansen L, Zee P, Li Y, Cook W, Hirshberg B, Iqbal N. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes Care.* 2015; 38(3): 376-83. Available from: https://doi.org/10.2337/dc14-1142.
50. Rosenstock J, Chuck L, González-Ortiz M, Merton K , Craig J, Capuano G, et al. Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each component as monotherapy for drug-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(3):353-62.
51. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164:740-51.
52. Fontbonne A, Diouf I, Baccara-Dinet M, Eschwege E, Charles MA. Effects of 1-year treatment with metformin on metabolic and cardiovascular risk factors in non-diabetic upper-body obese subjects with mild glucose anomalies: a post-hoc analysis of the BIGPRO1 trial. *Diabetes Metab.* 2009;35(5):385-91.
53. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(3):313-24.

54. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2016 executive summary. *Endocrine Practice.* 2016;22(1):84-113.

55. Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, Antsiferov MB, Galstyan GR, Mayorov AYu, i dr. Initsiatsiya i intensifikatsiya sakharosnizhayushchey terapii u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa: obnovlenie konsensusa soveta ekspertov Rossiyskoy assotsiatsii endokrinologov [Initiation and intensification of sugar-lowering therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: updating the consensus of the expert council of the Russian association of endocrinologists]. *Sakharnyy diabet.* 2015;1:5-23.

56. Kaydashev IP. Nf-Kb-signalizatsiya kak osnova razvitiya sistemnogo vospaleniya, insulinoreziztentnosti, lipotoksichnosti, sakharnogo diabeta 2 tipa i ateroskleroza [Nf-Kb signaling as the basis for the development of systemic inflammation, insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis]. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal.* 2011;3:35-45.

57. Sokolova LK. Sakharnyy diabet 2-go tipa. Rol' semeynogo vracha [Type 2 diabetes mellitus. The role of the family doctor]. *Vrachu-praktiku.* 2012;1:70-4.

58. Pankiv VI. Ingibitor alfa-glyukozidazi vogliboz: novi mozhlivosti likuvannya i profilaktikitsu krovogo diabetu [Alpha-glucosidase inhibitor voglibosis: new options for treatment and prevention of blood diabetes]. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal.* 2013;7:35-8.

59. Kadzharyan VG, Kapshitar NI. Novoe v lechenii sakharnogo diabeta 2 tipa [New in type 2 diabetes treatment]. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014;1:74-9.

60. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;86:566-92. Available from: https://doi.org/10.1038/nrendo.
61. Liebl A, Khunti K, Orozco-Beltran D, Yale J-F. Health economic evaluation of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice focused review. Clinical medicine insights. *Endocrinology and Diabetes.* 2015;8:13.

62. Lim S, An JH, Shin H, Khang AR, Lee Y, Ahn HY, et al. Factors predicting therapeutic efficacy of combination treatment with sitagliptin and metformin in type 2 diabetic patients: the COSMETIC study. *Clinical Endocrinology.* 2012;77(2):215-23.

63. Ishikawa M, Takai M, Maeda H, Kanamori A, Kubota A, Amemiya H, et al. Factors predicting therapeutic efficacy of combination treatment with sitagliptin and insulin in type 2 diabetic patients: The ASSIST-K Study. *J Clin Med Res.* 2015;7(8):607-12.

64. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Eng J Med.* 2015;373:2117-28.

65. Jahagirdar V, Barnett AH. Empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15:2429-41.

66. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:369-84.

67. Drucker DJ, Habener JF, Holst JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J Clin Invest.* 2017; 127:4217-27.

68. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(4):524-36.

69. MacConell L, Gurney K, Malloy J, Zhou M, Kolterman O. Safety and tolerability of exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes: an integrated analysis of 4,328 patients. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015;8:241-53.

70. Henry RR, Klein EJ, Han J, Iqbal N. Efficacy and tolerability of exenatide once weekly over 6 years in patients with type 2 diabetes: an uncontrolled open-label extension of the DURATION-1 Study. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(11):677-86.

