

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПИТАНИЯ,
БИОТЕХНОЛОГИИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩИ

На правах рукописи

АЛЕКСЕЕВ ВЛАДИМИР АНДРЕЕВИЧ

**РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ДИЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ
АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ
ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

3.1.30 Гастроэнтерология и диетология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук,
Шарафетдинов Хайдерь Хамзьярович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	9
1.1 Сахарный диабет 2 типа: распространенность и патогенез.	10
1.2 Роль окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и субклинического воспаления в патогенезе сахарного диабета 2 типа и его осложнений.	22
1.3 Современные подходы в диетической коррекции клинико- метаболических нарушений при сахарном диабете 2 типа.	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.	53
2.1 Дизайн исследования.	53
2.2 Используемые методы исследования.	54
2.3 Методика диетотерапии и характеристика диетических рационов с включением специализированных пищевых продуктов.	56
2.4 Статистические методы обработки данных.	64
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	65
3.1 Оценка клинико-метаболических показателей у больных сахарным диабетом 2 типа.	65
3.2 Исследование маркеров окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и субклинического воспаления у больных сахарным диабетом 2 типа.	67
3.3 Взаимосвязь клинико-метаболических показателей, маркеров окислительного стресса и субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа.	70
3.4 Эффективность используемых вариантов диет с включением специализированных пищевых продуктов у больных сахарным диабетом 2 типа.	74
3.4.1 Эффективность варианта диеты с включением смеси эссенциальных нутриентов многокомпонентной сухой у больных сахарным диабетом 2	74

типа	
3.4.2 Эффективность варианта диеты с включением специализированного низкожирного кисломолочного продукта для диетической коррекции нарушений жирового обмена у больных сахарным диабетом 2 типа.	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	90
ВЫВОДЫ.	93
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	97

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является мультисистемным заболеванием с развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО), приводящим к 2-4-кратному увеличению смертности людей от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и связан как с микро-, так и с макрососудистыми осложнениями, сопряжен с развитием атеросклеротических поражений сосудов, приводящих к развитию ишемической болезни сердца и инсульту.

В многочисленных исследованиях окислительный стресс определен как важный патофизиологический путь развития и прогрессирования сосудистых осложнений.

Несмотря на прогресс в области фармакологических препаратов для коррекции многочисленных клинико-метаболических показателей при диабете, диетотерапия остается важным лечебным воздействием, влияющим на все факторы риска развития ССЗ при СД 2 типа.

Питание влияет на все звенья патогенеза ССО при СД2: способствует улучшению гликемического контроля, коррекции артериальной гипертензии, дислипидемии, избыточной массы тела/ожирения, являясь важной частью комплексной терапии СД2 и профилактики развития его осложнений.

Одно из приоритетных направлений диетологии - разработка специализированных пищевых продуктов заданного химического состава с влиянием на антиоксидантную защиту организма и функциональность эндотелия сосудов при СД2.

Модификация макро- и микронутриентного состава, введение продуктов определенной направленности воздействия, изменение общей калорийности рациона может влиять на все звенья развития и прогрессирования сосудистых осложнений при СД2: углеводный, липидный обмен, уровень артериального

давления, систему антиоксидантной защиты и воспаление, эндотелиальную дисфункцию.

Всё это определяет актуальность диссертационной работы, посвящённой разработке диетотерапии больных СД2.

Цель исследования:

Разработать и оценить влияние специализированных рационов в коррекции нарушений антиоксидантного статуса и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа.

Задачи исследования:

1. Оценить маркеры антиоксидантного статуса (активность супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы, 8-oh-дезоксигуанозин (8-OHdG)), субклинического воспаления (высокочувствительного с-реактивного белка (вчСРБ), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α)), эндотелиальной дисфункции (p-селектин, VCAM-1) у больных СД2.
2. Определить наличие возможных корреляционных взаимосвязей между уровнем маркеров неспецифического воспаления, антиоксидантной защиты и функционального состояния сосудистого эндотелия с клинико-лабораторными и инструментальными параметрами у больных СД2.
3. Оценить влияние диетических рационов, обогащенных биологически активными веществами, на показатели углеводного, липидного, жирового обменов, функциональное состояние сосудистого эндотелия у пациентов СД2 на фоне комплексной сахароснижающей терапии.
4. По результатам проведенных исследований разработать систему коррекции нарушений антиоксидантного статуса и эндотелиальной дисфункции у больных СД2.

Научная новизна

- Впервые проведена комплексная оценка клинико-метаболических показателей и их взаимосвязь с маркерами антиоксидантного статуса,

субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных СД2 – показана прямая зависимость между уровнем маркера воспаления высокочувствительного с-реактивного белка и массой тела у пациентов СД2 ($r=0,46$, $p<0,005$).

- Оценена эффективность диетотерапии у больных СД2 с включением специализированного пищевого продукта, обогащенного антиоксидантами – показано значимое снижение массы тела, жировой массы, общего холестерина, ЛПНП, повышение активности супероксиддисмутазы, снижение уровня малонового диальдегида (МДА) на фоне диетотерапии.
- Показано, что глюкозо-триглицеридный индекс (TyG), характеризующий отражающий резистентность к инсулину, является маркером для оценки эффективности диетотерапии.

Теоретическая и практическая значимость

- Для оценки эффективности диетотерапии у пациентов СД2 предложено использовать индекс триглицериды/глюкоза – TyG, отражающий одновременно инсулинорезистентность и нарушения липидного профиля
- Для повышения эффективности диетотерапии предложено использовать СПП, влияющие сразу на несколько патофизиологических путей развития СД2 и его осложнений.

Положения, выносимые на защиту

- 1. Хроническое субклиническое воспаление, оцененное по уровню вчСРБ, более выражено у пациентов СД2 и ожирением по сравнению с пациентами с ожирением без СД2, что необходимо учитывать при составлении рационов питания.
- 2. Для оценки эффективности влияния комплексной сахароснижающей терапии на основное патогенетическое звено развития СД2 обосновано использование индекса инсулинорезистентности TyG (индекс триглицериды-глюкоза), связующий показатели углеводного и липидного обмена.

- 3. Для коррекции нарушений пищевого и метаболического статуса пациентов СД2 целесообразно включение в рацион многовекторных СПП, имеющих в своем составе комплекс биологически активных ингредиентов, влияющих на разные звенья патогенеза этого заболевания.

Степень достоверности научных результатов и апробация работы

Достоверность результатов исследования обеспечена соблюдением нормативов клинического исследования, достаточным размером выборки, использованием современных методов исследования и статистической обработки данных.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на следующих конгрессах и конференциях: XVIII Всероссийский конгресс нутрициологов и диетологов с международным участием «Нутрициология и диетология для здоровьесбережения населения России» (Москва, 2023), Всероссийский Форум молодых ученых «Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра» (Москва, 2024).

Личный вклад соискателя

Постановка задач, планирование и проведение клинических исследований, статистическая обработка данных и их интерпретация. Все изложенные в диссертационной работе результаты получены непосредственно самим соискателем или при его участии.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 120 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, заключения и выводов, содержит 12 рисунков и 17 таблиц. Список литературы включает 171 источник, из них 26 на русском языке и 145 на иностранных языках.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 4 – статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в Перечень изданий, в

которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, рекомендованный Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, и 2- тезисов в материалах научных конференций.

Диссертационное исследование было проведено на базе отделения болезней обмена веществ и диетотерапии Клиники лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» в рамках выполнения фундаментального научного исследования на тему: «Разработка дифференцированных рекомендаций по оптимизации питания населения с использованием региональных биоресурсов и создание инновационных цифровых технологий специализированной пищевой продукции для профилактики ожирения и социально-значимых заболеваний» (Регистрационный номер в ЕГИСУ НИОКТР: 122012400297-2).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В современном обществе хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) являются одним из главных вызовов для системы здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), основной причиной смертности (до 70%) практически во всех странах мира являются ХНИЗ[1].

При этом в структуре смертности ХНИЗ сердечно-сосудистые заболевания составляют 17,9 млн смертей, онкологические заболевания - 9,3 млн, заболевания органов дыхания - 4,1 млн и сахарный диабет – около 2,0 млн. Нозологические формы, наиболее часто встречающиеся в структуре ХНИЗ, представлены в таблице 1 [2].

Таблица – 1 Список неинфекционных заболеваний [адаптировано по Budreviciute A.].

Хронические неинфекционные заболевания	
Основные 4 типа	Другие типы
Кардиоваскулярные болезни	Гипертензия
Рак	Дислипидемия
Заболевания дыхательной системы	Метаболический синдром
Диабет	Ревматоидный артрит
	Цереброваскулярная болезнь
	Остеопороз
	Саркопения
	Депрессия
	Нейродегенеративные заболевания

Использование принципов здорового питания является одной из наиболее рентабельных стратегий профилактики широкого спектра заболеваний, включая ССЗ, ожирение, артериальную гипертонию и СД2 [3]. Здоровое питание

рекомендовано всем и составляет основу здорового образа жизни, направленного на профилактику ССЗ и ХНИЗ, а также сохранение активного долголетия [4].

Лица с СД2 подвержены риску развития тяжелых осложнений, приводящих к снижению качества жизни, увеличению смертности и увеличению затрат на здравоохранение [5]. Предотвращение/замедление развития СД2 с помощью модификации факторов риска развития заболевания является важной медико-социальной проблемой [6].

Ряд эпидемиологических исследований показывают, что ранний интенсивный контроль гипергликемии способен снизить риск диабетических микро- и макрососудистых осложнений. Развитие осложнений диабета может быть связано с окислительным стрессом, неферментативным гликированием белков, эпигенетическими изменениями и хроническим воспалением. Нормализации глюко-метаболического контроля, контроль гликемии натощак и постпрандиально, снижение гликирования, как можно более раннее активное лечение с позиции метаболической памяти является активным методом предотвращения осложнений диабета [7].

Несмотря на растущую доступность новых, эффективных и безопасных препаратов для лечения СД2, а также периодически обновляемые рекомендации по его лечению, общий уровень достижения гликемических целей остается низким (около 50%) и не улучшается за последнее десятилетие [8].

1.1 Сахарный диабет 2 типа: распространенность и патогенез

СД2 – метаболическое заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией в результате нарушения секреции инсулина и/или действия инсулина.

СД2 – мультифакторное, прогрессирующее заболевание, сопровождается осложнениями с повреждением различных органов, является не только заболеванием, но и фактором риска ССЗ и ХБП [9].

СД2 и ожирение ассоциированы с коморбидными патологиями (ССЗ, ИБС, ХБП, ХСН, НАЖБП, АГ), что сопряжено с необходимостью приема нескольких лекарственных препаратов, приводящей к полипрагмазии, повышению частоты побочных эффектов и межлекарственных взаимодействий, снижению качества жизни и увеличения расходов здравоохранения [10].

Для СД2 характерны многочисленные патофизиологические нарушения: инсулинорезистентность (ИР) и увеличение продукции глюкозы в печени. Активация липолиза, высвобождение свободных жирных кислот (СЖК) приводят к дис-/гипергликемии, ИР, повреждению β -клеток поджелудочной железы. Нарушения углеводного обмена индуцируют хроническое субклиническое воспаление и окислительный стресс, что в свою очередь приводит к прогрессированию СД2 и его осложнений. Глюкотоксичность и липотоксичность продолжают нарушать функцию β -клеток, приводя к развитию многочисленных клинико-метаболических нарушений при СД2. Повреждающее действие избыточного количества липидов на функцию β -клеток представлено на рисунке 1 [11].

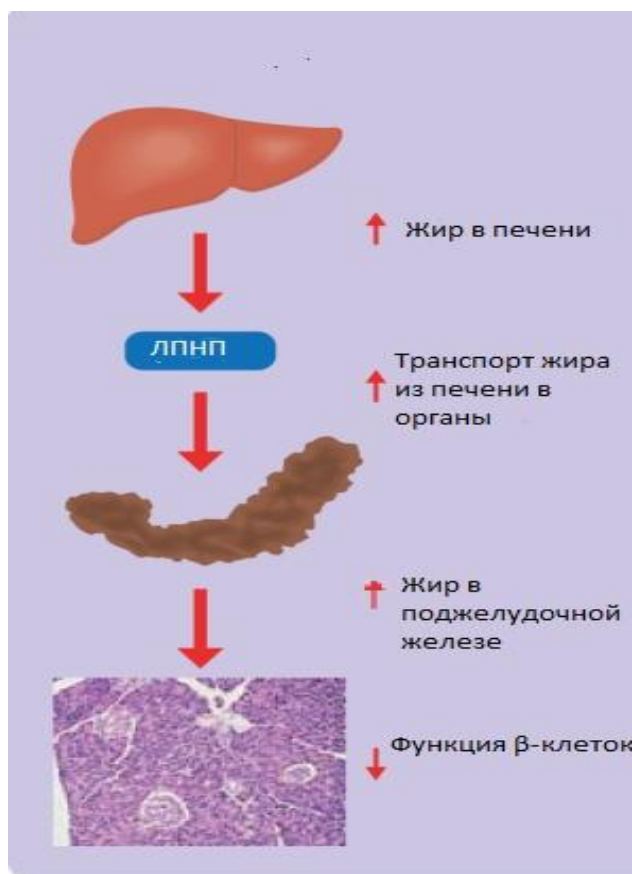


Рисунок 1. Влияние липидов на функцию β -клеток [адаптировано по Taylor R].

ИР - снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, тесно связана с воспалительными реакциями, метаболизмом глюкозы и липидов, а также эндотелиальной дисфункцией. Раннее выявление ИР, признанного основным фактором риска развития СД2 и ССЗ, имеет важное значение для профилактики этих заболеваний. Доступность и стандартизация определения инсулина побудили к изучению альтернативных методов определения ИР. Комбинированные параметры, как считает Vazyar H. И соавт, связанные с TyG и индексом массы тела (TyG-BMI) и окружностью талии (TyG-WC), обеспечивает повышенную эффективность в прогнозировании кардиометаболических заболеваний [12].

Оценка ИР при помощи гиперинсулинемически-эугликемического клэмп (золотой стандарт для количественной оценки ИР) не получила широкого

применения в клинической практике из-за своей инвазивности и сложности. Таким образом, необходим более простой, точный и практичный индекс ИР. В настоящее время предложены несколько индексов ИР без использования определения инсулина, которые можно рассчитать с помощью общепринятых биохимических показателей: соотношение ТГ и ХС ЛПВП (ТГ/ХС ЛПВП); с использованием ТГ и уровня глюкозы натощак (TyG) и метаболический показатель ИР (METS-IR). Индексы ИР (TyG, ТГ/ХС ЛПВП и METS-IR) имеют клиническое значение для профилактики артериальной гипертензии и метаболических заболеваний. Индекс TyG коррелирует с результатом гиперинсулинемического/эугликемического клэмпа. ТГ/ХС ЛПВП был предложен в качестве простого маркера ИР в клинической практике. METS-IR является новым альтернативным индексом ИР, обладает хорошей диагностической и прогностической эффективностью для выявления СД2 и артериальной гипертензии [13].

СД2 представляет собой сложное метаболическое нарушение гомеостаза глюкозы, связанное с состоянием ИР, нарушением передачи сигналов инсулина, дисфункцией β -клеток, нарушением метаболизма глюкозы и липидов, субклиническим воспалением и усилением окислительного стресса. Нормальный обмен глюкозы и его нарушение при СД2 представлены на рисунке 2. Фитохимические вещества фруктов и овощей, по данным литературы, имеют противодиабетическое действие и способны предотвратить развитие СД2, при этом являясь безопасным и незатратным методом комплексного лечения пациентов СД2 (рисунок 3). Фрукты могут обладать противодиабетическими свойствами, возможно, из-за присутствия различных веществ, включая сапонины, фенольные соединения, алкалоиды, аскорбиновую кислоту и флавоноиды [14].

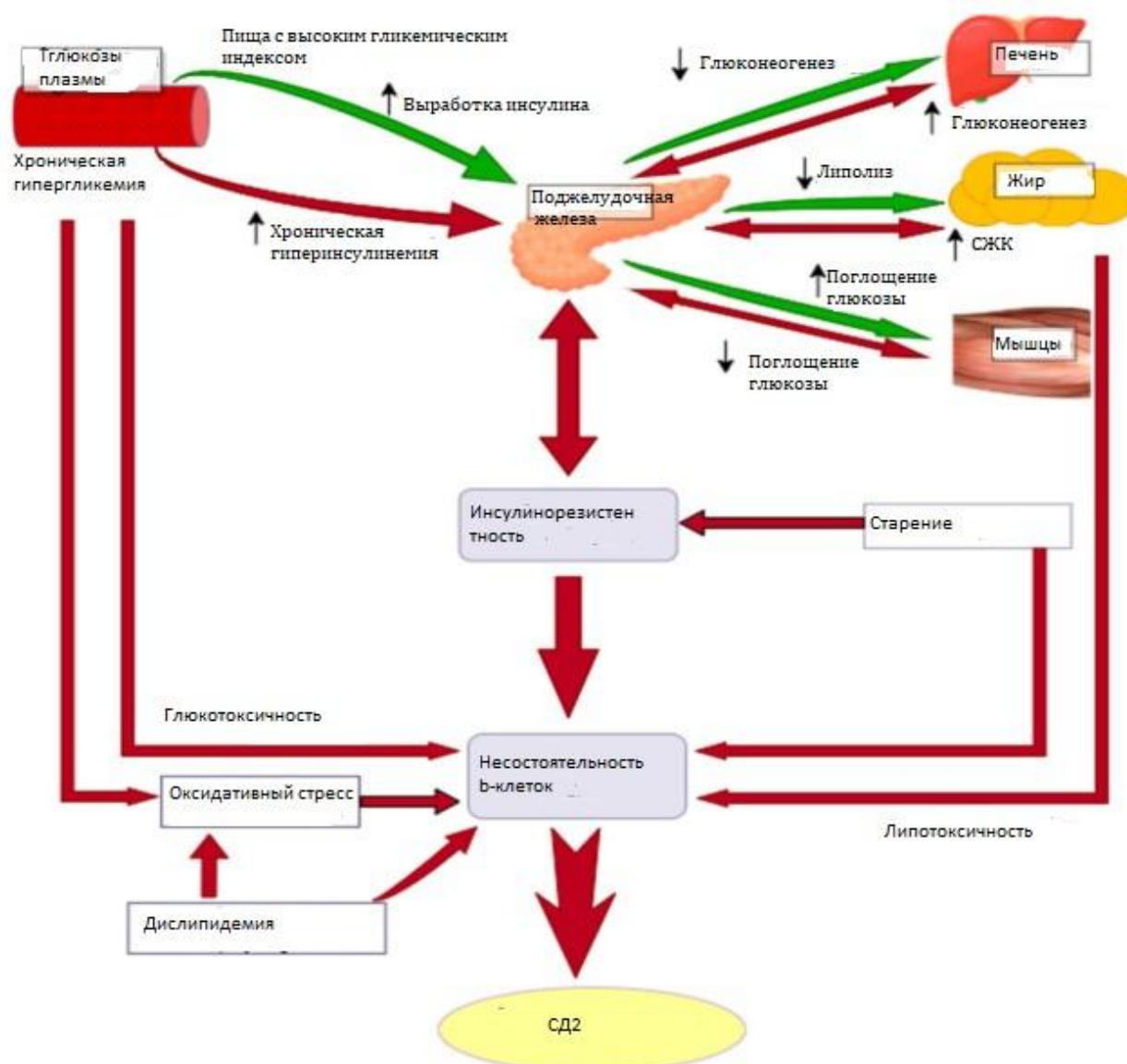


Рисунок 2. Обмен глюкозы в норме (зеленый цвет) и при СД2 (красный цвет) [адаптировано по Nakitto A.M.S.]. Черные стрелки вверх представляют собой увеличение, а стрелки вниз — торможение. Высокий уровень глюкозы в плазме может быть результатом приема пищи с высоким гликемическим индексом или хронической гипергликемии, что приводит к увеличению выработки инсулина или хронической гиперинсулинемии соответственно. Последующие события показаны зелеными и красными стрелками соответственно.

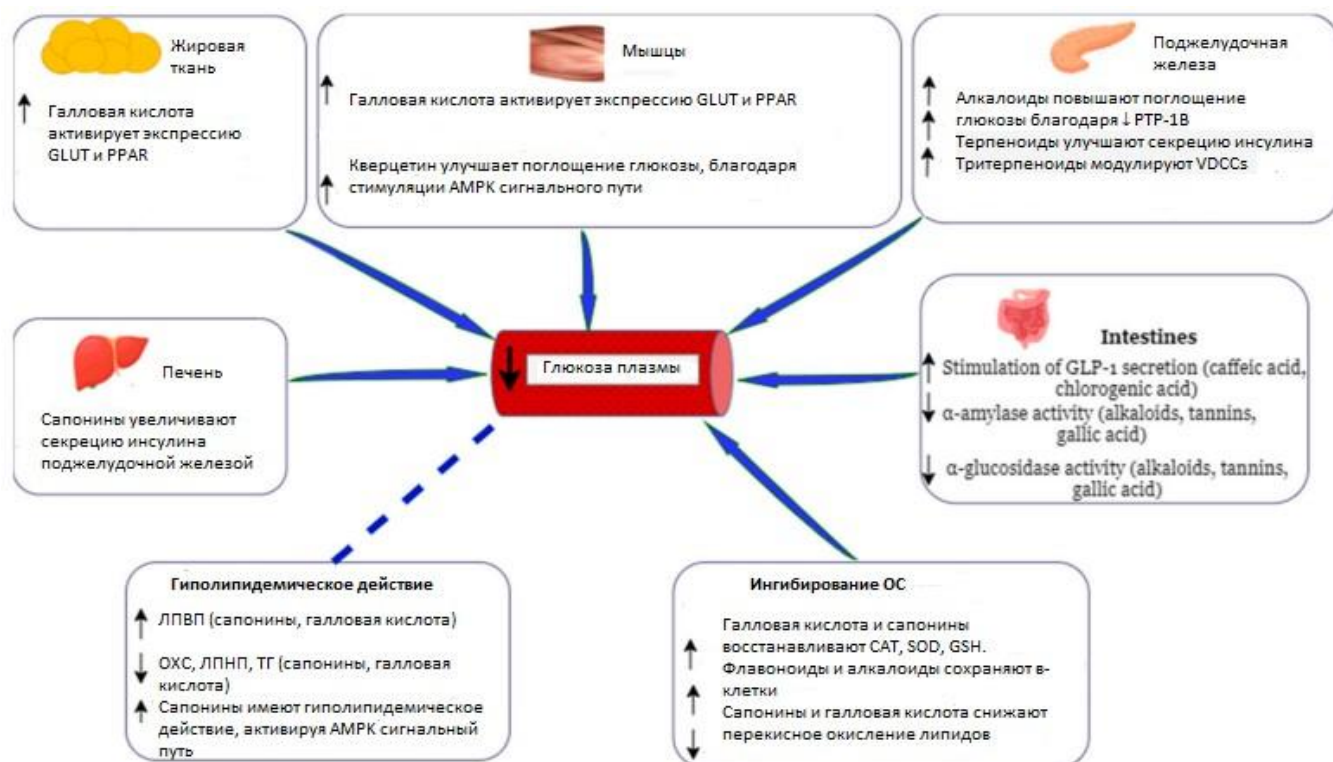


Рисунок 3. [адаптировано по Nakitto A.M.S.]. Противодиабетическое действие фитохимических веществ. PPAR - рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом, GLUT - переносчик глюкозы, IRS - субстрат инсулинового рецептора, AMPK - киназа, активируемая аденозинмонофосфатом, ACC - ацетил-КоА-карбоксилаза, PI3-К - фосфатидилинозитол-3-киназа, VDCCs - потенциал-зависимый кальциевые каналы, GLP - глюкагоноподобный пептид, PTP-1B - протеин-тирозинфосфатаза-1B, CAT - каталаза, SOD - супероксиддисмутаза, GSH - глутатион, АО - антиоксидант, черные стрелки вверх - увеличение, черные стрелки вниз - ингибирование, синие стрелки - механизмы действия, приводящие к снижению уровня глюкозы в плазме, пунктирная синяя линия - взаимосвязь между гипогликемией и гиполипидемией.

Распространенность СД2 и предиабета во всем мире быстро растет. Окислительный стресс (ОС), по мнению Tuell D.S. [15] и соавт., оказался вероятным инициирующим фактором развития СД2 (рисунок 4). Как показано в рисунке 5, митохондриальный ОС, вызванный избыточным потреблением

калорий, индуцирует инсулинорезистентность, приводящую в итоге к увеличению уровня глюкозы плазмы крови, конечных продуктов гликозилирования, а также активации полиолового пути окисления глюкозы, которые вместе приводят к системному ОС и воспалению. Природные антиоксидантные продукты могут замедлять или предотвратить СД2 с помощью нескольких механизмов, а именно: снижая митохондриальный окислительный стресс, предотвращая повреждающее воздействие перекисного окисления липидов и действуя в качестве важных кофакторов для антиоксидантных ферментов. Минимизация процессов, вызывающих ОС, и максимальное потребление натуральных антиоксидантных продуктов могут стать средством предотвращения или замедления прогрессирования СД2. Этот подход «оптимального окислительно-восстановительного потенциала» также обеспечивает основу для обсуждения потенциальных преимуществ натуральных антиоксидантных продуктов, содержащих витамин Е, витамин С, бета-каротин, селен и марганец. Следует отметить, что более раннее эффективное вмешательство имеет решающее значение для предотвращения или замедления прогрессирования СД2.

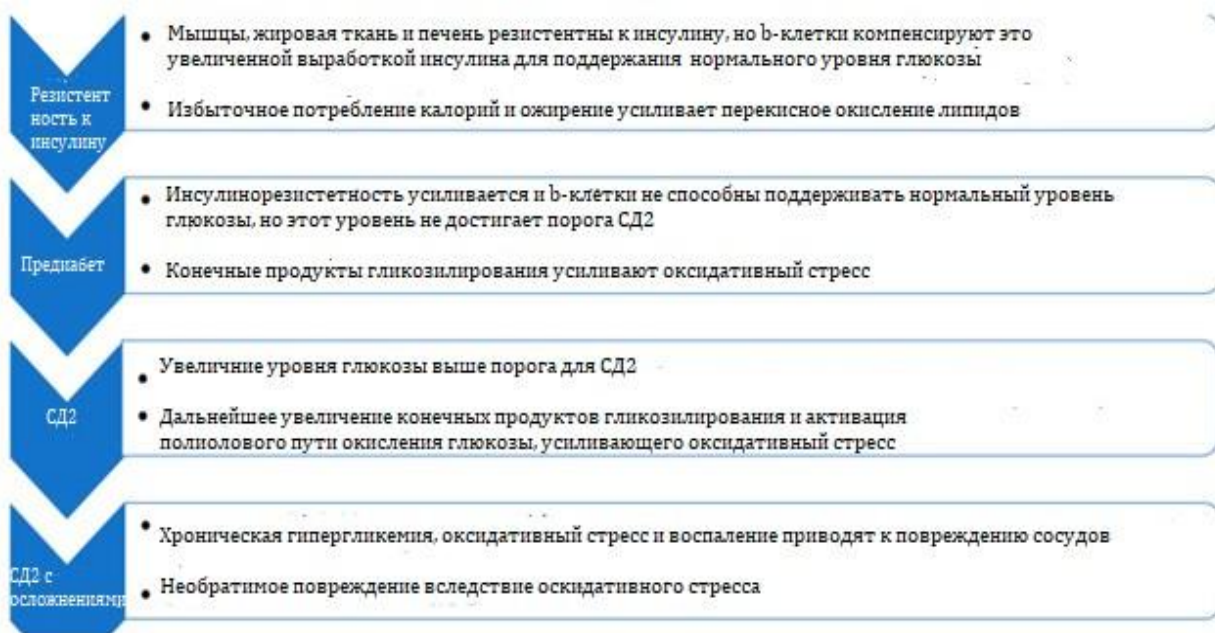


Рисунок 4. Четыре стадии прогрессирования СД2 и ОС. Роль активных форм кислорода (АФК) и конечных продуктов гликирования (AGE) в прогрессировании СД2 [адаптировано по Tuell D.S.].

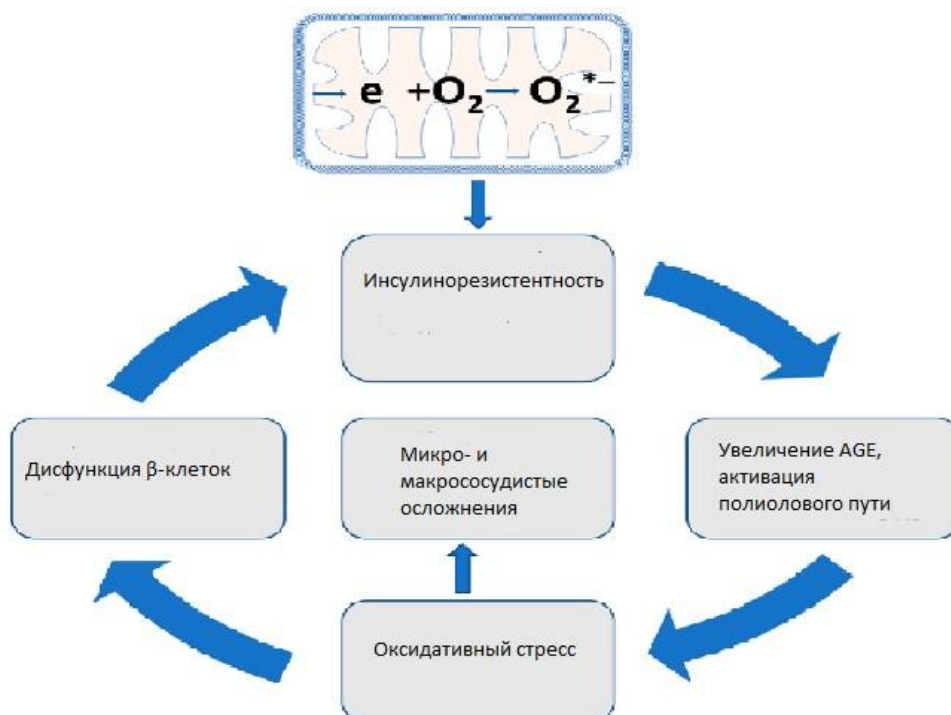


Рисунок 5. Связь ОС и СД [адаптировано по Tuell D.S.].

По данным Международной диабетической федерации (МДФ), опубликованным в 2025 г., во всем мире общее количество больных СД в возрасте 20-79 лет составило 588 млн человек. Согласно прогнозам, если неуклонный темп распространения заболевания сохранится, то число лиц с СД достигнет к 2050 г. 852 млн. По оценкам МДФ, 240 млн человек во всем мире живут с невыявленным СД, и почти у каждого второго пациента СД остается не диагностированным [5].

В России на январь 2025 г. состояло на учете 5 557 108 человека (3,8% населения), однако по результатам исследования NATION в России насчитывается около 10 млн человек с СД, то есть, истинная распространенность среди россиян составляет 7% [16].

Распространенность пациентов с ожирением и тесно связанным с ним СД2 постоянно растет во всем мире, имеет мощное генетическое и внешнесредовое влияние в патогенезе, при этом ожирение при развитии СД2 существенно их усиливает. Патологическое накопление жира в организме приводит к метаболическим изменениям, нарушению глюкозо/инсулинового баланса, ИР, хроническому субклиническому воспалению (ХСВ), потере функциональных β -клеток [17, 18]. Хроническое воспаление, вызванное ожирением, приводит к постоянной гиперпродукции провоспалительных цитокинов, приводящих к инсулинорезистентности, ожирению, гиперлептинемии и нарушению углеводного обмена [19].

Ожирение связано с рядом патологических состояний/заболеваний, таких как СД2, артериальная гипертензия, метаболический синдром, ССЗ, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), распространенность которых также возросла, одновременно с глобальным ростом распространенности ожирения[20].

Ожирение является хроническим заболеванием с многочисленными медицинскими, физическими и психосоциальными осложнениями, включая существенно повышенный риск развития ССЗ, СД2 и других ассоциированных с

ожирением заболеваний [17]. Повышение распространенности ожирения в мире обусловлено генетическими факторами и факторами окружающей среды. Комплексный характер проблемы включает психологические, медицинские и социальные аспекты [21].

Согласно исследованию Rhee EJ, ожирение ассоциировано с метаболическими заболеваниями, накоплением жира и ИР. Более того, гипергликемия и ИР связаны не только с СД2, но и другими непредвиденными заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона и онкологические заболевания (рисунок 6) [22].



Рисунок 6. Ожирение и ассоциированные с ним заболевания и состояния. Цит. по Rhee E.J., 2022.

Распространенность ожирения прогрессирующе растет практически во всем мире, приняло характер неинфекционной эпидемии, что явилось серьезной проблемой общественного здравоохранения[23].

По оценкам ВОЗ, в мире число лиц с ожирением угрожающе растет, составляя в настоящее время около 650 млн и, по прогнозам, это число будет неуклонно увеличиваться [24].

Предполагается, что к 2030 году один миллиард человек в мире будет жить с избыточной массой тела/ожирением (World Obesity Atlas, 2022). Это, наряду с ростом ассоциированных с ожирением заболеваний представляет собой огромную проблему общественного здравоохранения [25].

Ожирение тесно связано с ИР, которая играет важную роль в развитии кардиометаболического континуума. Изменения на биомолекулярном и функциональном уровнях в чувствительных к инсулину тканях, включая жировую ткань, мышцы и печень, связаны с изменениями окислительно-восстановительного баланса, окислительным стрессом и воспалением, а также митохондриальной дисфункцией [26].

Несбалансированное избыточное питание приводит к повышенному количеству уровня СЖК, отложению жира в тканях и органах, производству повышенного количества АФК и тесно связанного с ним хронического системного воспаления (ХСВ) (рисунок 7). Индуцированное ожирением хроническое воспаление играет ключевую роль в развитии ИР. ИР сопряжена с относительной гипoinsулинемией, что приводит к повышению активности липазы; липолиз в жировой ткани способствует повышению уровня СЖК в плазме. Избыток СЖК вызывает избыточный синтез липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени, что приводит к гипертриглицеридемии. Воспаление жировой ткани инициируется и поддерживается дисфункциональными адипоцитами, которые секретируют воспалительные адипокины. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов определяет возможность развития кардиометаболических состояний/заболеваний [27].



Рисунок 7. Роль дисфункциональных адипоцитов в развитии воспаления и ИР при ожирении. Адаптировано по Kawai T., 2021 г.

Изменение образа жизни, прежде всего организация оптимального питания, даже при генетической предрасположенности к ССЗ и СД2, остается ключевым методом профилактики и лечения ХНИЗ. Поскольку исходы и сопутствующие осложнения ожирения широко распространены и приводят к огромному медицинскому и социально-экономическому бремени во всем мире, их коррекция является ключевой целью ведения таких пациентов [28].

1.2 Роль окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и субклинического воспаления в патогенезе сахарного диабета 2 типа и его осложнений

Существует множество доказательств тому, что в развитии СД2 и его осложнений активно участвует субклиническое хроническое воспаление, а различные фармакологические и нефармакологические терапевтические методы действуют на эти процессы. Неконтролируемая гипергликемия связана с рядом осложнений, таких как диабетическая ретинопатия, нейропатия, а также осложнения со стороны печени, почек и сердца. Субклиническое хроническое воспаление и ОС следует рассматривать не как изолированные реакции, а как последовательность взаимосвязанных реакций. Дисбаланс между производством АФК, активных форм азота и эндогенной антиоксидантной защитой поддерживает порочный круг, который способствует хроническому воспалению и создает благоприятную почву для развития и прогрессирования кардиометаболических нарушений/заболеваний. Учитывая роль, которую ОС и воспаление играют в прогрессировании кардиометаболических заболеваний, включая СД2, диетические вмешательства с использованием продуктов с антиоксидантными, противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами должны быть изучены и широко использоваться в качестве дополнительной опции [29].

Глюколипотоксичность усугубляет ИР и истощает β -клетки с усиленным ХСВ за счет повышенной секреции провоспалительных цитокинов. В совокупности постоянные проапоптотические и провоспалительные сигналы способствуют прогрессирующей потере β -клеток. Индуцированное ожирением ускорение потери β -клеток в островках поджелудочной железы при СД2 представлено на рисунке 8 [30].

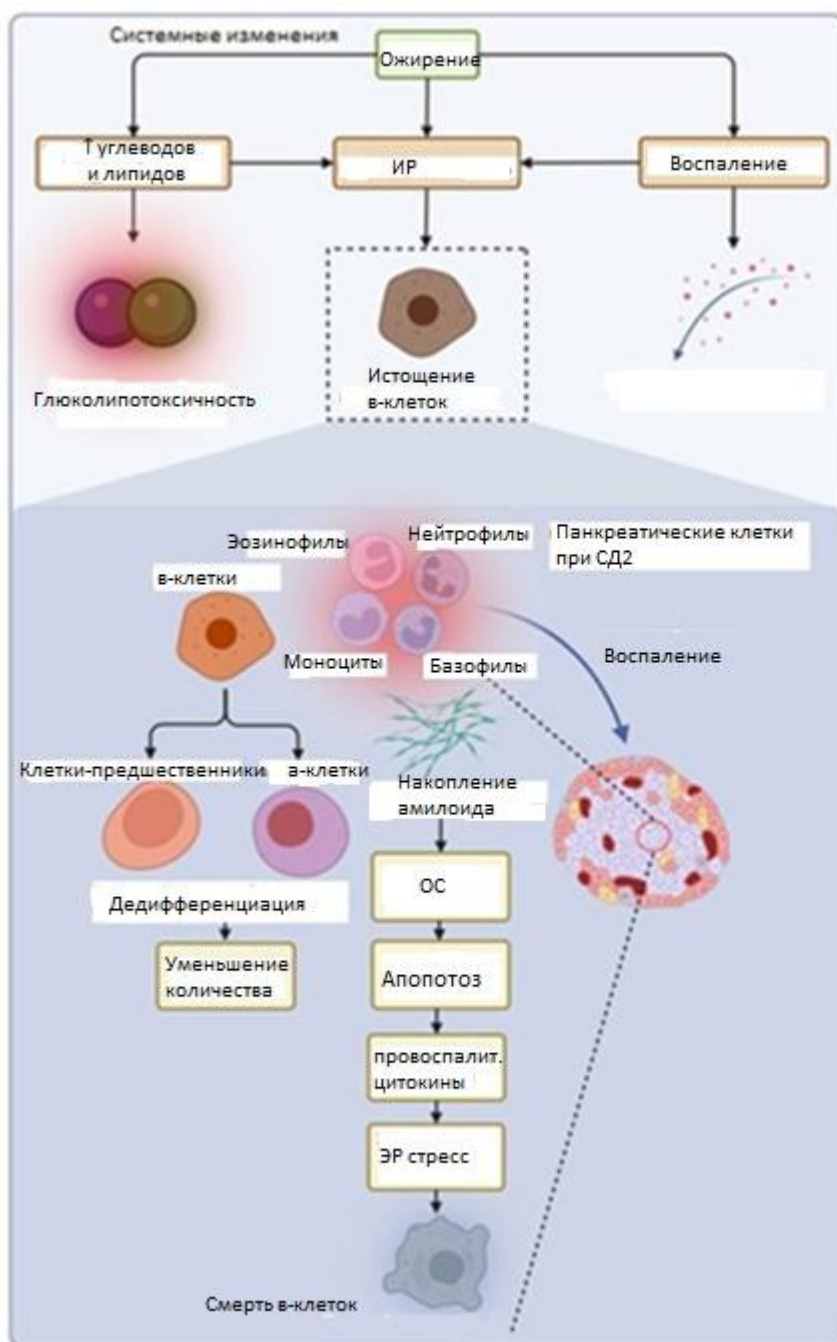


Рисунок 8. Индуцированное ожирением ускорение потери β -клеток в островках поджелудочной железы при СД2 [адаптировано по Ruze R.].

Стойкое гипергликемическое состояние при СД2 приводит к инициации и прогрессированию реакции неферментативного гликирования с белками, липидами и нуклеиновыми кислотами. Реакция гликирования приводит к образованию гетерогенной группы химических фрагментов, известных как AGE, которые играют центральную роль в патофизиологии диабетических осложнений.

Взаимодействие AGE с главным клеточным рецептором RAGE активирует множество сигнальных путей, таких как MAPK/ERK, TGF- β , JNK и NF- κ B, что приводит к усилению окислительного стресса и воспаления. Нарушения в оси AGE/RAGE включают сбой в передаче сигналов инсулина, метаболическом гомеостазе, RAGE-индуцированную токсичность бета-клеток поджелудочной железы и эпигенетические модификации [31]. Устойчивая окислительная среда усугубляет ИР и дисфункцию β -клеток, приводя к сосудистым повреждениям, характерные для СД2. АФК приводят к окислительному повреждению липидов, белков и ДНК, нарушая клеточную функцию в тканях, подверженных диабетическому повреждению, особенно в почках, нервах и клетках сетчатки. Увеличение активности IL-6 приводит к гиперпродукции АФК и других провоспалительных цитокинов (TNF- α и IL-1 β) [32].