71. Аметов АС, Гусенбекова ДГ. Роль ингибиторов ДПП-4 в коррекции нарушений жирового обмена у пациентов с СД 2 типа и ожирением. *Сахарный диабет.* 2015;18(3):85-92.

72. Соломина ЕА. Инсулинотерапия СД типа 2: эффективность, профиль безопасности и переносимость ринсулина Р и ринсулина НПХ. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2016;1:81-7.

73. Makino H, Tanaka A, Hosoda H, Koezuka R, Tochiya M, Ohata Y, et al. Effect of basal insulin therapy on vascular endothelial function and adipokine profiles in people with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2016;33(12):1737-43.

74. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Майоров АЮ, Викулова ОК, Галстян ГР, Кураева ТЛ, и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет.* 2017;20(IS):1-112.

75. Смирнов АВ, Снигур ГЛ, Яковлев АТ, Медников ДС, Куркин ДВ, Волотова, и др. Количественная характеристика патоморфологических изменений в эндокринной части поджелудочной железы крыс при моделировании экспериментального стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета. *Волгоградский научно-медицинский журнал.* 2015;4:21-4.

76. Третьяков АЮ, Ромасенко ЛВ, Ермилов ОВ, Шиленок ВН, Захарченко СП. Распространённость нарушений углеводного обмена, особенности инсулинемии и инсулинорезистентности при сахарном диабете 2 типа у больных шизофренией. *Вестник новых медицинских технологий.* 2018;25(2):43-7.

77. Маньковский БН, Жердева НН. Инсулинотерапия. Что нового? *Международный журнал эндокринологии*. 2013;3:43-6.

78. Залевская АГ, Вербовая НИ, Родионова ТИ, Викулова ОК, Шестакова МВ. Базальная инсулинотерапия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии на пероральной сахароснижающей терапии: результаты прямого сравнительного исследования аналогов инсулина Лантус и Левемир. *Сахарный диабет*. 2010;2:106-12.

79. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Абусуев СА. Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа (клинические рекомендации). *Сахарный диабет.* 2010;5:9-16.

62. Lim S, An JH, Shin H, Khang AR, Lee Y, Ahn HY, et al. Factors predicting therapeutic efficacy of combination treatment with sitagliptin and metformin in type 2 diabetic patients: the COSMETIC study. *Clinical Endocrinology*. 2012;77(2):215-23.

63. Ishikawa M, Takai M, Maeda H, Kanamori A, Kubota A, Amemiya H, et al. Factors predicting therapeutic efficacy of combination treatment with sitagliptin and insulin in type 2 diabetic patients: The ASSIST-K Study. *J Clin Med Res.* 2015;7(8):607-12.

64. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Eng J Med.* 2015;373:2117-28.

65. Jahagirdar V, Barnett AH. Empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15:2429-41.

66. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:369-84.

67. Drucker DJ, Habener JF, Holst JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J Clin Invest.* 2017; 127:4217-27.

68. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(4):524-36.

69. MacConell L, Gurney K, Malloy J, Zhou M, Kolterman O. Safety and tolerability of exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes: an integrated analysis of 4,328 patients. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015;8:241-53.

70. Henry RR, Klein EJ, Han J, Iqbal N. Efficacy and tolerability of exenatide once weekly over 6 years in patients with type 2 diabetes: an uncontrolled open-label extension of the DURATION-1 Study. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(11):677-86.

71. Ametov AS, Gusenbekova DG. Rol' ingibitorov DPP-4 v korrektsii narusheniy zhirovogo obmena u patsientov s SD 2 tipa i ozhireniem [The role of DPP-4 inhibitors in the correction of fat metabolism disorders in patients with type 2 diabetes and obesity]. *Sakharnyy diabet.* 2015;18(3):85-92.