Передача сигналов NF- κ B (транскрипционный ядерный фактор) играет ведущую роль в патогенезе многих ХНИЗ. NF- κ B регулирует гены, участвующие в иммунной и воспалительной реакциях (цитокинов, фактора некроза опухоли - TNF- α , белков острой фазы, молекул адгезии), приводя к каскаду иммуно-воспалительных процессов и хронизации процесса (рисунок 9) [33].

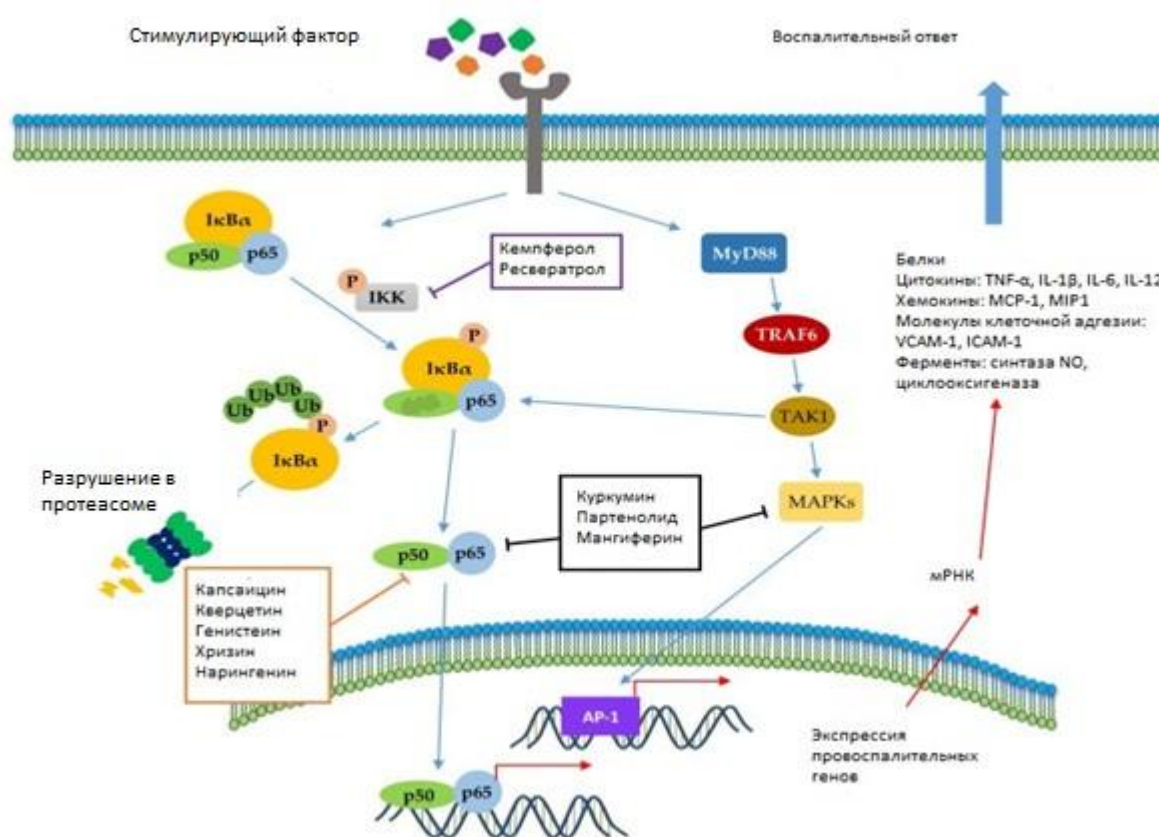


Рисунок 9. Роль сигнального пути транскрипционного фактора, ассоциированного с воспалением (NF-κB) и митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) в воспалительной реакции [адаптировано по Shin SA].

Воспаление связано с хроническими заболеваниями, включая сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, которые являются основными причинами смертности. В исследовании Majidi было показано, что провоспалительная диета увеличивает риск смертности от всех причин [34].

Сложное взаимодействие между питанием и воспалением стало основным направлением исследований в настоящее время. Воспаление способствует развитию эндотелиальной дисфункции, повышению жесткости артерий, развитию и прогрессированию ССЗ [35]. На сегодняшний день представляется сложным оценить взаимосвязь воспалительного статуса организма на основе комбинации

воспалительных биомаркеров: С-реактивный белок (СРБ) и провоспалительных цитокинов (например, интерлейкина, TNF) и реакции на диетотерапию [36].

Известно, что фитохимические вещества обладают противовоспалительным действием в системах моделирования воспалительных заболеваний. Хотя воспаление является необходимым защитным механизмом, хроническое воспаление связано с непрерывным местным или системным высвобождением медиаторов воспаления, нецитокиновых медиаторов, таких как АФК и NO, а воспалительные цитокины сильно вовлечены в патогенез различных воспалительных заболеваний. Фитохимические вещества, которые проявляют противовоспалительные свойства, могут быть терапевтическими кандидатами для различных воспалительных заболеваний. Эти фитохимические вещества действуют, модулируя несколько основных воспалительных сигнальных путей, включая передачу сигналов NF- κ B, MAPKs, STAT и Nrf-2 [37].

Биомаркеры субклинического воспаления, включая С-реактивный белок (СРБ) и IL-13, а также адипокины - адипонектин и лептин, тесно связаны с развитием СД2. В исследовании показано, что увеличение потребления кофе на 1 чашку в день сопряжено со снижением риска развития СД2 на 4%, с более низким индексом ИР - НОМА-IR и с более низким СРБ. Наблюдалась связь потребления кофе с более высокими концентрациями адипонектина и IL-13 в сыворотке, а также с более низкими концентрациями лептина. Снижение субклинического воспаления (уровень СРБ) может частично опосредовать связь между потреблением кофе и снижением риска СД2 [38].

СД2 и атеросклероз являются многофакторными состояниями и имеют общую воспалительную основу. Средняя продолжительность цитируемого наблюдения составила 2,4 года. Многомерный регрессионный анализ Кокса показал, что заболеваемость большими неблагоприятными сосудистыми событиями (МАССЕ) и смертность от всех причин были значительно выше в группе диабетиков по сравнению с группой недиабетиков. В группе диабетиков

частота МАССЕ была значительно выше в группе с высоким высокочувствительными С-реактивным белком (вчСРБ), чем в группе с низким вчСРБ. Повышенный уровень вчСРБ является независимым прогностическим фактором отдаленных результатов МАССЕ при СД2, но не у пациентов без диабета [39].

Конкретные основные детерминанты ИР и нарушения секреции инсулина до сих пор неизвестны, вместе с тем, в настоящее время считается, что хроническое субклиническое воспаление является пусковым фактором возникновения СД2. Повышенные уровни СРБ связаны с избыточной массой тела, поскольку адипоциты вырабатывают TNF- α и IL-6, которые являются ключевыми факторами стимуляции СРБ. СРБ также участвует в эндотелиальной дисфункции, выработке вазодилататоров и ремоделировании сосудов. СРБ является одной из возможных мишеней профилактического и терапевтического воздействия при СД2 [40].

Интересные данные получены в исследовании Chen К. и соавт., которые продемонстрировали, что СРБ используется как маркер прогнозирования респираторных заболеваний у пациентов с диабетической ретинопатией [41].

Следует отметить, что процессы ХНВ и ОС тесно связаны между собой. Ожирение может индуцировать ОС, влияя на клетки жировой ткани (адипоциты, макрофаги), опосредуя вялотекущее хроническое воспаление и митохондриальную дисфункцию. ОС связан с ИР, воспалением и нарушениями липидного обмена, влияя на когнитивную дисфункцию у диабетиков. Пациенты с ожирением подвергаются повышенному риску диабетической когнитивной дисфункции, что указывает на патологическую связь между ожирением, ОС и диабетической когнитивной дисфункцией [42].

Не только хроническая гипергликемия является первостепенным фактором риска развития осложнений при СД2 [43], но и существенная роль в развитии диабетических осложнений отводится вариабельности гликемии, при этом ОС

является важным связующим звеном между колебаниями гликемии и осложнениями при этом заболевании. В настоящее время широко изучаются нефармакологические и фармакологические стратегии для достижения лучшего контроля гликемии не только за счет достижения целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), но и за счет снижения вариабельности гликемии.

В последнее время появилось достаточно много исследований, подтверждающих, что течение и осложнения СД2 могут модулироваться посредством ОС. СД – это состояние нарушения метаболизма, характеризующееся гипергликемией, возникающее в результате нарушений секреции и/или действия инсулина. АФК, такие как перекись водорода и супероксид-анион, вызывают изменения в клетках органов и систем, в том числе в β -клетках поджелудочной железы. В условиях гипергликемии активируются различные сигнальные пути, такие как ядерный фактор- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) и протеинкиназа C, что приводит к ИР. Изучение модуляторов ОС и субклинического воспаления вносит значимую роль в профилактике и лечении ХНИЗ [44].

Ядерный фактор (Erythroid-Derived 2-Like 2, - NRF2) был признан главным регулятором антиоксидантного ответа. Параллельно с этим СД2 тесно связан с повышенным окислительным стрессом. Установлено, что избыточное образование АФК в чувствительных к инсулину тканях влияет как на секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, так и на действие инсулина в периферических тканях у пациентов с СД2. Кроме того, патологические уровни АФК участвуют в патогенезе диабетических осложнений из-за неферментативного гликирования белков. Было высказано предположение, что активация NRF2 зависит от концентрации глюкозы [45].

Высокореактивный супероксид-анион (O^{2-}) и перекись водорода (H_2O_2) токсичны и могут вызывать окислительный стресс (ОС) в клетках, участвующих в

патогенезе многочисленных ХНИЗ. Супероксиддисмутаза (СОД) имеет защитные свойства при ОС, что широко внедряется в клиническую практику при лечении ряда заболеваний, в том числе при диетотерапии алиментарно-зависимых заболеваний. СОД регулирует окислительный стресс, липидный обмен, воспаление и окисление в клетках. Она может предотвращать перекисное окисление липидов, окисление липопротеинов низкой плотности в макрофагах, образование липидных капель и адгезию воспалительных клеток в эндотелии [46].

Окислительный стресс (ОС) - важный маркер ССЗ и метаболических заболеваний. Коэффициент корреляции Пирсона показал, что уровни ХС ЛПВП и инсулина положительно коррелировали с уровнем прооксидантного/антиоксидантного баланса (ПАБ) в сыворотке. Выявлена значимая прямая связь между уровнем ХС ЛПВП и уровнем инсулина и вчСРБ. Обратная логистическая регрессия показала положительную связь между развитием СД2 и уровнем ПАБ в сыворотке и обратную связь с ХС ЛПВП в сыворотке [47].

Супероксид-анион $O_2^{\cdot -}$ и АФК на физиологическом уровне являются побочными продуктами метаболизма, необходимого для передачи сигналов клетками, а на патологическом уровне - могут вызывать заболевания и апоптоз, некроз, аутофагическую гибель клеток. СОД – фермент, ответственный за инактивацию большей части супероксида [48].

Окислительный стресс — метаболическая дисфункция, опосредованная дисбалансом между биохимическими процессами, приводящими к повышенной продукции АФК и системой антиоксидантной защиты организма. Он играет роль в развитии ХНИЗ, включая ССЗ, ожирение, СД2, рак, нейродегенеративные заболевания. Гиподинамия, накопление избыточного количества жира и нерациональное питание приводят к увеличению выработки АФК, что приводит к состоянию хронического ОС. У больных СД2 ОС изменяет секрецию и действие инсулина, способствует развитию микро- и макрососудистых осложнений [49].

Глутатион является одним из основных антиоксидантов, имеет решающее значение для нейтрализации АФК, но его уровни существенно ниже при СД2, что усугубляет ОС и воспаление. Повышенные уровни воспалительных цитокинов (IL-6 и др.) еще больше усиливают воспаление и ОС, нарушая сигнализацию инсулина и вызывая такие осложнения, как нефропатия, ретинопатия и нейропатия. Недавние исследования показывают, что добавки глутатиона и витамина D3 могут обеспечивать преимущества двойного действия, поскольку витамин D3 не только обладает противовоспалительными свойствами, но и способствует синтезу глутатиона [50].

СД2 — хроническое заболевание с пандемической заболеваемостью, патогенез которого достаточно изучен, но продолжает активно изучаться. Полученные к настоящему времени данные убедительно подчеркивают роль ОС в инициации ИР, дисфункции бета-клеток поджелудочной железы и развитии ССЗ. Изучение связи между ОС, СД2 и ССЗ может способствовать персонализации алгоритмов лечения и найти новые терапевтические цели (маркеры). Антиоксидантные агенты могут иметь решающее значение для предотвращения прогрессирования СД2 и его осложнений, в том числе сердечно-сосудистых [51].

Патологическое прогрессирование СД и его осложнений неразрывно связано с активацией ОС, ассоциированного с гипергликемией, ИР и воспалением. Все больше исследований сосредоточено на изучении природных антиоксидантов для предотвращения формирования и развития ОС. Особый интерес представляет галловая кислота, которой богаты многие съедобные растения и которая демонстрирует сильное антиоксидантное и противовоспалительное действие при нарушениях обмена веществ. Имеющиеся научные данные подтверждают также противодиабетические свойства галловой кислоты с акцентом на регуляцию ОС и воспаления при СД [52].

Дисфункция эндотелия и сосудистой системы играет ключевую роль в патофизиологии ХНИЗ. Это сосудистое нарушение индуцируется и усугубляется

повышенной продукцией активных форм кислорода (АФК) и усиленным высвобождением провоспалительных цитокинов. Была продемонстрирована сильная связь между воспалением и окислительным стрессом: в частности, в очаге воспаления полиморфноядерные нейтрофилы продуцируют АФК, вызывая дисфункцию эндотелия и повреждение тканей. В связи с этим окислительный стресс и вялотекущий хронический воспалительный статус являются характерными признаками ХНИЗ и участвуют в прогрессировании данного состояния. Физиологически АФК действуют как сигнальные молекулы и регулируют клеточный рост и дифференцировку. Напротив, их хроническое увеличение производства имеет решающее значение для развития ХНИЗ. Среди терапевтических стратегий, способных противодействовать сосудистой дисфункции и прогрессированию ХНИЗ, отмечены умеренные физические нагрузки, рациональное питание и использование ряда лекарственных препаратов, которые оказывают эндотелийпротективное действие [53].

Дисфункция эндотелия вносит важный вклад в развитие атеросклероза, ССЗ и кардиоренального синдрома. Эндотелиальная дисфункция также связана с метаболическим синдромом и СД2. Поиск специфических и чувствительных биомаркеров дисфункции эндотелия может иметь важное клиническое значение. Биомаркеры дисфункции эндотелия включают молекулы эндотелиальной адгезии, цитокины, С-реактивный белок, Е-селектин, окисленные ЛПНП и др. [54].

Таким образом, воспаление, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция и метаболические заболевания тесно связаны во взаимоусиливающемся цикле. Эти процессы приводят к повреждению клеток, дисфункции митохондрий и ИР, прежде всего в жировой и мышечной ткани, желудочно-кишечном тракте. Фенольные соединения и антоцианы, которые содержатся в растительной пище могут модулировать ключевые клеточные сигнальные пути, участвующие в воспалении и метаболизме, улучшая чувствительность к инсулину и регулируя метаболизм липидов и глюкозы. Они

также оказывают противовоспалительное действие, ингибируя провоспалительные ферменты и цитокины. Кроме того, антоцианы и фенолы могут положительно влиять на микробиом кишечника, косвенно влияя на метаболизм и воспаление [55].

1.3 Современные подходы в диетической коррекции клинико-метаболических нарушений при сахарном диабете 2 типа

Управление факторами риска ССЗ у пациентов СД2, особенно контроль артериального давления, липидов и нарушений метаболизма глюкозы, является одной из самых актуальных проблем в современной области общественного здравоохранения. Крупное исследование показало, что менее 9% взрослого населения Китая в возрасте 35–75 лет достигли целевого уровня АД и только 23% достигли целевого показателя контроля глюкозы [56]. Такой низкий уровень контроля не только создает серьезные проблемы здоровья пациентов, но и подчеркивает важность пищевых привычек в лечении СД2.

Исследование глобального бремени болезней показало, что неоптимальное питание является ведущим фактором заболеваемости и смертности от ХНИЗ во всем мире [57].

Одним из первостепенных эффективных средств профилактики и лечения СД и других ХНИЗ является рациональное питание [58]. Нарушения питания составляют от 30 до 50% причин возникновения ХНИЗ, таких как ожирение, ССЗ, СД2 и некоторых онкологических заболеваний [59].

Диетические факторы имеют первостепенное значение в лечении и профилактике СД2 типа, при этом питание является необходимым и научно обоснованным подходом лечения с доказанной эффективностью [60].

Американская диабетическая ассоциация (ADA) подчеркивает, что лечебное питание имеет основополагающее значение в общем плане лечения СД на протяжении всей жизни [61]. Цели лечебного питания при СД2 многочисленны

и включают в себя обеспечение потребностей пациента в пищевых веществах и энергии за счет соблюдения принципов здорового питания с акцентом на разнообразные, сбалансированные по макро- и микронутриентам пищевые продукты, чтобы улучшить общее состояние пациента, достичь и поддержать целевые показатели массы тела, гликемического контроля, артериального давления и уровня атерогенных липидов, а также отсрочить или предотвратить осложнения СД.

Подтверждением высокой эффективности лечебного питания при СД2 являются данные о снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), что является сопоставимым с использованием доступных в настоящее время пероральных сахароснижающих препаратов [62].

Помимо антигипергликемического, гипотензивного и гиполипидемического эффекта, лечебное питание влияет и на количество принимаемых лекарственных препаратов. В исследовании Bardesi A. и соавт., изучались связи между образом жизни и количеством прописанных лекарств у пожилых людей [63]. Для оценки потенциальных связей между образом жизни и количеством прописанных лекарств использовались двумерный корреляционный и линейный регрессионный анализы. Потребление фруктов ($P = 0,005$), регулярная физическая активность ($P < .001$) и индекс образа жизни ($P = 0,003$) имели высокосignимую обратную связь с количеством прописанных лекарств. Потребление жиров имело прямую положительную связь с количеством прописанных лекарств ($P = 0,02$). Таким образом, более высокое потребление жиров напрямую связано с повышенной потребностью в лекарствах, в то время как регулярная физическая активность, более высокое потребление фруктов и здоровый образ жизни в целом связаны с более низкой вероятностью полипрагмазии.

Убедительные доказательства профилактики СД2 получены в результате исследования Diabetes Prevention Program, которое показало, что интенсивное вмешательство в образ жизни, приводящее к снижению массы тела, может

снизить заболеваемость СД2 у взрослых с избыточной массой тела/ожирением и нарушенной толерантностью к глюкозе на 58% за 3 года [64].

Эти доказательства указывают на то, что лицам с предиабетом должны быть в первую очередь рекомендованы вмешательства в образ жизни с целью оптимизации питания, увеличения физической активности не менее чем 150 минут в неделю, а также достижения и поддержания 7-10% потери начальной массы тела, если это необходимо [65].

Следует отметить, что в настоящее время признано, что рекомендации по питанию как для профилактики, так и для лечения СД2 должны совпадать, и их не следует рассматривать как разные стратегии вмешательства в образ жизни [66].

Ряд исследователей акцентируют внимание на том, что идеального процентного соотношения калорий из белков, жиров и углеводов для всех пациентов СД не существует и рекомендации по уровню потребления макронутриентов больными СД2 должны основываться на индивидуальной оценке паттернов (моделей) питания, пищевых предпочтений и метаболических целей [67].

Вместе с тем, согласно европейским и канадским рекомендациям по питанию при СД2, 45-60% от общей суточной калорийности должно приходиться на углеводы, 10-20% – на белки и менее 35% – на жиры [68].

В питании пациентов СД2 особая роль отводится качеству и количеству углеводов. Углеводы являются легко используемым источником энергии и основным диетическим фактором, влияющим на уровень глюкозы в крови после приема пищи [69]. Продукты, содержащие углеводы с различными пропорциями моно- и дисахаридов, крахмала и пищевых волокон, оказывают широкий спектр влияния на гликемическую реакцию. Некоторые из них приводят к длительному повышению и медленному снижению концентрации глюкозы в крови, в то время как другие приводят к быстрому повышению уровня глюкозы, за которым следует его быстрое снижение.

Пищевые продукты различаются по скорости метаболизма и всасывания углеводов, что модулирует постпрандиальный ответ на глюкозу. Это определяет различные значения гликемического индекса (ГИ) углеводсодержащих продуктов, который считается маркером их общего метаболического воздействия. Количество потребляемых углеводов, умноженное на ГИ, выражается гликемической нагрузкой (ГН). Использование ГИ и ГН для ранжирования углеводных продуктов в соответствии с их влиянием на гликемию представляет определенный интерес для пациентов с СД2 и предиабетом. ГИ может дать представление о постпрандиальной гликемии, пиковой реакции, максимальном колебании глюкозы и других характеристиках гликемической кривой [70].

Рекомендации по питанию пациентов СД2 регулярно обновляются на основе появления новых данных и доказательств эффективности диетической коррекции метаболических нарушений при этом заболевании. Признание важности сердечно-сосудистых осложнений при СД2 явилось основанием для рекомендаций по соблюдению диеты с высоким содержанием сложных углеводов и низким содержанием жиров, не только способствующей снижению массы тела, но и, в меньшей степени, влияющей на уровень глюкозы и холестерина в крови. Однако, несмотря на краткосрочные эффекты по коррекции клинικο-метаболических нарушений при СД2, вопрос о долгосрочной эффективности такой диеты до настоящего времени остается нерешенным [71].

Анализируя результаты рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), охватившего 115 пациентов с СД2 и ожирением, J.Тау и соавт.[72] заключили, что диета с низким содержанием углеводов в сочетании с низким количеством насыщенных жиров позволяет добиться большего улучшения профиля липидов, стабильности уровня глюкозы в крови и снижения потребности в сахароснижающих препаратах по сравнению с высокоуглеводной низкожировой диетой, являясь оптимальной для пациентов СД2. Выявленные преимущества низкоуглеводной диеты для контроля гликемии, массы тела,

липидного обмена и артериального давления были продемонстрированы в других РКИ, что позволило ADA рекомендовать низкоуглеводную диету как диету выбора при лечении СД2 [73].

Как известно, качество жиров и жирнокислотный состав используемого рациона в большой степени влияет на показатели кардиометаболического риска [74]. По данным систематического обзора и метаанализа 12 обсервационных исследований [75], уровень потребления трансизомеров жирных кислот в рационе тесно связан со смертностью от всех причин и смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС).

В исследовании M.Guasch-Ferré и соавт. [76] показано, что включение в рацион моновенасыщенных (МНЖК) и полиненасыщенных (ПНЖК) жирных кислот было связано с более низким риском ССЗ и смерти, в то время как потребление насыщенных жирных кислот и трансизомеров жирных кислот коррелировало с более высоким риском ССЗ. Замена насыщенных жирных кислот на МНЖК или ПНЖК или замена трансизомеров жирных кислот на МНЖК в пище показала обратную пропорциональную связь с риском развития ССЗ.

Метаанализ девяти РКИ с включением 1178 пациентов СД2 показал, что, питание в средиземноморском стиле с высоким содержанием МНЖК из растительных источников, таких как оливковое масло и орехи, позволяло улучшить показатели гликемии, массы тела и факторы риска ССЗ по сравнению с контролем [77].

Анализ 20 проспективных когортных исследований, охвативших 39 740 взрослых в возрасте 49-76 лет с ИМТ 23,3-28,4 кг/м², показал, что потребление ПНЖК, в том числе линолевой кислоты и ее метаболита арахидоновой кислоты связано с более низким риском развития СД2 [78].

Характеризуя различные варианты диет, рекомендуемых для питания пациентам с СД2, следует отметить рекомендации по питанию (Dietary Guidelines for Americans) [79], направленные на профилактику ХНИЗ, в которых делается

акцент на потребление овощей, фруктов, зерновых (по крайней мере, половина из которых - цельнозерновые продукты), бобовых, молочных продуктов, разнообразных белковых продуктов. Этот режим питания ограничивает потребление насыщенных жиров и трансизомеров жирных кислот.

Правильное функционирование организма зависит не только от калорийности рациона, но и от биологически активных соединений, содержащихся в продуктах питания. В питании современного человека широко используются продукты с высокой степенью переработки, что способствуют развитию дефицита микроэлементов, макроэлементов и витаминов [80]. Таким образом, в клинической практике клиницисты лечат истощенных пациентов с нормальным или избыточным весом, поскольку в их организме не хватает непитательных биологически активных соединений [81].

Отрицательное влияние переработанных продуктов на организм человека было подтверждено многочисленными исследованиями. Так, Rhee J.J. и соавт. показали, что у женщин потребление рациона с высоким гликемическим индексом, трансжиров, сахаросодержащих напитков, а также красного и переработанного мяса было положительно связано с риском развития СД2 (все $P < 0,05$), а потребление зерновых пищевых волокон, кофе и орехов было обратно связано с риском СД2 (все $P < 0,05$) [82]. Многочисленные исследования демонстрируют положительные связи между потреблением переработанных продуктов и избыточным весом/ожирением, более отчетливо у взрослых, чем у детей/подростков. Предлагается несколько механизмов, но текущее понимание не является окончательным [83]. Таким образом, питание, в том числе с использованием продуктов с заданным химическим составом, направленных на восполнение дефицита микронутриентов, является определяющей как в профилактике, так и лечении ХНИЗ. Например, только 24-27% населения Российской Федерации ежедневно потребляют 400 г и более овощей и фруктов [84].

Общепризнано, что СД2 ассоциируется с избыточной массой тела/ожирением и ИР. Поэтому снижение избыточной массы тела и поддержание ее в нормальном диапазоне является основной частью клинического управления заболеванием. Снижение избыточной массы тела также связано с улучшением показателей гликемии, АД и уровня липидов и, следовательно, может отсрочить или предотвратить осложнения, особенно сердечно-сосудистые события [85]. Сравнение диетических программ с различным соотношением макронутриентов показало, что решающим фактором эффективности снижения массы тела является регулярное и долговременное соблюдение диетических рекомендаций [86].

Следует отметить, что сбалансированная диета способствует не только достижению метаболических целей при СД2, но и играет важную роль в профилактике и лечении ССЗ посредством влияния на коррекцию избыточной массы тела/ожирения, гомеостаз глюкозы и инсулинорезистентность, липиды/аполипопротеины крови, АД, функцию эндотелия, свертывание крови, системное воспаление.

Ожирение характеризуется увеличением массы жировой ткани, представляющим риск для здоровья, связанное с хроническим увеличением циркулирующих медиаторов воспаления. Противовоспалительные средства являются альтернативным методом лечения ожирения. Однако отсутствие эффективных агентов указывает на необходимость оценки механизмов и определения эффективных терапевтических целей. В работе da Cruz Nascimento S.S. выявлены и описаны механизмы действия противовоспалительных природных и синтезированных средств при лечении ожирения. Многие из этих противовоспалительных агентов действуют на метаболические пути, кульминацией которых является снижение экспрессии воспалительных цитокинов, уменьшение инфильтрации макрофагов в жировой ткани и содействие процессу поляризации макрофагов. Стратегии, направленные на лечение воспаления в жировой ткани, требует анализа и изучения специфических

механизмов действия для более эффективного их применения. Важно отметить, что лица с ожирением без кардиометаболических нарушений характеризуются, по сравнению с пациентами СД2, заметно более низким уровнем воспалительных маркеров [87].

В последние десятилетия были одобрены различные подходы к питанию для лечения СД2, такие как низкоуглеводная диета, средиземноморская диета, диетические подходы для борьбы с гипертонией (DASH) и вегетарианская диета [88]. Средиземноморский стиль питания включает растительную пищу (овощи, бобовые, орехи и семечки, фрукты и цельные зерна); рыбу и другие морепродукты; оливковое масло как основной источник пищевых жиров; молочные продукты (в основном йогурт и сыр), менее 4 яиц в неделю; красное мясо в небольшом количестве; вино в низких и умеренных количествах; редко в небольших количествах сахар или мед.

Исследования в области питания в последнее время были сосредоточены больше на моделях сочетания продуктов, чем на отдельных продуктах/питательных веществах, из-за возможных синергетических/антагонистических эффектов компонентов в диетической модели. Многочисленные исследования подтвердили положительные эффекты, связанные с более высоким соблюдением Средиземноморской диеты в отношении профилактики/лечения ХНИЗ. Снижением окислительного стресса и хронического воспаления за счет биоактивных антиоксидантных компонентов пищевых продуктов, входящих в данный рацион, объясняется благотворное действие Средиземноморской диеты на здоровье человека; в том числе обнаружено снижение общей смертности, а также риска смерти, связанной с ССЗ и раком. Это подчеркивает актуальность внедрения или сохранения использования этой диетической модели, чтобы максимизировать вероятность выживания [89].

В исследовании по оценке эффективности средиземноморской диеты для первичной профилактики диабета (Prevención con Dieta Mediterránea) [90, 91, 92] участвовало 7447 человек в возрасте от 55 до 80 лет с высоким риском ССЗ. Включенные в исследование лица получали один из трех вариантов диет: средиземноморскую диету с добавлением оливкового масла первого отжима, средиземноморскую диету с добавлением орехов и контрольную диету с низким содержанием жиров. Никаких вмешательств по увеличению физической активности не проводилось. Показано, что частота серьезных сердечно-сосудистых событий у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском была ниже среди тех, кто придерживался средиземноморской диеты с добавлением оливкового масла первого отжима или орехов, по сравнению с теми, кто придерживался диеты с пониженным содержанием жиров. Наряду с этим отмечено, что средиземноморская диета с добавлением оливкового масла или орехов и без ограничения калорийности снижает риск развития СД у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском.

По данным исследования, проведенного Shai I. и соавт. [93], применение в течение 2-х лет средиземноморской диеты с высоким содержанием МНЖК и низкоуглеводной диеты сопровождалось снижением массы тела у пациентов с ожирением в среднем соответственно на 4,4 кг и 4,7 кг. На фоне средиземноморской диеты отмечено снижение уровня глюкозы, инсулина и С-реактивного белка у пациентов СД2 в плазме натощак, что сочеталось с более выраженным снижением индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, чем при соблюдении низкожировой диеты. По мнению авторов, средиземноморская и низкоуглеводная диеты могут быть эффективными альтернативами диетам с низким содержанием жиров.

Целью исследования Kamrani F. И соавт. было определить связь между соблюдением диеты EAT-Lancet (ELD) и Mediterranean-DASH (MIND) с психическим здоровьем. Для оценки соблюдения диеты использовался индекс

диеты планетарного здоровья (PHDI) [94]. Состояние психического здоровья оценивалось с помощью опросника по шкале депрессии, тревожности и стресса-21. Для изучения взаимосвязи между этими оценками и показателями психического здоровья использовалась бинарная логистическая регрессия. По результатам исследования в скорректированной модели самый высокий квартиль PHDI показал снижение риска депрессии на 35% по сравнению с таковыми в самом низком квартиле ($p=0,008$). Более того, по сравнению с референтным квартилем, участники в самом высоком квартиле диеты MIND продемонстрировали значительно более низкие риски депрессии ($p=0,005$), тревожности ($p<0,001$) и стресса ($p=0,008$). Таким образом, диета ELD и MIND были связаны с уменьшением вероятности депрессии. Кроме того, диета MIND была связана с уменьшением тревожности и стресса.

Другим рациональным диетологическим вмешательством для пациентов СД 2 типа является подход к прекращению гипертонии – Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) [95], так как у подавляющего количества больных СД2 выявляется артериальная гипертензия. В диете DASH акцент сделан на включение в рацион овощей, фруктов, нежирных молочных продуктов. В рацион включаются также цельнозерновые продукты, птица, рыба и орехи при ограничении насыщенных жиров, красного мяса, сладостей и напитков, содержащих сахар. Также в рационе снижено содержание натрия за счет уменьшения количества поваренной соли в рационе, что рекомендуется с целью профилактики и лечения артериальной гипертонии. Показано, что диета DASH способствует снижению повышенного АД, избыточной массы тела и риска развития СД2.

В последнее время также изучается эффективность растительных диет. Целью исследования Hillesheim E. и соавт. было изучение связи между растительными диетическими моделями и эндогенными метаболитами [96]. Соблюдение растительных диетических моделей оценивалось у 170 здоровых

взрослых с использованием индексов растительной диеты (PDI). У людей с более высоким здоровым PDI были более низкие ИМТ и уровень глюкозы натощак и более высокий уровень ЛПВП, в то время как у людей с более высоким нездоровым PDI были более высокие ИМТ, ТГ и уровень глюкозы натощак и более низкий уровень ЛПВП. Нездоровый PDI был связан с более высокими уровнями нескольких аминокислот и биогенных аминов, ранее связанных с кардиометаболическими заболеваниями, а противоположная картина наблюдалась для здорового PDI. Кроме того, здоровый PDI был связан с более высокими уровнями глицерофосфохолинов, содержащих очень длинноцепочечные жирные кислоты. Эти результаты вносят вклад в растущее количество доказательств, подтверждающих роль растительных диет в содействии метаболическому здоровью, и проливают свет на потенциальные механизмы, объясняющие их благотворное влияние на здоровье.

Вместе с тем, чрезвычайно важным остается вопрос о соблюдении рекомендуемого рациона. Так, по данным исследования Moreno G. и соавт, даже после перенесенных сердечно-сосудистых катастроф (инфаркта миокарда), через 6 месяцев не соблюдают предписанный диетический рациона около половины пациентов [97] (рис.10).



Рисунок 10. Доля пациентов, перенесших ОИМ, не соблюдающих рекомендации через 6 и 12 месяцев [адаптировано по Moreno].

Полифенольные соединения, обладающие изученной гиполипидемической, антиоксидантной и противовоспалительной активностью внедряются в клиническую практику [99]. Например, использование экстракта кожуры граната в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов СД2 показало значительное снижение маркеров воспаления: интерлейкина 6 (IL-6), (TNF- α), высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) и биомаркеров окислительного стресса - реактивные вещества тиобарбитуровой кислоты (TBARS), нитритов (NO₂-), супероксидный анион-радикал (O₂-) и гомоцистеина, а также наблюдалось значительное улучшение липидного профиля [100].

Фенольные соединения содержатся в продуктах растительного происхождения - флавоноиды (флавонолы, флаваноны, антоцианины, изофлавоноиды), фенольные соединения, стильбены. Согласно методическим рекомендациям "Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации" от 2021 г адекватные уровни потребления фенольных соединений для взрослых

составляют: для гидроксibenзойных кислот - 50 мг/сутки, гидроксикоричных кислот - 200 мг/сутки, флавонолов - 30 мг/сутки, флаванонов - 30 мг/сутки, флаван-3-олов - 200 мг/сутки, флавонов - 10 мг/сутки, антоцианинов - 50 мг/сутки, изофлавоноидов - 2 мг/сутки, конденсированных танинов - 200 мг/сутки, гидролизуемых танинов - 200 мг/сутки, стильбенов - 2 мг/сутки. Нормы потребления L-карнитина – 300 мг/сутки, коэнзима Q10 – 30 мг/сутки [101].

Многие натуральные вещества, присутствующие в нашем рационе, в том числе полифенолы, благодаря своим многочисленным биологическим свойствам могут быть использованы при лечении СД2. Антоцианы, флавонолы, стильбены, куркуминоиды, гесперидин, гесперетин, нарингенин и фенольные кислоты — это распространенные полифенолы, содержащиеся в чернике, черноплодной рябине, облепихе, шелковице, куркуме, citrusовых и злаках. Полифенолы пищи используются в качестве дополнительных или альтернативных лекарственных средств для лечения СД2, защищая β -клетки поджелудочной железы от глюкозотоксичности, способствуя пролиферации β -клеток, уменьшая апоптоз β -клеток и ингибируя α -глюкозидазу или α -амилазу. Кроме того, эти фенольные соединения проявляют антиоксидантную противовоспалительную активность, модулируют углеводный и липидный обмен, окислительный стресс, снижают резистентность к инсулину и стимулируют поджелудочную железу к секреции инсулина. Они принимают участие в передаче сигналов инсулина, регуляции выработки ферментов желудочно-кишечного тракта, микробиоты кишечника, метаболизм жировой ткани, подавляют абсорбцию глюкозы, уменьшают образование конечных продуктов гликирования [102].

Цитрусовые являются одним из источников натуральных флаваноидов (кемпферол, апигенин, лютеолин, нобилетин, гесперетин, гесперидин, нарингенин, кверцетин и др.), противовоспалительные и антиоксидантные свойства которых широко известны (таблица 2). Активно изучаются их влияние на эндотелиальную дисфункцию (молекулы адгезии, включая ICAM-1, VCAM-1,

Е-селектин, Р-селектин), хроническое субклиническое воспаление (TNF- α , NF- κ B, интерлейкины) и окислительного стресса (глутатион, СОД), а также влияние на липидный обмен и другие метаболические параметры [103].

Таблица 2 – содержание полифенолов в растительных продуктах и их протективные эффекты в отношении развития атеросклероза [цитировано по Мустафин Р.Н.].

Группа флаваноидов	Название флаваноидов	Эффект воздействия	Пищевые источники
Флаванолы	Кемпферол, кверцетин, мирицетин	Репарация ДНК, антиоксидантный эффект, стимулирует эндотелиальную NO-синтазу, снижает экспрессию VCAM-1	Черника, кудрявая капуста, чай, брокколи, репчатый лук, лук-порей
Флавоны	Танжеретин, синенсетин, нобилетин	Ингибирует фосфорилирование PKC, фосфолипазы PLC γ 2 и MAPK в тромбоцитах	Цедра
Флаваноны	Эридицитол, гесперитин, нарингенин	Снижают уровни ЛПНП и триглицеридов в крови, улучшают микрососудистую эндотелиальную реактивность	Лимон, апельсин, грейпфрут
Антоцианиды	Антоцианиды	Снижают жесткость ворты, уровни триглицеридов, ЛПНП, общего холестерина, подавляют агрегацию тромбоцитов	Черника, ежевика, клубника, вишня, баклажаны, лук, редис, капуста, фасоль, злаки, красное вино
Фенольные кислоты	Коричная кислота	Способствует перекисному окислению ЛПНП, снижению уровней ЛПНП и триглицеридов	Кофейные зерна
Стильбены	Бензойная кислота	Подавление воспалительных процессов	Рожь, овес, ячмень, пшеница
	Ресвератрол	Ингибирует продукцию NF- κ B и других факторов воспаления, снижает уровни ЛПНП, тромбогенного PAI-I, стимулирует, выработку противовоспалительного адипонектина, подавляет экспрессию eNOS, NFE2L2, Sirtuin-1, ETI, il-8	Виноград, красное вино

Froldi G. и соавт. подчеркивают, что актуальность приобретают исследования природных полифенолов, действующих на ключевые точки

патогенеза сосудистых заболеваний. Одним из механизмов влияния полифенолов растительного происхождения на сосудистую стенку является модуляция процесса гликооксидации и выработки конечных продуктов гликирования (AGE) [104].

Menezes R. и соавт. изучали полифенолы, отметили их антидиабетические свойства, опосредованные регуляцией основных биомаркеров, связанных с СД2 (глюкозы, гликированного гемоглобина, ИР), а также модуляцию других метаболических, воспалительных и окислительных путей стресса. Широкий спектр исследований подтверждает эти эффекты для различных растительных продуктов, содержащих смешанные полифенолы (например, ягоды, какао, чай), а также для некоторых отдельных соединений (например, ресвератрол). Однако, сообщаемые эффекты остаются варьирующими, а накопленные данные по-прежнему ограничены и противоречивы. С целью последовательного получения доказательств антидиабетического действия полифенолов, необходимо учитывать некоторые аспекты и усилить акценты, которые необходимо принять во внимание в будущих исследованиях [105].

Результаты исследований *in vivo* и *in vitro*, обсуждаемые в обзоре Anaeigoudari A, демонстрируют, что тимохинон, кроцин, карвакрол и кверцетин, относящиеся к классу полифенолов, ослабляют пагубное воздействие липополисахаридов, подавляя выработку воспалительных медиаторов, таких как $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ и IL-6 , и маркеров окислительного стресса, включая МДА. Отчеты также показывают, что потенцирование антиоксидантной защиты посредством повышения активности антиоксидантных ферментов, включая СОД, каталазу и GSH, этими фитохимическими веществами способствует защите клеток от повреждений, вызванных ЛПС. Кроме того, было признано, что подавление экспрессии TLR-4 и ингибирование активности сигнального пути NF- κ B этими природными соединениями играют ключевую роль в смягчении неблагоприятных эффектов липополисахаридов [106].