72. Solomina EA. Insulinoterapiya SD 2 tipa: effektivnost', profil' bezopasnosti i perenosimost' rinsulina P i rinsulina NPKh [Type 2 diabetes insulin therapy: efficacy, safety profile, and tolerability of rinsulin P and rinsulin NPH]. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2016;1:81-7.

73. Makino H, Tanaka A, Hosoda H, Koezuka R, Tochiya M, Ohata Y, et al. Effect of basal insulin therapy on vascular endothelial function and adipokine profiles in people with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine.* 2016;33(12):1737-43.

74. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL, i dr. Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes]. *Sakharnyy diabet*. 2017;20(IS):1-112.

75. Smirnov AV, Snigur GL, Yakovlev AT, Mednikov DS, Kurkin DV, Volotova EV, i dr. Kolichestvennaya kharakteristika patomorfologicheskikh izmeneniy v endokrinnoy chasti podzheludochnoy zhelezy krys pri modelirovanii eksperimental'nogo streptozototsin-indutsirovannogo sakharnogo diabeta [Quantitative characterization of pathomorphological changes in the endocrine part of the pancreas of rats when modeling experimental streptozotocin-induced diabetes mellitus]. *Volgogradskiy nachno-meditsinskiy zhurnal.* 2015;4:21-4.

76. Tretyakov AYu, Romasenko LV, Ermilov OV, Shilenok VN, Zakharchenko SP. Rasprostrannyonnost' narusheniy uglevodnogo obmena, osobennosti insulinemii i insulinoresistentnosti pri sakharnom diabete 2 tipa u bol'nykh shizofreniey [The prevalence of carbohydrate metabolism disorders, features of insulinemia and insulin resistance when type 2 diabetes mellitus in patients with schizophrenia]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2018;25(2):43-7.

77. Mankovskiy BN, Zherdeva NN. Insulinoterapiya. Chto novogo? [Insulin therapy. What's new?] *Mezhdunarodnyy zhurnal endokrinologii.* 2013;3:43-6.

78. Zalevskaya AG, Verbovaya NI, Rodionova TI, Vikulova OK, Shestakova MV. Bazal'naya insulinoterapiya u patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa s neudovletvoritel'nym kontrolem glikemii na peroral'noy sakharosnizhayushchey terapii: rezul'taty pryamogo sravnitel'nogo issledovaniya analogov insulina Lantus i Levemir [Basal insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control on oral hypoglycemic therapy: results of a direct comparative study of insulin analogues Lantus and Levemir]. *Sakharnyy diabet*. 2010;2:106-12.

79. Dedov II, Shestakova MV, Abusuev SA. Optimizatsiya i intensifikatsiya insulinoterapii pri sakharnom diabete 2 tipa (klinicheskie rekomendatsii) [Optimization and intensification of insulin therapy for type 2 diabetes mellitus (clinical recommendations)]. *Sakharnyy diabet.* 2010;5:9-16.