Martiniakova M. и соавт. проанализировали действие полифенолов, такие как флавоноиды, фенольные кислоты, стильбены, танины и лигнаны, которые содержатся главным образом во фруктах и овощах. Исследования показали, что флавоноиды обладают способностью снижать гипергликемию, снижать ИР и улучшать секрецию инсулина, удалять активные формы кислорода, уменьшать хроническое воспаление, модулировать микробиоту кишечника и положительно воздействовать на системные осложнения СД2. Более того, взаимодействие между полифенолами и лекарственными сахароснижающими препаратами открывает новые возможности в стратегию управления СД2. Были показаны синергические взаимодействия полифенолов с рядом противодиабетическими препаратами [107].

Весьма перспективным направлением производства пищевых добавок, богатых полифенолами, или натуральных фармацевтических препаратов является использование побочных продуктов агропищевой промышленности. Например, Gharibi S. и соавт. сравнивали антигликативную и антиоксидантную активность, а также пищевую ценность 12 генотипов шелухи фисташек, принадлежащих четырём сортам. Основным действующим компонентом были цианидин-3-О-галактозид, галловая кислота, катехин и эриодиктиол-7-О-глюкозид. Параметры тестируемых сортов сильно варьировали. А цианидин-3-О-галактозид оказался одним из эффективных соединений, ответственных за антиоксидантную и антигликативную активность [108].

Как показано в работе Rana A. и соавт. [109] потребление полифенольных соединений из природных источников может стать эффективной стратегией для устранения повреждения, вызванного свободными радикалами - окислительного стресса. Следует отметить, что основными механизмами Средиземноморской диеты, связанной со снижением развития и прогрессирования кардиометаболических заболеваний, [110] являются антиоксидантное и противовоспалительное действие полифенольных соединений.

L-карнитин является донором ацетильных групп и участвует в транспорте жирных кислот в митохондриях при β -окислении, генерируя аденозинтрифосфат (АТФ) для поддержания мембранного потенциала клеток. Коэнзим Q10 играет центральную роль в качестве переносчика электронов в дыхательной цепи митохондрий и действует как мощный антиоксидант [111]. L-карнитин и коэнзим Q10 привлекают все большее внимание при лечении хронических неинфекционных заболеваний.

Целью Mirrafiei A. и соавт. было оценить дозозависимые эффекты добавления L-карнитина на кардиометаболические факторы риска у пациентов СД2 [112]. Для этого использовались данные PubMed, Scopus и Web of Science о рандомизированных контролируемых испытаниях, в которых изучалось влияние добавления L-карнитина на кардиометаболические факторы риска у пациентов СД2. Показано, что каждый 1 г/день добавки с L-карнитином значительно снижал ИМТ (MD: -0,37 кг/м²), HbA1c (MD: -0,16%) и ХС ЛПНП (MD: -0,11 ммоль/л). Также наблюдалось снижение уровня триглицеридов в сыворотке (MD: 0,07 ммоль/л), общего холестерина (MD: -0,13 ммоль/л) и глюкозы в плазме натощак (MD: -0,17 ммоль/л).

В метаанализе Reynolds AN и соавт. показано, что пищевые волокна рациона приводят к улучшению гликемического контроля - снижают уровень HbA1C, глюкозы, инсулина; липидного профиля (ОХС, ЛПНП, триглицериды), способствуют снижению избыточной массы тела, при этом уменьшают воспалительный потенциал организма по сравнению с диетами с низким количеством пищевых волокон. Более того, кривые зависимости «доза-реакция» предполагают, что более высокое потребление пищевых волокон может принести еще большую пользу для профилактики развития ССЗ, СД2, колоректального рака и рака молочной железы [113]. Yang Y. и соавт. при сравнении потребления пищевых волокон в верхнем и нижнем терциле обнаружили статистически значимую обратную связь между потреблением пищевых волокон и смертностью

от всех причин [114]. Было отмечено 10%-ное снижение риска на каждые 10 г/день увеличения потребления волокон. Более высокое потребление пищевых волокон было связано со снижением риска смертности.

В другом исследовании продемонстрировано, что диетологическое вмешательство с использованием пищевых волокон, помимо гипогликемизирующего и гиполипидемического действия, обладает также и гипотензивными свойствами [115].

Характеризуя питание при СД2 важно отметить, что качество потребляемых углеводов может играть важную роль в этиологии рака, связанного с ожирением (ORC). Olmedo M. и соавт. оценили связь между индексом качества углеводов (CQI) и риском развития ожирения по 4 критериям: высокое потребление пищевых волокон, низкий гликемический индекс, высокое соотношение цельнозерновых углеводов к общим зерновым и высокое соотношение твердых углеводов к общим углеводам. Более высокий CQI был обратно связан с заболеваемостью ORC. В частности, более высокое потребление пищевых волокон было обратно связано с ORC [116].

В метаанализе показано, что прием флавоноидов значительно понижает уровень глюкозы, HbA1c, HOMA-IR, триглицеридов, ОХС и ЛПНП у пациентов СД2 по сравнению с контролем [117].

В исследовании Song показано, что прием антоцианов в течение 2-24 недель значительно понижает уровень VCAM-1, а также незначимо снижает уровни СРБ, TNF- α , IL-6 [118].

По данным Fallah AA, прием антоцианов снижает уровень HbA1c, глюкозы и HOMA-IR у пациентов СД2 [119].

Таурин играет важную роль в регуляции углеводного и липидного обмена, артериального давления и ожирения в основном благодаря его цитопротективному, антиоксидантному и противовоспалительному действию. Метаанализ показал положительное влияние таурина на артериальное давление,

ОХС, триглицериды, однако не было выявлено влияние на уровень глюкозы, ЛПВП, ЛПНП, а также массу тела [120].

В другом исследовании, изучавшем влияние таурина в течение 8 недель, было обнаружено значимое улучшение некоторых показателей гликемического и липидного обмена (по данным уровня глюкозы, инсулина, НОМА-IR, ОХС, ЛПНП), однако не было выявлено значимых различий в уровне HbA1c, триглицеридов, ЛПВП и антропометрических показателях [121].

Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований был проведен Tzang С.С и был направлен на оценку влияния добавок таурина на параметры, связанные с метаболическим синдромом, включал 1024 лиц из 25 РКИ [122]. Ежедневная дозировка таурина в исследованиях варьировалась от 0,5 г/день до 6 г/день, а периоды наблюдения варьировались от 5 до 365 дней. По сравнению с контрольными группами добавление таурина продемонстрировало статистически значимое снижение САД ($p = 0,017$), ДАД ($p = 0,002$), глюкозы ($p = 0,018$), ТГ ($p < 0,001$). Добавка таурина оказывает положительное влияние на несколько факторов, связанных с МС, что делает ее потенциальной диетической добавкой для лиц с риском или уже страдающих МС.

В исследовании Hernández-Mendoza Н. была выявлена отрицательная корреляция между уровнем сывороточного цинка и индексом массы тела/ожирением. Авторы связывают это с повышенным синтезом белков-транспортеров цинка в печени и жировой ткани вследствие гормональных изменений, окислительного стресса и инсулинорезистентности, сопровождающих ожирение [123].

Марганец является компонентом системы антиоксидантной защиты, участвует в нейтрализации свободных радикалов, регуляции углеводного и липидного обмена. Марганец-супероксиддисмутаза (Mn-SOD) участвует в защите от митохондриального ОС. Добавки марганца могут оказать терапевтический эффект при заболеваниях, ассоциированных с окислительным повреждением.

Марганец и другие микроэлементы, уменьшающие ОС, например, селен (необходим для активности глутатионпероксидаз, которые нейтрализуют перекись водорода) могут иметь синергетические эффекты [124].

Проведено множество исследований, показывающих положительный эффект от включения цинка и марганца в диету. Так, Fan J. и соавт. исследовали у 38273 лиц уровень потребления 10 минералов (кальций, калий, магний, натрий, железо, цинк, селен, фосфор, медь и марганец) [125]. Традиционная регрессионная модель показала, что более высокое потребление кальция, фосфора, калия, магния, железа, цинка, меди и марганца было связано с более низкими уровнями гомоцистеина в крови, являющимся чувствительным индикатором развития ССЗ. За исключением натрия, все 9 минералов связаны с более низким уровнем гомоцистеина в крови, и каждый минерал вносил свой вклад в совместный эффект. Будущие исследования должны предоставить дополнительные сведения для углубления понимания потенциальной роли минералов и их роли в поддержании сердечно-сосудистого здоровья.

В метаанализе показано, что обогащение рациона витамином РР показало результаты по снижению уровня триглицеридов и повышению уровня ЛПВП. Добавление витамина Е показало снижению уровня ЛПНП [126].

По результатам метаанализа длительный прием высоких доз витамина С снижает уровень глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулина у пациентов СД2 [127].

В исследовании Angellotti E длительный (48 недель) прием витамина D не оказал влияние на ОХС, ЛПНП, и вчСРБ у пациентов СД2, однако значительно снизил уровень триглицеридов у пациентов СД2, не получающих гиполипидемическую терапию [128].

В другом исследовании длительный прием витамина D значительно снижал уровень HbA1c, однако не оказал значимого влияния на МДА, ИМТ, глюкозу, ОХС, вчСРБ по сравнению с группой сравнения [129].

В проведенном метаанализе показано, что прием витамина D повышает уровень общей антиоксидантной способности (ТАС) и глутатиона и снижает уровень МДА. Авторы связывают антиоксидантный эффект витамина с тем, что из-за структурной схожести с холестерином витамин D может являться мембранным антиоксидантом и ингибировать перекисное окисление липидов. Более того, активные формы витамина D обладают противовоспалительной активностью благодаря ингибированию экспрессии провоспалительного NF-κB [130].

В метаанализе показано, что длительный (3-48 недель) прием L-карнитина значительно снижает массу тела, ИМТ и жировую массу [131-132].

По данным Choi, прием более 1 г L-карнитина в течение 8-24 недель значительно понижает уровень глюкозы и триглицеридов, а также повышает уровень ЛПВП [133].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Исследование было проведено на базе отделения болезней обмена веществ и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Все пациенты согласились участвовать в исследовании, подписали информированное согласие. Критерии исключения: пациенты с острыми и обострением хронических заболеваний, СД 1 типа, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, заболевания системы крови, беременность, тиреотоксикоз, прием глюкокортикоидов, давность хирургического вмешательства ранее 6 месяцев. Возраст включенных в исследование пациентов составил от 35 до 75 лет. Во время проведения исследования схема приема медикаментозной терапии (сахароснижающая, антигипертензивная и гиполипидемическая терапия) не менялась.

На первом этапе исследования оценивались различные клиничко-метаболические показатели, в том числе маркеры воспаления, окислительного стресса и субклинического воспаления и их взаимосвязь. В исследовании приняли участие 58 пациентов с ожирением без СД2 и 55 пациентов с СД2 и ожирением.

На втором этапе исследования была проведена оценка диетотерапии с использованием специализированного пищевого продукта для диетического лечебного и диетического профилактического питания - смесь эссенциальных нутриентов многокомпонентная сухая "Дисо®" "НутриСЭН" (номер свидетельства о государственной регистрации RU.77.99.32.004.R.001588.06.23 от 19.06.2023) - смесь эссенциальных нутриентов многокомпонентная сухая, в форме порошка, в состав которой входит полидекстроза, экстракт плодов черники, экстракт цитрусов, L-карнитин, экстракт кожицы винограда, коэнзим Q10. В исследовании приняли участие 60 пациентов СД2. Основная группа из 30 человек получала низкокалорийный вариант стандартной диеты и дополнительно специализированный пищевой продукт, а 30 человек из группы сравнения –

только низкокалорийную диету. Исследование проводилось 14 дней, из которых все 14 дней пациенты находились в отделении.

На третьем этапе исследования была проведена оценка диетотерапии с использованием специализированного низкожирного кисломолочного продукта, обогащенного жиро- и водорастворимыми витаминами, а также марганцем, цинком, таурином и L-карнитином, обладающих многосторонним действием на организм человека. В исследовании приняли участие 40 пациентов СД2. Основная группа из 20 человек получала низкокалорийный вариант стандартной диеты и дополнительно 1 порцию СПП (200г), а 20 человек из группы сравнения – только низкокалорийную диету. Исследование проводилось 14 дней, из которых пациенты находились в отделении 8 дней, а 6 дней – получали лечение амбулаторно.

2.2 Используемые методы исследования

Всем пациентам исследовались антропометрические показатели (рост, масса тела, индекс массы тела – ИМТ), состав тела при помощи аппарата In Body 720. Жесткость сосудистой стенки оценивали на основании измерения скорости пульсовой волны неинвазивным методом при помощи прибора Boso ABI –system 100 HWV. Определение биохимических показателей (глюкоза, ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды) проведено на биохимическом анализаторе «KONELAB Prime 60i» (Termo Scientific, Финляндия). Уровень базальной гликемии и содержание HbA1c определяли соответственно с помощью глюкометра ONETOUGH VERIO PRO+ и биохимического анализатора Konelab 30i (Финляндия).

Исследование биохимических показателей, проведенное в лаборатории клинической биохимии, иммунологии и аллергологии (рук. Короткова Т.Н.), включало определение содержания в сыворотке крови глюкозы (норма 6,1 ммоль/л), общего холестерина (ХС, норма 0–5,2 ммоль/л), ХС липопротеинов высокой (норма от 1,09 ммоль/л) и низкой плотности (ХС ЛПНП, норма до 3,80

ммоль/л), триглицеридов (норма до 1,70 ммоль/л), креатинина (норма 44–97 мкмоль/л), мочевой кислоты (норма 140–340 ммоль/л), общего белка (норма 65–85 г/л), активности аланинаминотрансферазы (норма 0–35 Ед/л) и аспартатаминотрансферазы (норма 0–35 Ед/л) с использованием биохимического анализатора Konelab 60i (Финляндия).

Индекс инсулинорезистентности (TyG) - триглицериды/глюкоза был рассчитан при помощи формулы: $TyG\ index = \ln [триглицериды\ натошак\ (мг/дл) \times глюкоза\ натошак\ (мг/дл)] / 2$.

Активность перекисного окисления липидов оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, определяемому спектрофотометрическим методом. Активность супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП) в сыворотке крови определяли с использованием наборов для иммуноферментного анализа Human Cu/ZnSOD Platinum ELISA (Affymetrix eBioscience, США); Human Glutathione Peroxidase I (AbFrontier, Корея). Концентрацию 8-ОН-дезоксигуанозина (8-OHdG) в сыворотке крови определяли с использованием наборов для иммуноферментного анализа New 8-OHdG Check (JaICA Nikken SEIL Co., Япония). Высокочувствительный С-реактивный белок определялся на анализаторе IMMULITE 2000i методом иммунохемилюминесцентного анализа (набор hsCRP компании Siemens). Для определения TNF- α использовался метод иммуноферментного анализа, наборы ELISA компании eBioscience, Австрия. Уровень VCAM и Р-селектина оценивали с помощью коммерческих наборов компании Cloud-Clone Corp. США методом иммуноферментного анализа. Все биохимические показатели определялись совместно со старшим научным сотрудником лаборатории клинической биохимии, иммунологии и аллергологии, к.м.н. Ворожко И. В.

2.3 Методика диетотерапии и характеристика диетических рационов с включением специализированных пищевых продуктов

Все пациенты получали низкокалорийный вариант диеты (НКД) в соответствии с приказом № 330 от 05.08.2003 Минздрава Российской Федерации «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации». На втором этапе исследования пациентам основной группы во 2-й завтрак добавляли многокомпонентную сухую смесь (МСС), которая включала полидекстрозу, экстракт плодов черники, экстракт цитруса, L-карнитин, экстракт кожицы винограда, коэнзим Q10. МСС вводили разведенной в 200 мл воды при тщательном размешивании в соответствии с технологической картой.

Общая характеристика НКД: диета со значительным ограничением количества жиров и легкоусвояемых углеводов, нормальным содержанием белка и сложных углеводов, увеличенным количеством пищевых волокон. Рафинированные углеводы (сахар) исключаются. Ограничивается поваренная соль (3-5 г/сут). Блюда готовят в отварном, тушеном, запеченном, протертом и не протертом виде, на пару. Температура пищи – от 15 до 60–65 °С. Свободная жидкость – 1,5 литра. Ритм питания дробный, 6 раз в день.

Химический состав и энергетическая ценность низкокалорийного варианта диеты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – химический состав и энергетическая ценность низкокалорийного варианта диеты .

Стандартная диета	Белки, в том числе животные, г	Жиры, в том числе растительные, г	Углеводы общие, г	Энергетическая ценность, ккал
НКД	80,9/45	65,6/25	169,8	1593

Однодневное меню низкокалорийной диеты представлено в таблице 4.

Таблица 4 – однодневное меню низкокалорийной диеты

Наименование блюда	Содержание, г			
	Вес блюда, г	белки	жиры	углеводы
I Завтрак				
Сыр	50	13,0	14,5	-
Салат из свеклы и яблок с растительным маслом	150/10	1,9	10,3	14,3
Чай с молоком	130/50	1,4	1,6	2,3
II Завтрак				
Яблоко печеное, б/сахара	130	0,6	0,6	15,9
Сок фруктовый (консервированный)	200	1,0	-	18,2
Обед				
Суп из сборных овощей	250/2,5	2,2	6,8	12,4
Тефтели мясные паровые	70/5	11,4	6,3	4,9
Капуста белокочанная тушеная	220	12,9	14,3	22,8
Компот из сухофруктов, б/сахара	180	0,6	0,2	14,6

Продолжение таблицы 4

Полдник				
Отвар шиповника, б/сахара	200	-	-	-
Яблоки свежие	150	0,6	0,6	14,7
Ужин				
Фрикадельки мясные	50/5	9,1	6,4	3,6
Салат из моркови и яблок со сметаной	170/10	1,8	1,8	14,1
Чай с молоком	130/50	1,4	1,6	2,3
На ночь				
Кефир 1%	180	5,4	1,8	7,2
Итого:		63,3	66,8	147,3
На весь день				
Хлеб ржаной	100	6,6	1,2	34,2
Масло сливочное	10	-	9,9	-
ИТОГО:		6,6	11,1	34,2

Пищевая энергетическая ценность 100 г сухой смеси: белок 0,383 г, жиры – 0,0167 г, углеводы 50,64 г. Калорийность 273,83 ккал/1146,47 кДЖ. В 6 г смеси содержится от адекватной нормы потребности (табл.4): в фенольных соединениях (фенольные кислоты, флавоноиды, полифенольные соединения, стильбены), L-карнитина, коэнзима Q10 - 10%, пищевых волокон – 10%, в соответствии с методическими рекомендациями МР 2.3.1.0253-21 "Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации" [98]. Содержание биологически активных веществ в

одной порции представлено в таблице 5. МСС выпускается в порошкообразной форме и предназначена для применения в качестве компонента для приготовления готовых блюд диетического лечебного и диетического профилактического питания.

Таблица 5 – Содержание биологически активных веществ и пищевых волокон в одной порции СПП СЭНМС «ДИСО®» «НутриСЭН»

Биологически активные ингредиенты	Содержание в одной порции (6 г)	% от адекватного суточного потребления
Фенольные кислоты, мг	20	10
Флавоноиды: антоцианы, мг	5	10
Полимерные фенольные соединения, мг	20	10
L-карнитин, мг	30	10
Коэнзим Q10, мг	3	10
Пищевые волокна (полидекстроза), г	2,5	10

Потребление порции СПП обеспечивало дополнительное поступление 10% от адекватного уровня потребления фенольных соединений, антоцианов, витаминоподобных соединений и пищевых волокон.

Однодневное меню получаемой пациентами диеты представлено в таблице 6.

Таблица 6 – Однодневное меню варианта низкокалорийной диеты с включением СЭНМС «ДИСО®» «НутриСЭН»

Наименование блюда	Содержание, г			
	Вес блюда, г	белки	жиры	углеводы
I Завтрак				
Омлет белковый паровой	110	9,2	1,5	2,6
Салат из помидоров, сладкого перца, укропа, петрушки и растительного масла	170/10	2,11	10,32	7,33
Чай с молоком, б/сахара	130/50	1,45	1,6	2,35
II Завтрак				
Яблоко печеное, б/сахара	130	0,6	0,6	15,9
Обед				
Борщ со свежей капустой вегетарианский со сметаной и СПП	250/5/3	2,85	3,77	17,38
Мясо отварное	55	11,11	1,54	-
Капуста цветная отварная с растительным маслом	150/5	4,12	5,49	6,93
Компот из сухофруктов, б/сахара	180	0,64	-	26,7

Продолжение таблицы 6.