80. Balena R, Hensley IE, Miller S, Barnett AH. Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:485-502.
81. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Инсулин деглудек – новый аналог инсулина сверхдлительного действия. *Сахарный диабет.* 2014;2:91-104.
82. Georgescu A, Alexandru N, Nemecz M, Titorencu I, Popov D. Irbesartan administration therapeutically influences circulating endothelial progenitor cell and microparticle mobilization by involvement of pro-inflammatory cytokines. *Eur J Pharmacol*. 2013;711:27-35.
83. Аметов АС. *Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения.* Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 704 с.
84. Liebl A, Khunti K, Orozco-Beltran D, Yale J-F. Health economic evaluation of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice focused review. Clinical medicine insights. *Endocrinology and Diabetes*. 2015;8:13-9.
85. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Аметов АС, Анциферов МБ, Галстян ГР, Майоров АЮ, и др. Консенсус совета экспертов Российской Ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2011;4:6-17.
86. Дедов ИИ. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу. *Вестник РАМН*. 2012;1:7-13.
87. Дедов ИИ. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений. *Сахарный диабет.* 2013;3:2-10.
88. Фёдорова ОЛ. Фитоиммунокоррекция в формате современных медицинских технологий и стандартов. *Украинский медицинский журнал*. 2014;2:19-25.
89. Барнаулов ОД. Сравнительная оценка влияния фитопрепаратов из растений флоры России на концентрацию инсулина и глюкозы в крови крыс с экспериментальным аллоксановым диабетом. *Психофармакология и биологическая наркология.* 2008;8:2484-90.
90. Барнаулов ОД. Сравнительная оценка противодиабетической активности лекарственных растений порядка Вересковые. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2011;9(2):68-74.
91. Козлова АП, Корощенко ГА, Айзман РИ. Какие компоненты растения Curcuma Longa оказывают гипогликемический эффект при сахарном диабете? *Вестник Новосибирского государственного педагогического университета*. 2016;3:167-73.
92. Чекина НА, Чукаев СА, Николаев СМ. Сахарный диабет: возможности фармакотерапии с использованием средств растительного происхождения. *Вестник Бурятского госуниверситета.* 2010;12:71-8.
93. Aizman RI, Koroshchenko GA, Gaidarova AP, Lukanina SN, Subotyalov MA. The mechanisms of plant rhizome curcuma longa action on carbohydrate metabolism in alloxan-induced diabetes mellitus rats. *American Journal of Biomedical Research.* 2015;3(1):1-5.
94. Джафарова РЭ. Изучение действия фитокомплекса «Антидиабет» и сбора «Мирфазин» на содержание сахара в плазме крови и гликогена в печени и мышечной ткани. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2013;4:172-4.
95. Корощенко ГА, Гайдарова АП, Айзман РИ, Суботялов МА. Возможность применения фитопрепаратов для поддержания гомеостаза организма при патологии. *Український біофармацевтичний журнал*. 2014;4:45-9.
96. Абушахманова АХ, Пивень ЛИ, Ким ТВ. Фитотерапия гестационного сахарного диабета. *Вестник КазНМУ*. 2014;4:438-40.
97. Ажунова ТА, Лемза СВ, Линхоева ЕЛ. Фармакотерапевтическая эффективность комплексного растительного средства при экспериментальном диабете. *Бюллетень ВСНЦ СО РАНМ.* 2011;1:104-8.

80. Balena R, Hensley IE, Miller S, Barnett AH. Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:485-502.
81. Dedov II, Shestakova MV. Insulin degludek – novyy analog insulina sverkhdlitel'nogo deystviya [Degludec insulin – a new analogue of insulin of extra long action]. *Sakharnyy diabet.* 2014;2:91-104.
82. Georgescu A, Alexandru N, Nemecz M, Titorencu I, Popov D. Irbesartan administration therapeutically influences circulating endothelial progenitor cell and microparticle mobilization by involvement of pro-inflammatory cytokines. *Eur J Pharmacol.* 2013;711:27-35.
83. Ametov AS. *Sakharnyy diabet 2 tipa: problemy i resheniya [Type 2 diabetes: problems and solutions].* Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2012. 704 p.
84. Liebl A, Khunti K, Orozco-Beltran D, Yale J-F. Health economic evaluation of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice focused review. Clinical medicine insights. *Endocrinology and Diabetes.* 2015;8:13-9.
85. Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, Anciferov MB, Galstyan GR, Mayyorov AYu, i dr. Konsensus soveta ekspertov Rossiyskoy Assotsiatsii endokrinologov po initsiatsii i intensifikatsii sakharosnizhayushchey terapii u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa [Consensus of the expert council of the Russian Association of Endocrinologists on the initiation and intensification of antidiabetic therapy in patients with type 2 diabetes]. *Sakharnyy diabet.* 2011;4:6-17.
86. Dedov II. Sakharnyy diabet – opasneyshiy vyzov mirovomu soobshchestvu [Diabetes mellitus – the most dangerous challenge to the world community]. *Vestnik RAMN.* 2012;1:7-13.
87. Dedov II. Innovatsionnye tekhnologii v lechenii i profilaktike sakharnogo diabeta i ego oslozhneniy [Innovative technologies in the treatment and prevention of diabetes and its complications]. *Sakharnyy diabet.* 2013;3:2-10.
88. Fyodorova OL. Fitoimmunokorrektsiya v formate sovremennykh meditsinskikh tekhnologiy i standartov [Phytoimmunocorrection in the format of modern medical technologies and standards]. *Ukrainskiy meditsinskiy zhurnal.* 2014;2:19-25.
89. Barnaulov OD. Sravnitel'naya otsenka vliyaniya fitopreparatov iz rasteniy flory Rossii na kontsentratsiyu insulina i glyukozy v krovi krys s eksperimental'nym alloksanovym diabetom [Comparative evaluation of the effect of herbal preparations from plants of the flora of Russia on the concentration of insulin and glucose in the blood of rats with experimental alloxan diabetes]. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya.* 2008;8:2484-90.
90. Barnaulov OD. Sravnitel'naya otsenka protivodiabeticheskoy aktivnosti lekarstvennykh rasteniy poryadka Vereskovye [Comparative evaluation of the antidiabetic activity of medicinal plants of the Heather order]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii.* 2011;9(2):68-74.
91. Kozlova AP, Koroshenko GA, Ayzman RI. Kakie komponenty rasteniya Curcuma Longa okazivayut gipoglikemicheskiy effekt pri sakharnom diabete? [What components of the Curcuma Longa plant have a hypoglycemic effect in diabetes?]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagoicheskogo universiteta.* 2016;3:167-73.
92. Chekina NA, Chukaev SA, Nikolaev SM. Sakharnyy diabet: vozmozhnosti farmakoterapii s ispol'zovaniem sredstv rastitel'nogo proiskhozhdeniya [Diabetes mellitus: possibilities of pharmacotherapy with the use of herbal remedies]. *Vestnik Buryatskogo gosuniversiteta.* 2010;12:71-8.
93. Aizman RI, Koroshchenko GA, Gaidarova AP, Lukanina SN, Subotyalov MA. The mechanisms of plant rhizome curcuma longa action on carbohydrate metabolism in alloxan-induced diabetes mellitus rats. *American Journal of Biomedical Research.* 2015;3(1):1-5.
94. Dzhafarova RE. Izuchenie deystviya fitokompleksa «Antidiabet» i sbora «Mirfazin» na soderzhanie sakhara v plazme krovi i glikogena v pecheni i myshechnoy tkani [Study of the effect of the phytocomplex "Antidiabetes" and the collection "Mirfazin" on the sugar content in blood plasma and glycogen in the liver and muscle tissue]. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii.* 2013;4:172-4.
95. Koroshenko GA, Gaydarova AP, Ayzman RI, Subotyalov MA. Vozmozhnost' primeneniya fitopreparatov dlya podderzhaniya gomeostaza organizma pri patologii [The possibility of using phytopreparations to maintain the body's homeostasis in pathology]. *Ukrainskiy biofarmatsevtichniy zhurnal.* 2014;4:45-9.
96. Abushakhmanova AKh, Piven LI, Kim TV. Fitoterapiya gestatsinnogo sakharnogo diabeta [Phytotherapy of gestational diabetes]. *Vestnik KazNMU.* 2014;4:438-40.
97. Azhunova TA, Lemza SV, Linkhoeva EL. Farmakoterapevticheskaya effektivnost' kompleksnogo rastitel'nogo sredstva pri eksperimental'nom diabete [Pharmacotherapeutic efficacy of a complex herbal remedy for experimental diabetes]. *Byulliten VSNTS SO RANM*. 2011;1:104-8.

98. Lacroix IM, Li-Chan EC. Overview of food products and dietary constituents with antidiabetic properties and their putative mechanisms of action: a natural approach to complement pharmacotherapy in the management of diabetes. *Molecular Nutrition & Food Research.* 2014;58(1):61-78.