Полдник				
Отвар шиповника, б/сахара	200	-	-	-
Яблоки свежие	200	0,8	0,8	19,6
Ужин				
Биточки рыбные паровые со сливочным маслом	100/5	15,48	6,18	11,54
Винегрет овощной с растительным маслом и СПП	150/5/3	2,48	5,17	10,64
Чай, б/сахара	180	-	-	-
На ночь				
Кефир 3,2% жирности	125	3,62	4,0	5,0
Чернослив размоченный	60	0,69	0,21	17,25
На весь день				
Хлеб ржаной	100	6,6	1,2	33,4
Масло сливочное	10	0,05	8,25	0,08
Лимон	60	0,50	0,06	1,8
ИТОГО:		62,3	50,69	178,5
Калорийность, ккал:	1419			

На третьем этапе исследования пациентам основной группы во 2-й завтрак добавляли специализированный низкожирный кисломолочный продукт для диетической коррекции нарушений жирового обмена.

В состав продукта СПП-2 входили молоко обезжиренное, сухое обезжиренное молоко, лиофилизированные культуры (DVS), композиция: *Streptococcus salivarius* ssp. *Thermophilus* (StST), *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, функциональные пищевые ингредиенты (таурин, L-карнитин, глюконат марганца, цитрат цинка, витаминный комплекс (А, D₃, Е, В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₉, В₁₂, Н, С).

Пищевая и энергетическая ценность специализированного низкожирного кисломолочного продукта представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Пищевая и энергетическая ценность низкожирного кисломолочного СПП

Показатель	Содержание в 100 г продукта	Содержание в порции продукта массой 200 г	Рекомендуемый уровень суточного потребления*	Процент от рекомендуемого уровня суточного потребления в порции продукта массой 200 г
Белок, г	5,0	10,0	75	13,3
Жир, г	0,3	0,6	83	0,7
Углеводы, г	8,0	16,0	365	4,38
Таурин, г**	0,4	0,8	0,4	200,0
L-карнитин, г**	0,3	0,6	0,3	200,0
Mn (глюконат), мг**	1,84	3,68	2	184
Zn (цитрат), мг	2,89	5,76	15	38,4
Витаминный премикс				
А (ретинол), мкг	560	1120	800	140,0

Продолжение таблицы 7.

D ₃ (холекальциферол), мкг	4,1	8,2	5	164,0
E (токоферола ацетат), мг	2,5	5	10	50,0
B ₁ (тиамина мононитрат), мг	0,61	1,22	1,4	87,1
B ₂ (рибофлавин), мг	0,59	1,18	1,6	73,8
B ₅ (пантотенат кальция), мг	2,5	5,0	6	83,3
B ₆ (пиридоксина гидрохлорид), мг	0,6	1,2	2	60,0
B ₉ (фолиевая кислота), мкг	185	370	200	185,0
B ₁₂ (цианкобаламин), мкг	1,2	2,4	1	240,0
H (биотин), мкг	79	158	50	316,0
Витамин PP (никотинамид), мг	6,7	13,4	18	74,4
Витамин C (аскорбиновая кислота), мг	30,3	60,6	60	101
Энергетическая ценность (калорийность), кДж/ккал	242/57	483/114	10 467/2 500	4,6/4,6
<p>*Приложение 2 к техническому регламенту Таможенного союза «Пищевая продукция в части ее маркировки» (ТР ТС 022/2011) «Средняя суточная потребность в основных пищевых веществах и энергии для нанесения маркировки пищевой продукции».</p> <p>** Приложение 5 к Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). Утверждены решением Комиссии Таможенного союза № 299 от 28 мая 2010 г</p>				

Включение в низкокалорийную диету специализированного низкожирного кисломолочного продукта для диетической коррекции нарушений жирового обмена в количестве 200 г позволило дополнительно ввести марганец, цинк, таурин и L-карнитин, а также жирно- и водорастворимые витамины в количестве, обеспечивающих 184%, 38,4%, 200%, 200% и 50-316% соотв. от их адекватного уровня потребления в составе СПП.

2.4 Статистические методы обработки данных

Для статистической обработки данных использовались программы Microsoft Excel, SPSS Statistics version 23.0 для Windows по общепринятым методам вариационной статистики. Данные представлены в виде медианы (средних величин) и стандартной ошибки средней величины ($M \pm m$). Оценка корреляционных взаимосвязей проводилась с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Оценка клинико-метаболических показателей у больных сахарным диабетом 2 типа

Результаты исследования представлены в [134]. На первом этапе исследования оценивались различные клинико-метаболические показатели, в том числе маркеры воспаления, окислительного стресса и субклинического воспаления и их взаимосвязь. В исследовании приняли участие 58 пациентов с ожирением без диабета и 55 пациентов с СД2 и ожирением. Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 8.

Как следует из таблицы 8, средний возраст включенных в исследование пациентов в группе ожирения составил $50,6 \pm 1,7$ года, тогда как в группе СД2 – $59,7 \pm 1,7$ года. Этот процесс может быть ускорен кумулятивным действием факторов, повреждающих сосуды (артериальная гипертензия, гипергликемия, дислипидемия и др.).

Масса тела и ИМТ были выше у пациентов с СД2 по сравнению с пациентами с ожирением. По данным анамнеза, длительность СД2 составила $10,5 \pm 1,1$ года. На момент первичного обследования уровень глюкозы в крови натощак в группе ожирения составил в среднем $5,04 \pm 0,07$ ммоль/л, в группе СД2 – $7,7 \pm 0,32$ ммоль/л; гликированного гемоглобина (HbA1c) в группе СД – $7,45 \pm 0,22\%$. Несмотря на более высокий уровень гликемии у пациентов с СД2, средний уровень гликемии по группе не был существенно повышен, при этом большая часть пациентов достигала как целевого уровня гликемии, так и уровня HbA1c, что свидетельствует о возможностях современного комплексного лечения пациентов с СД2.

При первичном исследовании показатели атерогенных липидов (уровень общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов) не имели статистически значимых отличий между группами, что связано с использованием гиполипидемической терапии у пациентов с СД2.

Таблица 8 - клиническая характеристика пациентов (M±m)

Показатель	Ожирение (n = 58)	СД2 (n = 55)
Возраст, лет	50,6 ± 1,7	59,7 ± 1,2*
Масса тела, кг	106 ± 2,5	112,9 ± 3,7*
Рост, см	167 ± 1,1	167,9 ± 1,4
ИМТ, кг/м ²	37,9 ± 0,7	39,8 ± 1,0*
Глюкоза, ммоль/л	5,04 ± 0,07	7,7 ± 0,32*
Общий холестерин (ХС), ммоль/л	5,38 ± 0,13	4,85 ± 0,18
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,82 ± 0,11	3,31 ± 0,14
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,32 ± 0,04	1,16 ± 0,03
Триглицериды, ммоль/л	1,36 ± 0,14	1,66 ± 0,09
Индекс TyG	4,57 ± 0,03	4,9 ± 0,04
НвA1c, %	-	7,45 ± 0,22
Скорость пульсовой волны, м/с	-	9,4 ± 1,55

*p<0,05

Индекс триглицериды/глюкоза TyG был идентифицирован как надежный альтернативный биомаркер инсулинорезистентности (ИР). В последнее время L.C.Tao et al. [135] предоставили статистические данные о роли ИР в развитии ССЗ, при этом в данном исследовании использовался индекс TyG. Индекс TyG показал свою эффективность в прогнозировании ССЗ как у лиц с

предиабетом/СД2, так и у пациентов без диабета [136]. Как показано в табл. 8 индекс TyG существенно не отличается в группе ожирения и СД2, что свидетельствует не только о ИР как важном связующем звене между ожирением и СД2. Индекс TyG может быть полезным инструментом для выявления ИР и групп населения с высоким риском развития диабета в будущем [137].

Индекс TyG положительно ассоциировался с глюкозой натощак, HbA1c, инсулином натощак и оценкой индекса ИР НОМА-IR (все $p < 0,001$). Риск развития ССЗ увеличивался на 74% при каждом увеличении индекса TyG на 1 единицу (95% ДИ: 1,15–2,63, $p = 0,01$). Более высокий индекс TyG был независимо связан как с общей, так и с сердечно-сосудистой смертностью ($p < 0,05$) [138].

Скорость пульсовой волны, как показали A.Aminuddin et al., отражает жесткость сосудистой стенки, ассоциирована с дислипидемией и способствует развитию артериальной гипертензии [139]. Учитывая тот факт, что в развитии сосудистых осложнений при СД2 участвуют многочисленные факторы [140], одной из целей работы была оценка взаимосвязи скорости пульсовой волны с другими кардиометаболическими показателями.

3.2 Исследование маркеров окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и субклинического воспаления у больных сахарным диабетом 2 типа

Всем пациентам исследовали активность СОД, 8-OHdG, глутатионпероксидазы, vчСРБ, VCAM, TNF- α , Р-селектина (табл. 9.).

Таблица 9 - Параметры окислительного стресса / антиоксидантной защиты, воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ожирением и СД2 (M±m)

Показатель	Ожирение (n = 58)	СД2 (n = 55)
СОД, Ед/мл	0,107 ± 0,014	0,087 ± 0,003
8-ОН-дезоксигуанозин, нг/мл	130,6 ± 8,4	128,3 ± 8,2
Глутатионпероксидаза, нг/мл	44,9 ± 2,1	52,9 ± 2,4
вЧСРБ, мг/л	6,77 ± 1,11	11,1 ± 2,58*
VCAM, нг/мл	77,44 ± 3,54	82,49 ± 5,49
TNF-α, пг/мл	18,83 ± 3,09	20,2 ± 3,38
P-селектин, нг/мл	118,71 ± 4,69	111,22 ± 3,99

*p<0,05

В исследованиях показана связь окислительного стресса и воспаления. Одним из маркеров субклинического воспаления является вЧСРБ. Как следует из таблицы. 9, уровень вЧСРБ в 1,6 раза выше у пациентов СД2 по сравнению с пациентами с ожирением. Существует интерес к использованию вЧСРБ крови для прогнозирования неблагоприятных прогнозных исходов у больных СД2. R.Tian et al. [141] провели систематический поиск исследований в базах данных PubMed и Embase относительно связи повышенного исходного уровня СРБ со смертностью от ССЗ и смертностью от всех причин. Этот мета-анализ показал, что повышенный исходный уровень СРБ в сыворотке крови независимо связан с общей и сердечно-сосудистой смертностью у пациентов СД2.

В нашем исследовании не отмечено статистически значимых отличий в активности СОД и ГП у пациентов СД2 по сравнению с пациентами с ожирением. В другом исследовании, проведенном Н.Р.Gunawardena et al. [142] выявлены снижение активности СОД и повышение глутатионпероксидазы, что авторы объясняют гликированием СОД, при этом активность фермента снижается, тогда как повышение глутатионпероксидазы связывают с основной функцией фермента – инаktivацией продуктов перекисного окисления, количество которых повышено при гипергликемии. В другом исследовании, проведенном Shao Z. и соавт. [143] проводился анализ изменений в сывороточных уровнях вчСРБ и СОД у пациентов с АГ и СД 2 типа. В исследование было включено 320 лиц, включая 50 случаев в группе А (СД2); 60 лиц в группе В (АГ); и 90 случаев в группе С (СД2 с АГ). 120 здоровых лиц служили в качестве контрольной группы. Было отмечено, что у пациентов группы А, В и С наблюдались повышенный уровень вчСРБ и сниженный уровень СОД по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$). У пациентов группы С уровень HbA1c положительно коррелировал с вчСРБ ($P < 0,05$). Уровень СОД положительно коррелировал с вчСРБ у пациентов группы С ($P < 0,05$). Эти результаты свидетельствуют о том, что вчСРБ и SOD являются важными факторами в развитии атеросклероза у пациентов с сопутствующей гипертонией и диабетом. Мониторинг этих биомаркеров может определять стратегии лечения заболевания.

Систематический обзор Hegde S.S. и соавт. выявлял наиболее важные маркеры ОС у пациентов СД2, помогающих прогнозировать связанные с ним осложнения. Для обзора было отобрано 18 исследований, и было обнаружено, что МДА, 8-гидроксидезоксигуанозин (8-OHdG), глутатион, СОД и изопростан являются наиболее часто используемыми маркерами для оценки ОС при СД2. Эти маркеры помогают не только оценить уровни ОС при СД2, но также коррелируют с осложнениями диабета [144].

VCAM и Р-селектин вовлечены в инициацию и прогрессирование атеросклероза [145], в т.ч. при СД2, однако их связь с другими повреждающими

сосудистую стенку факторами остается недостаточно изученной. В связи с тем, что инициация повреждения сосудистой стенки происходит с эндотелия, нами были исследованы маркеры эндотелиальной дисфункции.

3.3 Взаимосвязь клинико-метаболических показателей, маркеров окислительного стресса и субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа

У пациентов с ожирением были выявлены слабые корреляционные связи между клинико-метаболическими показателями, которые представлены в таблице 10.

Таблица 10 - корреляционные связи клинико-метаболических показателей у пациентов с ожирением.

Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции
ЛПНП	Глюкоза	0,26*
	TNF- α	0,34*
	P-селектин	0,28*
	TyG	0,31*
TNF- α	ГП	0,26*
	TyG	0,26*
Масса тела	8-OHdG	0,26*
ОХС	P-селектин	0,31*

* $p < 0,05$

У пациентов СД2 выявлены положительные и отрицательные корреляционные связи, представленные в таблице 11.

Таблица 11 - корреляционные связи между клинико-метаболическими показателями у пациентов с ожирением.

Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции
Активность СОД	Глюкоза	-0,30*
	ОХС	-0,55*
	Триглицериды	-0,5*
	Длительность СД	-0,48*
Скорость пульсовой волны	Длительность СД	0,48*
VCAM	Глутатионпероксидаза	0,47*
Масса тела	вчСРБ	0,46*
TyG	HbA1c	0,486*

* $p < 0,05$

Как следует из табл. 11, увеличение продолжительности заболевания напрямую ассоциируется с увеличением жесткости сосудов. Концентрация вчСРБ прямо пропорционально связана с массой тела (рис. 11), Между TyG и HbA1c обнаруживается умеренная прямая связь. Активность ГП ассоциирована с VCAM.

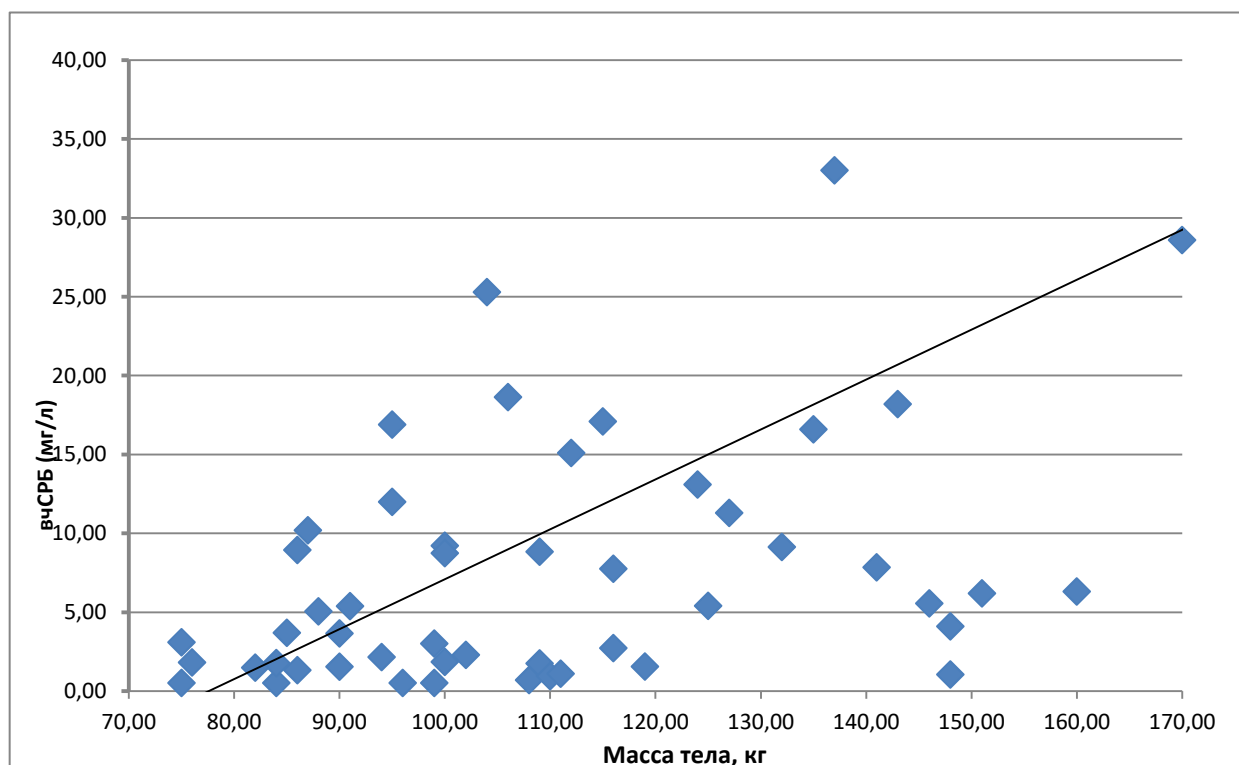


Рисунок 11. Взаимосвязь массы тела и vChSRB у больных СД2.

Данные о связи показателей антиоксидантной защиты с уровнем гликемии согласуются с данными других исследований: например, A.Malik et al. [146] показали корреляцию некоторых показателей антиоксидантной защиты с активностью СОД и уровнем HbA1c, что подтверждает важную роль СОД при гипергликемических состояниях.

Данные научных исследований последних лет определили окислительный стресс как важный патофизиологический путь развития и прогрессирования ряда хронических неинфекционных заболеваний, включая СД2 и его осложнения. Стратегия влияния на окислительный стресс при различных патологических состояниях недостаточно изучена, остается открытым вопрос о пути коррекции данных нарушений: использовании продуктов с антиоксидантной/противовоспалительной направленностью или воздействии на эндогенную антиоксидантную способность организма. Так, средиземноморская диета, включающая достаточное количество овощей, фруктов, бобовых, оливкового масла, специй, обладает противовоспалительными и

антиоксидантными свойствами. K.V.Gantenbein et al. [147] отмечают благоприятные эффекты средиземноморской диеты не только на метаболические показатели, но и на репродуктивное и психическое здоровье.

Диета определенной направленности и содержащиеся в ней активные соединения могут воздействовать на различные стадии воспалительного процесса и окислительного стресса при различных заболеваниях. Недавние исследования М.Мajdan [148] показывают, что полифенольные кислоты, витамины, минералы и другие компоненты могут проявлять противовоспалительную/антиоксидантную активность, что может иметь важное значение для поддержания здоровья и снижения риска развития хронических неинфекционных заболеваний.

Диетотерапия является основополагающим звеном в коррекции многочисленных кардиометаболических нарушений данной категории пациентов, при этом при построении рациона делается акцент не только на количество макро- и микронутриентов, но и на обогащение биологически активными веществами, в том числе антиоксидантного и противовоспалительного действия [149].

В последнее время при изучении влияния питания на здоровье человека исследуют не отдельные питательные вещества или продукты, а паттерны питания, которые показывают весь спектр потребления продуктов питания и питательных веществ и, таким образом, позволяют провести анализ закономерностей влияния диеты в отношении алиментарно-зависимых заболеваний[150].

3.4 Эффективность используемых вариантов диет с включением специализированных пищевых продуктов у больных сахарным диабетом 2 типа

3.4.1 Эффективность варианта диеты с включением смеси эссенциальных нутриентов многокомпонентной сухой у больных сахарным диабетом 2 типа

На втором этапе исследования была проведена оценка диетотерапии с использованием специализированного пищевого продукта, в чей состав входили компоненты, обладающие антиоксидантной и противовоспалительной активностью. В исследовании приняли участие 60 пациентов СД2. Основная группа из 30 человек получала низкокалорийный вариант стандартной диеты и специализированный пищевой продукт, а группа сравнения – только низкокалорийную диету. Исследование проводилось 14 дней, из которых все 14 дней пациенты находились в отделении.

Диетотерапия (низкокалорийный вариант диеты) с включением специализированного продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания хорошо переносилась пациентами, побочных эффектов использования диеты мы не наблюдали, все пациенты отметили хорошие органолептические качества включенного продукта.