99. Yuan H, Ma Q, Ye L, Piao G. The traditional medicine and modern medicine from natural products. *Molecules*. 2016;21(5):559.

100. Visavadiya N. Diabetes: updates on abnormal metabolic signaling pathways and possible medicinal plant-based targets. *Ann Food Sci Nutraceuticals*. 2016;1(1):9-20.

101. Киселёва ТЛ, Смирнова ЮА. *Лекарственные растения в мировой медицинской практике: государственное регулирование номенклатуры и качества.* Москва, РФ: Изд-во Профессиональной ассоциации натуротерапевтов; 2009. 295 с.

102. Киселёва ТЛ, Тутельян ВА, Кочеткова АА, Киселёва МА. Интегративные подходы к научно обоснованной фитотерапии сахарного диабета и созданию специализированных пищевых продуктов для больных сахарным диабетом 2 типа. *Человек и его здоровье.* 2015;3:110-20.

103. Тутельян ВА, Киселёва ТЛ, Кочеткова АА, Киселёва МА. Методологические подходы к созданию рецептур специализированных пищевых продуктов для больных сахарным диабетом на основе опыта отечественной традиционной медицины. *Традиционная медицина.* 2015;3:25-33.

104. Калмыков С, Калмыкова Ю. Характеристика лекарственных растений, применяемых в фитотерапии сахарного диабета 2-го типа. *Слобожанський науково-спортивний вісник.* 2016;3:53-8.

105. Кунакова РВ, Зайнуллин РА, Хуснутдинова ЭК, Ялаев БИ, Сегура ЕП, Ильина АД. Растения как перспективные источники ингибиторов амилазы при разработке функциональных продуктов питания и профилактики сахарного диабета. *Общая биология.* 2016;21:6-15.

106. Нуралиев ЮН, Шарофова МУ, Сагдиева ШС. О сущности и тяжёлых последствиях тактики терапии сахарного диабета по принципу «подобное подобным». *Вестник Авиценны.* 2015;3:151-6.

107. Sharofova M, Aldybiat I, Sagdieva Sh, Burkhonova N, Nuraliev Yu, Rahimi F, Mirshahi M. Molecular approach to determine the hot and cold temperaments in plants according Avicenna concepts, the role of magnesium. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2018;20(4):421-6. Available from: https://doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-4-421-426.

108. Park Ch, Lee J-S. Banaba: The natural remedy as antidiabetic drug. *Biomedical Research.* 2011;22(2):125-9.

109. Абу Али ибн Сина (Авиценна). Сочинения. Т. 12. *Канон врачебной науки. Книга первая.* Душанбе, РТ: Дониш; 2010. 735 с.

110. Киселёва ТЛ. Кинетический синергизм в фитотерапии: традиционные препараты с точки зрения современных научных представлений. *Традиционная медицина.* 2011;2:50-8.

111. Киселёва ТЛ, Дронова МА. Синергические аспекты современной фитофармакотерапии. *Новости медицины и фармации.* 2012;7:24-7.

112. Aisa HA, Nuraliev Y, Habasi M, Sharofova M, Bahromova Z. *Contribution of Ibn Sina (Avicenna) to the therapy of vitiligo.* Dushanbe, RT: Contrast; 2015. 344 p.

113. Miraj S, Alesaeidi S, Kiani S. A systematic review of the relationship between dystemprament (sue Mizaj) and treatments and management of diseases (Ilaj and Eslah-e-Mizaj). *Electronic Physician.* 2016;8(12):3378-84.

114. Дадашина ЮВ, Жаркова ЛП. Применение индикаторов компенсации углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа. *Врач*. 2012;3:81-4.

115. Кароматов ИД, Набиева ЗТ, Ганиев РМ. Плоды гранатов в профилактике и лечении сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. *Биология и интегративная медицина.* 2018;2:91-100.

98. Lacroix IM, Li-Chan EC. Overview of food products and dietary constituents with antidiabetic properties and their putative mechanisms of action: a natural approach to complement pharmacotherapy in the management of diabetes. *Molecular Nutrition & Food Research.* 2014;58(1):61-78.

99. Yuan H, Ma Q, Ye L, Piao G. The traditional medicine and modern medicine from natural products. *Molecules*. 2016;21(5):559.

100. Visavadiya N. Diabetes: updates on abnormal metabolic signaling pathways and possible medicinal plant-based targets. *Ann Food Sci Nutraceuticals.* 2016;1(1):9-20.

101. Kiselyova TL, Smirnova YuA. *Lekarstvennye rasteniya v mirovoy meditsinskoy praktike: gosudarstvennoe regulirovanie nomenklatury i kachestva [Medicinal plants in world medical practice: state regulation of nomenclature and quality].* Moscow, RF: Isd-vo Professional'noy assotsiatsii naturoterapevtov; 2009. 295 p.

102. Kiselyova TL, Tutelyan VA, Kochetkova AA, Kiselyova MA. Integrativnye podkhody k nauchno obosnovannoy fitoterapii sakharnogo diabeta i sozdaniyu spetsializirovannykh pishchevykh produktov dlya bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa [Integrative approaches to evidence-based fitotherapy for diabetes mellitus and the creation of specialized foods for patients with type 2 diabetes]. *Chelovek i ego zdorov'e.* 2015;3:110-20.

103. Tutelyan VA, Kiselyova TL, Kochetkova AA, Kiselyova MA. Metodologicheskie podkhody k sozdaniyu retseptur spetsializirovannykh pishchevykh produktov dlya bol'nykh sakharnym diabetom na osnove opyta otechestvennoy traditsionnoy meditsiny [Methodological approaches to the creation of specialized food formulations for patients with diabetes mellitus based on the experience of domestic traditional medicine]. *Traditsionnaya meditsina.* 2015;3:25-33.

104. Kalmykov S, Kalmykova Yu. Kharakteristika lekarstvennykh rasteniy, primenyaemykh v fitoterapii sakharnogo diabeta 2-go tipa [Characteristics of the medicinal plants used in herbal medicine type 2 diabetes]. *Slobozhanskiy naukovo-sportivniy visnik.* 2016;3:53-8.

105. Kunakova RV, Zaynullin RA, Khusnutdinova EK, Yalaev BI, Segura EP, Ilyina AD. Rasteniya kak perspektivnye istochniki ingibitorov amilazy pri razrabotke funktsional'nykh produktov pitaniya i profilaktiki sakharnogo diabeta [Plants as promising sources of amylase inhibitors in the development of functional foods and the prevention of diabetes]. *Obshchaya biologiya.* 2016;21:6-15.

106. Nuraliev YuN, Sharofova MU, Sagdieva ShS. O sushchnosti i tyazhyolykh posledstviyakh taktiki terapii sakharnogo diabeta po printsipu «podobnoe podobnym» [Essence and severe consequences of therapy tactics of diabetes mellitis by principle «like cures like»]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2015;3:151-6.

107. Sharofova M, Aldybiat I, Sagdieva Sh, Burkhonova N, Nuraliev Yu, Rahimi F, Mirshahi M. Molecular approach to determine the hot and cold temperaments in plants according Avicenna concepts, the role of magnesium. Vestnik *Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2018;20(4):421-6. Available from: https://doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-4-421-426.

108. Park Ch, Lee J-S. Banaba: The natural remedy as antidiabetic drug. *Biomedical Research.* 2011;22(2):125-9.

109. Abu Ali ibn Sina (Avicenna). Sochineniya. T. 12. *Kanon vrachebnoy nauki. Kniga pervaya [Canon of medical science. Book one].* Dushanbe, RT: Donish; 2010. 735 p.

110. Kiselyova TL. Kineticheskiy sinergizm v fitoterapii: traditsionnye preparaty s tochki zreniya sovremennykh nauchnykh predstavleniy [Kinetic synergy in fitotherapy: traditional products from the point of view of modern scientific concepts]. *Traditsionnaya meditsina.* 2011;2:50-8.