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов отображена в таблице 12. Все пациенты СД2 имели ожирение различной степени. После пребывания в клинике у пациентов обеих групп масса тела статистически значимо снизилась: в основной группе пациентов на 4,3%, тогда как группе сравнения – на 3,3%, однако статистически значимого отличия между группами нами выявлено не было. Это подтверждает эффективность низкокалорийных диет в комплексном лечении пациентов СД2. Вместе с тем, важным аспектом снижения массы тела при ожирении является динамика потери жировой массы с последующим влиянием на адипокины и другие маркеры, ассоциированные с

жировой тканью, воспалением, окислительным стрессом и состоянием эндотелия. Произошло статистически значимое снижение жировой массы (по данным метода исследования состава тела методом биоимпедансметрии) в обеих группах (5,4% и 4,7%), при этом статистически значимого отличия этого показателя между исследуемыми группами не отмечено. Уровень глюкозы в крови натощак также статистически значимо снизился в обеих группах (на 14,4% и 12,0%, соответственно) в основной группе и группе сравнения, без статистически значимых различий между группами пациентов.

Уровень общего ХС и ХС ЛПНП снизился в основной группе пациентов на 25,7% и 28,4% соответственно, тогда как в группе сравнения – на 15,0% и 16,9%, при этом статистически значимого отличия между группами не наблюдалось.

Следует отметить, что уровень ХС ЛПНП является предиктором риска ССЗ и используется в качестве основной мишени при гиполипидемической терапии. Однако остаточный риск ССЗ остается высоким даже при достижении целевых значений этого показателя. Исследователи полагают, что этот риск обусловлен высоким уровнем триглицеридов и низким уровнем ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). В последние годы предложили рассчитывать ХС липопротеинов низкой плотности (не-ЛПВП) - это разница между уровнем общего ХС и ХС ЛПВП, то есть показатель отражает содержание ХС во всех атерогенных липопротеинах, содержащих аполипопротеин В, который оказался лучшим предиктором риска ССЗ, чем уровень ХС ЛПНП. В проведенном нами исследовании уровень ХС не-ЛПВП статистически значимо снизился в обеих группах - на 28,5% в основной группе, и 19,2% в группе сравнения. Основные международные руководства рекомендуют оценивать уровень ХС не-ЛПВП в рамках оценки риска атеросклеротических ССЗ, особенно у людей с высоким уровнем триглицеридов, СД, ожирением[151].

Таблица 12 - клинико-биохимические показатели пациентов основной группы (n=30) и группы сравнения (n=30) ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Масса тела (кг)	105,9 \pm 1,27	101,36 \pm 3,17*	110,3 \pm 7,5	106,7 \pm 7,2*
Жидкость (л)	41,58 \pm 1,57	40,1 \pm 1,41*	42,0 \pm 2,51	41,1 \pm 2,53
Масса скелетной мускулатуры (кг)	31,05 \pm 1,27	30,1 \pm 1,13*	31,6 \pm 1,98	31,0 \pm 1,98
Жировая масса (кг)	51,85 \pm 1,08	49,0 \pm 1,2*	53,1 \pm 4,72	50,7 \pm 4,44*
ИМТ, (кг/м ²)	40,4 \pm 0,5	38,7 \pm 0,5*	38,5 \pm 1,99	37,3 \pm 1,93*
Глюкоза (ммоль/л)	6,92 \pm 0,23	5,91 \pm 0,15*	6,72 \pm 0,4	5,91 \pm 0,36*
ХС (ммоль/л)	4,86 \pm 0,23	3,6 \pm 0,19*	5,5 \pm 0,47	4,67 \pm 0,42*
ХСЛПНП (ммоль/л)	3,06 \pm 0,85	2,19 \pm 1,08*	3,43 \pm 0,35	2,85 \pm 0,29*
ХСЛВП (ммоль/л)	1,21 \pm 0,06	1,00 \pm 0,04*	1,31 \pm 0,04	1,21 \pm 0,03*
Триглицериды (ммоль/л)	1,66 \pm 0,17	1,37 \pm 0,13*	1,57 \pm 0,24	1,36 \pm 0,34
Индекс TyG	4,84 \pm 0,05	4,67 \pm 0,05*	4,80 \pm 0,05	4,63 \pm 0,11
Скорость пульсовой волны, м/с	9,00 \pm 0,26	-	-	-

*p<0,05 от показателя до лечения

Индекс триглицериды/глюкоза (TyG) используется как альтернативный биомаркер инсулинорезистентности. В работе Тао L.C. и соавт. [152] представлены статистически значимые данные о связи индекса TyG с развитием и прогрессированием ССЗ. Более того, мета-анализ Ding X. и соавт. [153] показал, что индекс TyG независимо связан с более высокой частотой ССЗ атеросклеротического генеза, ишемической болезнью сердца (ИБС) и инсульта. При оценке динамики индекса TyG было выявлено статистически значимое снижение индекса на 3,5% в основной группе, тогда как в группе сравнения индекс TyG тоже снизился, не достигнув статистической значимости.

Одним из возможных причин развития ССЗ при инсулинорезистентности является увеличение сосудистой жесткости. Так в исследовании Cai W. соавт. [154] оценивали индекс TyG, рассчитанный по формуле $\ln [\text{триглицериды натощак (мг/дл)} \times \text{глюкоза натощак (мг/дл)} / 2]$ и артериальную жесткость с помощью скорости пульсовой волны (лодыжечно-плечевого индекса). Исследование Cai W. показало сильную зависимость между этими показателями, расчет индекса TyG на ранней стадии позволит избежать развития/прогрессирования ССЗ при адекватном изменении образа жизни. В нашем исследовании выявлена высокая скорость пульсовой волны в среднем у обследованных пациентов $9,00 \pm 0,26$ м/с. Этот факт указывает о высокой жесткости сосудистой стенки у обследованных пациентов.

Гипергликемия и тесно связанная с ней ИР активируют ОС, что в свою очередь приводит к развитию ХСВ, что в конечном итоге является основой не только прогрессирования СД2, но и развития осложнений [155]. В связи с этим всем включенным в исследование пациентам исследовали показатели, характеризующие систему окислительного стресса/антиоксидантной защиты и воспаления, а также эндотелиальной дисфункции: СОД, глутатионпероксидазы, высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), VCAM, TNF- α , Р-селектина; динамика вышеперечисленных показателей отражена в таблице 13.

Таблица 13 - параметры окислительного стресса/антиоксидантной защиты, воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов СД2 (1) и ожирением без СД2 (2) ($M \pm m$)

Показатель	Основна я группа	Основная группа	Группа сравнения	Группа сравнения
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Активность СОД (ЕД/мл)	0,128 ± 0,01	0,144 ± 0,01	0,129 ± 0,01	0,147 ± 0,01*
Активность глутатионпероксидазы (нг/мл)	34,09 ± 2,31	33,7 ±2,60	39,20 ± 6,06	35,60 ±4,60
вчСРБ (мг/л)	6,60 ±1,20	5,60 ±1,11	6,73 ±1,56	5,58 ±1,78
VCAM (нг/мл)	109,0 ± 5,12	113,69 ± 3,91	97,4 ± 5,31	100,40 ± 4,71
TNF-α (пг/мл)	4,85 ± 2,22	5,21 ± 2,11	2,34 ± 0,81	2,17 ± 0,72
P-селектин (нг/мл)	143,4 ± 4,42	148,29 ± 5,65	149,4 ± 3,84	142,60 ± 3,25

* $p < 0,05$ от показателя до лечения

СД2 и ССЗ атеросклеротического генеза являются многофакторными состояниями и имеют общую воспалительную основу. Сложное взаимодействие между питанием и воспалением стало основным направлением исследований в настоящее время. Воспаление является одним из ключевых факторов, связанных с питанием и развитием ХНИЗ. Один из показателей субклинического хронического воспаления высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ). В нашем исследовании уровень вчСРБ снизился в обеих группах: на 15,0% в основной группе и 17,1% в группе сравнения, не достигнув статистической

значимости как по сравнению с результатом после вмешательства, так и между группами пациентов. Стоит обратить внимание, что несмотря на недостаточную статистическую значимость снижения вЧСРБ в нашем исследовании, Guo L, и соавт. [155] обнаружили связь между показателем МАССЕ и уровнем hs-СРБ у пациентов СД2. Другой воспалительный показатель – фактор некроза опухоли фактор (TNF- α) за время проведения нашего исследования также статистически значимо не изменился в обеих исследуемых группах пациентов.

Связь потребления полифенолов и воспаления были исследованы Wilson и соавт [156]. В исследовании было оценено потребление пищевых полифенолов у здоровых взрослых и изучена связь с маркерами проницаемости ЖКТ и системного воспаления. Пищевое потребление, оцененное с помощью множественных 24-часовых отзывов, было ингредиентизировано и сопоставлено с комплексной базой данных состава пищевых продуктов. Пищевое потребление полифенолов было оценено и исследовано на предмет его связи с маркерами проницаемости ЖКТ и системного воспаления. Среднее общее потребление полифенолов составило 914 мг/1000 ккал/день. Чай, кофе и фрукты были среди основных пищевых источников, вносящих вклад в потребление полифенолов. Общее потребление полифенолов было отрицательно связано с маркером воспаления ЖКТ, фекальным кальпротектином ($\beta = -0,004$, $P = 0,04$). Также была обнаружена отрицательная связь между уровнем СРБ и полифенолами.

В другом исследовании, проведенном Quetglas-Llabrés M.M. и соавт., также было изучено влияние диеты, богатой полифенолами, на ОС и воспаление [157]. Исследование было проведено в группе из 80 участников с метаболическим синдромом на основе низкокалорийной средиземноморской диеты и дозированной физической активности. После 6-летнего вмешательства участники, которым удалось снизить ИМТ, показали более выраженное снижение абдоминального ожирения, соотношения талии к росту, диастолического артериального давления и уровня глюкозы, а также повышение уровня ХС-ЛПВП

по сравнению с теми, кто не снизил ИМТ. Это более выраженное снижение ИМТ было связано с уменьшением потребления энергии и повышением соблюдения средиземноморской диеты, с большим потреблением полифенолов и общей физической активностью. У участников, которые снизили свой ИМТ, наблюдались улучшения ОС и провоспалительного статуса: значительное снижение активности прооксидантного фермента миелопероксидазы, уровней маркера окисления липидов (МДА) и провоспалительного хемокина, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1. Напротив, участники, не улучшившие свой ИМТ, продемонстрировали более высокий уровень провоспалительных маркеров, таких как моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 и (TNF α).

На сегодняшний день, как считают Wunderle С. и соавт. [158], представляется сложным оценить взаимосвязь воспалительного статуса организма на основе комбинации воспалительных биомаркеров: СРБ и провоспалительных цитокинов (например, TNF) и реакции на диетотерапию.

Супероксиддисмутаза (СОД) - фермент, ответственный за инактивацию большей части супероксидных соединений. Окислительный стресс, как показано в работе Islam M.N. и соавт. может способствовать развитию и прогрессированию апоптоза, аутофагической гибели клеток [159]. При оценке активности показателя СОД после лечения мы выявили повышение активности СОД в обеих группах пациентов, при этом в группе сравнения СОД увеличился статистически значимо, а в основной группе пациентов не достиг статистической значимости, что может объясняться ограниченным размером выборки.

Дисфункция эндотелия вносит вклад в развитие ССЗ, а также тесно связана с метаболическими нарушениями и СД2 [160]. Поиск специфических и чувствительных биомаркеров дисфункции эндотелия имеет важное клиническое значение. В настоящее время исследуются биомаркеры эндотелиальной дисфункции при ССЗ: молекулы эндотелиальной адгезии (VCAM), цитокины,

СРБ, селектин, окисленный ХС ЛПНП и др.). В нашем исследовании не отмечено статистически значимых изменений VCAM в основной группе и группе сравнения, так и между группами. Стоит отметить, что маркеры субклинического хронического воспаления, окислительного стресса/антиоксидантной защиты, эндотелиальной дисфункции взаимосвязаны. Вместе с тем, для воздействия на динамическую структуру эпигенома с помощью внутриклеточных и внеклеточных стимулов (в том числе диетических вмешательств) необходимы более долгосрочные вмешательства в стиль питания [161].

Рацион современного человека смещается от традиционных диетических паттернов в сторону более обработанных, готовых к употреблению и высокоэнергетических продуктов питания. Избыточное содержание добавленных свободных сахаров, насыщенных и гидрогенизированных жиров, а также дефицит пищевых волокон, полифенольных соединений, ряда витаминов дают обоснование связать выявленные нарушения питания с увеличением бремени ХНИЗ [162].

Смещение фокуса питания на более здоровый низкокалорийный стиль питания, в том числе с включением СПП, может изменить клинко-биохимические показатели (масса тела, липидный спектр, глюкозо/инсулиновый гомеостаз, липидный спектр крови). Для воздействия на маркеры субклинического хронического воспаления, окислительного стресса/антиоксидантной защиты, эндотелиальной дисфункции необходимо планирование более крупных и долгосрочных исследований.

Статистически значимые отличия между показателями пациентов групп, принимавших и не принимавших СПП на фоне диеты, по большинству показателей отсутствовали. Включение в диету пациентов СПП привело к снижению индекса TyG. Объяснением отсутствия выраженного эффекта СПП может быть, с одной стороны, недостаточное содержание функциональных

ингредиентов, а с другой – слишком краткий срок применения напитка, ограниченный сроком пребывания пациентов в клинике.

3.4.2 Эффективность используемого варианта диеты с включением специализированного низкожирного кисломолочного продукта для диетической коррекции нарушений жирового обмена у больных сахарным диабетом 2 типа

Результаты исследования представлены в [163]. На третьем этапе исследования было включено 40 пациентов СД2 с сопутствующим ожирением (средний возраст $62,0 \pm 1,23$ лет).

Клиническая характеристика обследованных больных представлена в таблице 14.

Из табл. 15 следует, что динамика антропометрических показателей у пациентов СД2 под влиянием проведенной диетотерапии была сопоставимой в обеих группах наблюдения. Так, статистически значимое снижение массы тела и ИМТ у пациентов основной группы составило 3,0% и 2,8% соотв., у пациентов группы сравнения – 1,7% и 1,6% соответственно от исходного уровня.

Таблица 14 - клиническая характеристика обследованных больных СД2 (M±m)

Показатель	Основная группа (n=20)	Группа сравнения (n=20)
Возраст, лет	62,1±1,75	62,0±0,17
Длительность заболевания, лет	10,5±1,8	9,6±1,58
Масса тела, кг	102,1±2,64	99,2±2,55
ИМТ, кг/м ²	39,5±3,68	38,5±0,82
Уровень глюкозы в крови натощак, ммоль/л	7,12±0,43	7,04±0,35
Гликированный гемоглобин HbA1c, %	6,78±0,27	6,69±0,17
Систолическое АД, мм рт.ст.	138,9±6,87	140,9±6,89
Диастолическое АД, мм рт.ст.	85,1±4,4	87,9±5,25

Оценка показателей компонентного состава тела у пациентов СД2 (табл.15) показала, что включение специализированного низкожирного кисломолочного СПП для диетической коррекции нарушений жирового обмена в гипокалорийную диету сопровождалось статистически значимым снижением содержания жировой массы тела и жидкости в среднем на 4,0% и 2,0% соотв. без снижения массы скелетной мускулатуры. У пациентов группы сравнения отмечено статистически значимое снижение содержания жировой массы и массы скелетной мускулатуры в среднем на 3,1% и 1,8%.

Таблица 15 – динамика показателей массы тела у больных СД2 под влиянием варианта гипокалорийной диеты с включением низкожирного кисломолочного СПП ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа, n=20		Группа сравнения, n=20	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Масса тела, кг	102,1 \pm 2,64	99,1 \pm 2,13*	99,2 \pm 2,55	97,0 \pm 2,47*
ИМТ, кг/м ²	39,5 \pm 0,94	38,4 \pm 0,89*	38,5 \pm 0,82	37,9 \pm 0,78*
Жировая масса, кг	50,6 \pm 2,55	48,6 \pm 2,42*	45,6 \pm 1,85	44,2 \pm 1,75*
Масса скелетной мускулатуры, кг	29,3 \pm 0,84	29,2 \pm 0,82	28,3 \pm 0,73	27,8 \pm 0,71*
Жидкость, л	39,3 \pm 1,07	38,5 \pm 1,07*	38,0 \pm 0,88	37,9 \pm 0,86

*p<0,05

Похожие результаты были получены в исследовании Frakchi [164]. Целью данного было изучение связи общей антиоксидантной емкости диеты с признаками, связанными с ожирением у пациентов СД2. В это исследование были включены 254 амбулаторных пациента СД2 со средним возрастом 54,5 г. и средней продолжительностью диабета 8,2 года. Данные о потреблении пищи оценивались с помощью проверенного вопросника по частоте приема пищи. Общая антиоксидантная емкость диеты оценивалась с помощью метода антиоксидантного потенциала снижения содержания железа (FRAP). В линейном регрессионном анализе антиоксидантная способность диеты была обратно связана с индексом массы тела ($\beta = -0,231$; 95% ДИ, -0,419 до -0,042), окружностью талии ($\beta = -0,427$; 95% ДИ, -0,849 до -0,006) и процентом жировой массы ($\beta = -0,328$;

95% ДИ, -0,545 до -0,112) независимо от оцениваемых сопутствующих переменных. Интересно, что общая антиоксидантная емкость показала положительные и значимые ассоциации с потреблением витамина А, витамина С, β -каротина, магния, фолиевой кислоты и железа после корректировки на возраст и ежедневное потребление энергии. Более высокое потребление антиоксидантов было связано с более низкими показателями ожирения у пациентов с СД 2 типа. Поэтому диетические рекомендации по борьбе с ожирением у пациентов с СД 2 типа должны учитывать содержание витаминов в рационе.

Динамика биохимических показателей в сыворотке крови у больных СД2 под влиянием гипокалорийной диеты с включением низкожирного кисломолочного СПП представлена в таблице 16.

Из табл. 16 следует, что у пациентов СД2, получающих НКД с включением специализированного низкожирного кисломолочного продукта для диетической коррекции нарушений жирового обмена, отмечено статистически значимое снижение уровня глюкозы в сыворотке крови натощак в среднем на 14,7% от исходного ($p < 0,05$). У пациентов группы сравнения содержание глюкозы в сыворотке крови натощак снизилось на 7,5% от исходного уровня ($p < 0,05$). Статистически значимых различий в динамике уровня базальной гликемии между группами наблюдения не отмечено.

В процессе диетотерапии у больных основной группы отмечено статистически значимое снижение содержания в сыворотке крови общего ХС и ХС ЛПНП от исходного уровня (в среднем на 14,3% и 14,6% соотв.), у больных группы сравнения – статистически значимое снижение содержания общего ХС и ХС ЛПНП (в среднем на 11,3% и 12,4 соотв.). Изменение содержания ТГ в сыворотке крови у больных основной группы и группы сравнения в процессе диетотерапии было незначительным и статистически незначимым. Статистически значимых различий в динамике липидных показателей крови между группами наблюдения выявить не удалось.

Таблица 16 – биохимические показатели в сыворотке крови у больных СД2 под влиянием гипокалорийной диеты с включением низкожирного кисломолочного СПП ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа, n=20		Группа сравнения, n=21	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Глюкоза, ммоль/л	7,7\pm0,38	6,57\pm0,29*	7,24\pm0,35	6,7\pm0,31*
Общий ХС, ммоль/л	4,68\pm0,28	4,01\pm0,28*	4,7\pm0,21	4,17\pm0,21*
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,95\pm0,21	2,52\pm0,20*	2,99\pm0,31	2,62\pm0,36*
ТГ, ммоль/л	2,08 \pm 0,18	1,79 \pm 0,13	2,19 \pm 0,36	1,89 \pm 0,25
Креатинин, мкмоль/л	75,5 \pm 2,7	74,5 \pm 3,7	78,0 \pm 5,52	77,9 \pm 4,61
АЛТ, МЕ/л	35,6 \pm 7,4	34,8 \pm 8,2	36,9 \pm 5,5	35,4 \pm 4,49
АСТ, МЕ/л	30,1 \pm 4,7	28,2 \pm 4,8	28,6 \pm 2,25	26,4 \pm 2,38

*p<0,05

Содержание креатинина и мочевой кислоты, а также активности АЛТ и АСТ в сыворотке крови у пациентов основной группы и группы сравнения в процессе лечения существенно не изменилось и было в пределах референсных значений этих показателей (табл. 16).

Динамика показателей антиоксидантного статуса у больных СД2 под влиянием гипокалорийной диеты с включением низкожирного кисломолочного СПП представлена в таблице 17.

Из табл. 17 следует, что включение в гипокалорийную диету специализированного низкожирного кисломолочного СПП сопровождалось статистически значимым снижением содержания МДА и 8-ОН-dG в сыворотке крови в среднем на 17,2% и 16,5% от исходного уровня ($p<0,05$). Уровни МДА и 8-ОН-dG в сыворотке крови у пациентов группы сравнения не изменились.