111. Kiselyova TL, Dronova MA. Sinergicheskie asrekty sovremennoy fitofarmakoterapii [Synergistic aspects of modern phytopharmacotherapy]. *Novosti meditsiny i farmatsii.* 2012;7:24-7.

112. Aisa HA, Nuraliev Y, Habasi M, Sharofova M, Bahromova Z. *Contribution of Ibn Sina (Avicenna) to the therapy of vitiligo.* Dushanbe, RT: Contrast; 2015. 344 p.

113. Miraj S, Alesaeidi S, Kiani S. A systematic review of the relationship between dystemprament (sue Mizaj) and treatments and management of diseases (Ilaj and Eslah-e-Mizaj). *Electronic Physician.* 2016;8(12):3378-84.

114. Dadashina YuV, Zharkova LP. Primenenie indikatorov kompensatsii uglevodnogo obmena u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa [The use of indicators of compensation for carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes]. *Vrach*. 2012;3:81-4.

115. Karomatov ID, Nabieva ZT, Ganiev RM. Plody granatov v profilaktike i lechenii sakharnogo diabeta i serdechno-sosudistykh zabolevaniy [Fruits of pomegranates in prevention and treatment of diabetes and warm and vascular diseases]. *Biologiya i integrativnaya meditsina.* 2018;2:91-100.

116. Кароматов ИД, Ахмедова ШМ, Аминова НН. Перспективы применения имбиря при лечении сахарного диабета. *Биология и интегративная медицина.* 2018;4:198-210.

117. Кароматов ИД, Асланова ДК. Возможности использования препаратов корня имбиря при сахарном диабете (обзор литературы). *Биология и интегративная медицина.* 2019;1:78-89.

118. Кароматов ИД, Мавлонов СС. Чернушка при лечении и профилактике сахарного диабета и заболеваний желудочно-кишечного тракта (обзор литературы). *Биология и интегративная медицина.* 2019;1:173-84.

116. Karomatov ID, Akhmedova ShM, Aminova NN. Perspektivy primeneniya imbirya pri lechenii sakharnogo diabeta [The prospects of application of ginger at treatment of diabetes]. *Biologiya i integrativnaya meditsina.* 2018;4:198-210.

117. Karomatov ID, Aslanova DK. Vozmozhnosti ispol'zovaniya preparatov kornya imbirya pri sakharnom diabete (obzor literatury) [Possibilities of use of medicines of the root of ginger at diabetes (the review of literature)]. *Biologiya i integrativnaya meditsina.* 2019;1:78-89.

118. Karomatov ID, Mavlonov SS. Chernushka pri lechenii i profilaktike sakharnogo diabeta i zabolevaniy zheludochno-kishechnogo trakta (obzor literatury) [Black cumin at treatment and prevention of diabetes and diseases of digestive tract (the review of literature)]. *Biologiya i integrativnaya meditsina.* 2019;1:173-84.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов
Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Айни, 229/3
Тел.: +992 (918) 614123
E-mail: mijgona72@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ШМУ, СШС
Сбор материала: ШМУ, СШС
Анализ полученных данных: ШМУ, СШС, ЮСД
Подготовка текста: ШМУ, СШС
Редактирование: ШМУ, СШС, ЮСД
Общая ответственность: ШМУ

Поступила *24.04.2019*
Принята в печать *25.12.2019*

AUTHOR INFORMATION

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

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

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

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs
The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

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

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, 229/3 Ayni Street
Tel.: +992 (918) 614123
E-mail: mijgona72@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ShMU, SShS
Data collection: ShMU, SShS
Analysis and interpretation: ShMU, SShS, YSD
Writing the article: ShMU, SShS
Critical revision of the article: ShMU, SShS, YSD
Overall responsibility: ShMU

Submitted *24.04.2019*
Accepted *25.12.2019*