Таблица 17 – динамика показателей антиоксидантного статуса у больных СД2 под влиянием гипокалорийной диеты с включением низкожирного кисломолочного СПП ($M\pm m$)

Показатель	Основная группа, n=20		Группа сравнения, n=20	
	1	2	1	2
МДА, нмоль/мл	2,96 \pm 0,05	2,45 \pm 0,14*↓	2,88 \pm 0,08	2,82 \pm 0,11
СОД, нг/мл	47,6 \pm 4,85	56,4 \pm 15,5*↑	47,4 \pm 5,45	48,5 \pm 4,07
ГП, нг/мл	174,1 \pm 7,12	190,2 \pm 7,57	174,4 \pm 7,12	187,2 \pm 10,0
8-ОН-dG, нг/мл	25,4 \pm 3,64	21,2 \pm 2,94*↓	26,5 \pm 0,99	24,7 \pm 0,73

* $p<0,05$

В процессе лечения у больных основной группы, получающих НКД с включением специализированного низкожирного кисломолочного продукта для диетической коррекции нарушений жирового обмена, отмечено статистически значимое повышение активности СОД в сыворотке крови в среднем на 18,5% ($p<0,05$). Существенных изменений активности СОД у пациентов группы сравнения, а также активности ГП в сыворотке крови у пациентов обеих групп наблюдения не отмечено.

В другом исследовании, проведенном Ја и соавторами [165] также оценивалось влияние антиоксидантов на ОС у пациентов СД2. Для изучения влияния ОС у 108 пациентов СД2 с периферической нейропатией исследовались

уровни МДА, СОД, общую антиоксидантную емкость, скорость проведения по двигательным и сенсорным нервам. До лечения не было статистически значимой разницы в уровнях показателей окисления, скорости нервной проводимости и баллах симптомов между двумя группами ($P > 0,05$). После лечения 54 пациентов препаратом антиоксидантной направленности (липоевой кислотой) были выявлены уменьшение симптомов заболевания, восстановление скорости моторной и сенсорной проводимости, и оптимизация показателей окисления организма.

Несмотря на то, что в нашем исследовании не было обнаружено значимого изменения уровня ГП, другие результаты были получены Szlachta В. и соавт. [166]. В исследовании показано, что снижение массы тела при ожирении привело к снижению гликемии и повлияло на активность ферментов эритроцитов. Следует отметить, что этот эффект наблюдался независимо от типа потерянной ткани (жировая ткань, скелетно-мышечная), активность ГП снизилась во всех группах, что сопровождалось повышением активности глутатионредуктазы. Концентрации МДА также снизились независимо от типа потерянной ткани. Этот анализ подчеркивает сложные взаимодействия между метаболизмом глюкозы, ОС и целостностью мембраны эритроцитов, что имеет решающее значение для понимания диабета и его лечения. Это исследование демонстрирует значительную метаболическую адаптивность эритроцитов в ответ на системные изменения, вызванные ожирением и гипергликемией, что предполагает потенциальные терапевтические цели для лечения СД2.

В еще одном исследовании, проведенном Bosch-Sierra N. и соавт., была проведена оценка влияния потери массы веса за счет ограничения калорий на метаболический профиль, параметры воспалительного и окислительного стресса и митохондриальное дыхание у лиц с ожирением [167]. Потеря веса привела к значительному снижению содержания митохондриальных АФК и повышению уровня глутатиона в сочетании с усилением экспрессии мРНК антиоксидантных

систем, в том числе СОД. Кроме того, наблюдалось значительное улучшение базального потребления кислорода, максимального дыхания и выработки АТФ. Эти результаты показывают, что умеренная потеря веса может улучшить резистентность к инсулину, липидные профили и субфракции, параметры воспалительного и окислительного стресса и митохондриальное дыхание. Поэтому мы можем утверждать, что диетическое вмешательство может одновременно достичь значительной потери веса и улучшить метаболический профиль и при ожирении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на прогресс в области фармакотерапии СД2, лечебное питание остается основополагающим фактором в лечении и профилактике этого заболевания; влияет на все звенья патогенеза сердечно-сосудистых осложнений при СД2: способствует улучшению гликемического контроля, коррекции артериальной гипертензии, дислипидемии, избыточной массы тела; влияет на параметры, характеризующие антиоксидантный статус и эндотелиальную дисфункцию.

В ходе выполнения работы были решены поставленные задачи:

- Были оценены маркеры антиоксидантного статуса (СОД, ГП, 8-OHdG), субклинического воспаления (вЧСРБ, TNF- α), эндотелиальной дисфункции (р-селектин, VCAM-1) у больных СД2 и определены корреляционные взаимосвязи между уровнем маркеров неспецифического воспаления, антиоксидантной защиты и функционального состояния сосудистого эндотелия с клинико-лабораторными и инструментальными параметрами у больных СД2. Выявлена взаимосвязь между массой тела и системным воспалением, что открывает возможность для диетической коррекции этих нарушений, в том числе с использованием продуктов заданного химического состава.

- Оценено влияние диетических рационов, обогащенных антиоксидантами, на показатели углеводного, липидного, жирового обменов, функциональное состояние сосудистого эндотелия у пациентов СД2 на фоне комплексной сахароснижающей терапии. Выявлено значимое снижение массы тела, а также улучшение показателей, характеризующих углеводный и липидный обмены, воспаление и антиоксидантный статус у пациентов СД2. Так, включение в низкокалорийный вариант стандартной диеты СПП антиоксидантной направленности сопровождалась значимым снижением уровней глюкозы (-14,4%), ОХС (-25,7%), ЛПНП (-28,4%), массы тела (-4,3%); повышением уровня СОД (+12,5%) и снижением уровня вЧСРБ (-15,2%). Включение в рацион

специализированного низкожирного кисломолочного продукта для диетической коррекции нарушений жирового обмена сопровождалась значимым снижением массы тела (-3%), ИМТ (-2,8%), глюкозы (-14,7%), ОХС (-14,3%), ЛПНП (-14,6%); МДА (-17,2%) и 8-OH-dG (-16,5%) и повышением активности СОД (18,5%) у больных СД2.

- По результатам проведенных исследований предложены принцип выбора СПП для коррекции нарушений антиоксидантного статуса, субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных СД2. Вследствие того, что в развитии СД2 и его осложнений играют роль разные патофизиологические пути, наиболее эффективными будут СПП, имеющими в составе комплекс биологически активных веществ, воздействующих на разные патологические звенья развития СД2, что приводит к взаимному усилению их эффективности в коррекции метаболических нарушений (рис.12).

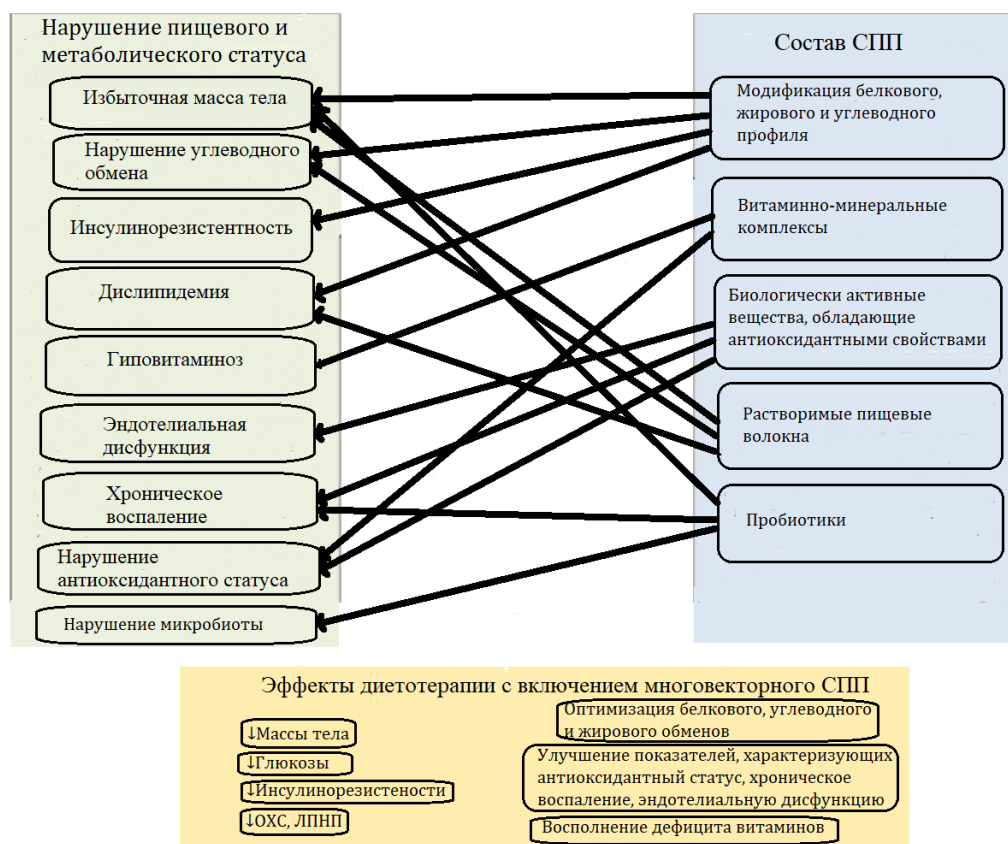


Рисунок 12. Принципы выбора многовекторных СПП для коррекции нарушений пищевого и метаболического статуса у пациентов СД2.

Проведенное исследование свидетельствует о важной роли показателей окислительно-восстановительных реакций организма в патогенезе прогрессирования метаболических заболеваний. Показана связь суррогатного маркера ИР (индекса TyG) с метаболическими показателями, а также возможность использования этого маркера в клинической практике. Параметр скорости пульсовой волны, отражающий жесткость сосудистой стенки и зависящих от комплекса различных факторов (АГ, гипергликемии, дислипидемии) [168], может быть использован в качестве маркера при оценке различных, в том числе диетологических, вмешательств.

Патогенез кардиометаболических заболеваний взаимосвязан не только с клинико-метаболическими факторами риска, но и с воспалением, которое является одним из основных факторов прогрессирования ХНИЗ, приводя к эндотелиальной дисфункции с последующим развитием и прогрессированием кардиометаболических заболеваний [169]. Таким образом, комплексное лечение ХНИЗ должно быть нацелено не только на коррекцию клинико-метаболических факторов, но и на коррекцию показателей антиоксидантного статуса, эндотелиальной дисфункции и хронического воспаления, находящихся в синергетических отношениях и способствующих прогрессированию ХНИЗ.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что, несмотря на увеличение числа пациентов с алиментарно-зависимыми заболеваниями [170] и внедрение новых фармакологических препаратов для лечения этих заболеваний, становится все более актуальным поиск новых опций для лечения СД2 [171], а также как можно более раннее выявление заболевания и сопутствующих осложнений, что позволит выявить пациентов, у которых комплексное лечение, нацеленное на воспаление/антиоксидантную активность и эндотелиальную дисфункцию, воздействует не только на клинико-метаболические показатели, но и может предотвращать/снижать риск и скорость развития и прогрессирования сосудистых осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Концентрация в сыворотке крови вЧСРБ была значимо выше у пациентов с СД2 и ожирением по сравнению с пациентами с ожирением без СД2 ($11,1 \pm 2,58$ мг/л против $6,77 \pm 1,11$ и соответственно).
2. Выявлена положительная корреляция между уровнем маркера субклинического воспаления вЧСРБ и массой тела ($r = 0,46$, $p < 0,05$), а также между длительностью СД2 и скоростью пульсовой волны ($r = 0,46$, $p < 0,05$), являющейся фактором риска ССЗ, у пациентов СД2.
3. Активность ГП, характеризующей дезадаптацию антиоксидантной системы организма, прямо пропорционально связана с маркером эндотелиальной дисфункции VCAM, что свидетельствует о взаимосвязи выраженности эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса у пациентов СД2.
4. Показана взаимосвязь индекса TyG и HbA1c ($r=0,486$, $p < 0,05$) у пациентов СД2, что подтверждает его надежность в качестве маркера инсулинорезистентности.
5. Показано, что включение СПП, содержащего полидекстрозу и обогащенного антиоксидантами в диетотерапию сопровождается статистически значимым снижением на 3,5 % показателя инсулинорезистентности – индекса TyG, который снизился только в основной группе пациентов СД2.
6. Включение в НКД кисломолочного СПП, обогащенного комплексом из 9 витаминов, цинком, марганцем, карнитином и коэнзимом Q10 в дозах, близких к физиологической потребности, сопровождалось значимым снижением уровней глюкозы (-14,4%), ОХС (-25,7%), ЛПНП (-28,4%), массы тела (-4,3%), а также улучшением антиоксидантного статуса организма пациентов СД2, что проявляется в статистически значимом снижении в сыворотке крови концентрации МДА (-17,2%) и 8-ОН-dG (-16,5%) и повышении активности СОД (18,5%) пациентов основной группы при отсутствии динамики у пациентов из группы сравнения.

7. Предложен принцип выбора для включения в диетические рационы СПП, содержащих ряд биологически активных веществ, воздействующих на разные патологические звенья патогенеза СД2, для коррекции клинико-метаболических нарушений у больных СД2.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ - артериальная гипертония
- АД - артериальное давление
- АЛТ - аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- АТФ - аденозинтрифосфат
- АФК – активные формы кислорода
- вчСРБ (hsCRP) – высокочувствительный С-реактивный белок
- ГИ – гликемический индекс
- ГН – гликемическая нагрузка
- ДИ – доверительный интервал
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР – инсулинорезистентность
- ЛПВП - липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
- МДА – малоновый диальдегид
- МНЖК – мононенасыщенные жирные кислоты
- МСС – многокомпонентная сухая смесь
- НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
- неЛПВП – липопротеиды невысокой плотности
- НКД – низкокалорийный вариант стандартной диеты
- ОС - окислительный стресс
- ОХС - общий холестерин
- ПАБ - прооксидантно/антиоксидантный баланс
- ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
- РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
- СД2 - сахарный диабет 2 типа
- СЖК – свободные жирные кислоты
- СОД - супероксиддисмутаза

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО - сердечно-сосудистые осложнения

ТГ – триглицериды

ХБП - хроническая болезнь почек

ХНИЗ - хронические неинфекционные заболевания

ХСВ - хроническое субклиническое воспаление

AGE (Advanced glycation end-products) – конечные продукты гликирования

DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) - диетические подходы для борьбы с гипертонией

HbA1c - гликированный гемоглобин

HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности

IL-6 – (Interleukin-6) интерлейкин 6

MACCE (major adverse cardiac and cerebrovascular events) - большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события

NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) - ядерный фактор «каппа-би»

NRF2 Nuclear factor erythroid 2-related factor 2

RAGE (Receptor For Advanced Glycation End Products) – рецепторы к конечным продуктам гликирования

TNF-α (Tumor necrosis factor-alpha) - фактор некроза опухоли-α

TAC (total antioxidant capacity) – общая антиоксидантная способность

TyG (Triglyceride glucose index) - Индекс триглицериды-глюкоза

VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule 1) - васкулярная молекула клеточной адгезии 1

8-OHdG - 8-ОН-дезоксигуанозин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Budreviciute A., Damiati S., Sabir D.K. et al. Management and prevention strategies for non-communicable diseases (NCDs) and their risk factors. *Front Public Health*. 2020; 8: 574111. <https://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2020.574111>.
2. World Health Organization. Noncommunicable Diseases (NCD). (2019). Available online at: https://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/ (accessed September 16, 2023).
3. Singh A., Singh D. The Paleolithic Diet. *Cureus*. 2023 Jan 25;15(1):e34214. doi: 10.7759/cureus.34214. eCollection 2023 Jan.
4. Стародубова А.В., Чазова И.Е., Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Павловская Е.В., Кисляк О.А., Блинова Н.В., Брумберг А.А., Бубнова М.Г., Вараева Ю.Р., Гаппарова К.М., Гриневич В.Б., Громова М.А., Демидова Т.Ю., Дербенева С.А., Егорова В.В., Жернакова Ю.В., Карамнова Н.С., Костюкевич О.И., Косюра С.Д., Кошельская О.А., Ларина В.Н., Лейдерман И.Н., Лискова Ю.В., Ливанцова Е.Н., Остроумова О.Д., Павлова Н.Н., Погожева А.В., Саликова С.П., Самойлова Ю.Г., Теплова А.С., Хлынова О.В., Чернышева Т.В., Шарафетдинов Х.Х., Шулькина С.Г. Евразийские клинические рекомендации по питанию при сердечно-сосудистых заболеваниях (2024). *Евразийский кардиологический журнал*. 25 ноября 2024;(4):6-66. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-4-6-66>
5. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 11th ed. IDF, 2025. www.diabetesatlas.org.
6. Majety P., Lozada Orquera F.A., Edem D., Hamdy O. Pharmacological approaches to the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 9;14:1118848. doi: 10.3389/fendo.2023.1118848. eCollection 2023.
7. Testa R., Bonfigli A.R., Prattichizzo F., La Sala L., De Nigris V., Ceriello A. The "Metabolic Memory" Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications. *Nutrients*. 2017 Apr 28; 9(5):437. doi: 10.3390/nu9050437.

8. Rodriguez P., San Martin V.T., Pantalone K.M. Therapeutic Inertia in the Management of Type 2 Diabetes: A Narrative Review. *Diabetes Ther.* 2024 Mar;15(3):567-583. doi: 10.1007/s13300-024-01530-9.
9. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С. Н., Агальцов М.В., Александрова Л.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235. EDN DNBVAT.
- Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.N., Agaltsov M.V., Alexandrova L.M., et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(4):3235. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3235. EDN DNBVAT.
10. Пьяных О.П. Пациент с сахарным диабетом 2 типа и коморбидными заболеваниями в эндокринологической практике: выбор оптимальной терапии // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2024. Т. 13, № 3. С. 70-79. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-3-70-79>
11. Taylor R., Ramachandran A., Yancy W.S. Jr., Forouhi N.G. Nutritional basis of type 2 diabetes remission. *BMJ.* 2021 Jul 7; 374:n1449. doi: 10.1136/bmj.n1449.
12. Bazayr H., Zare Javid A., Masoudi M.R., Haidari F., Heidari Z., Hajializadeh S., Aghamohammadi V., Vajdi M. Assessing the predictive value of insulin resistance indices for metabolic syndrome risk in type 2 diabetes mellitus patients. *Sci Rep.* 2024 Apr 18; 14(1):8917. doi: 10.1038/s41598-024-59659-3.
13. Mao Y., Ma R., Li Y., Yan Y., He J, Rui D., YuSong D., He X., Liao S., Sun X., Guo S., Guo H. Association of three insulin resistance indices with hypertension and body weight among Uyghur adults in rural areas of Xinjiang, China. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2022 Nov; 24(11):1498-1505. doi: 10.1111/jch.14581.
14. Nakitto A.M.S., Muyonga J.H., Byaruhanga Y.B., Wagner A.E. *Solanum anguivi* Lam. Fruits: Their Potential Effects on Type 2 Diabetes Mellitus. Nakitto AMS,

Muyonga JH, Byaruhanga YB, Wagner AE. *Molecules*. 2021 Apr 2;26(7):2044. doi: 10.3390/molecules26072044.

15. Tuell D.S., Los E.A., Ford G.A., Stone W.L. The Role of Natural Antioxidant Products That Optimize Redox Status in the Prevention and Management of Type 2 Diabetes. *Antioxidants (Basel)*. 2023 May 23;12(6):1139. doi: 10.3390/antiox12061139.

16. Клинические рекомендации. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 11-й выпуск. – М.; 2023. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>

Clinical recommendations. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Ed. I.I.Dedova, M.V.Shestakova, A.Yu.Mayorova. – 11th edition (updated). – М.; 2023. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM13042>

17. Ruze R., Liu T., Zou X., Song J., Chen Y., Xu R., Yin.X, Xu Q. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Apr 21;14:1161521. doi: 10.3389/fendo.2023.1161521.

18. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // Ожирение и метаболизм. - 2021. - Т. 18. - №1. - С. 5-99. <https://doi.org/10.14341/omet12714>.

19. Терещенко И.В., Каюшев П.Е. Фактор некроза опухоли α и его роль в патологии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(9):523-527. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527.

20. Rhee E.J. The Influence of Obesity and Metabolic Health on Vascular Health. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022 Feb; 37(1):1-8. doi: 10.3803/EnM.2022.101.

21. Shah V.N., Prattichizzo F., Ceriello A. Obesity and Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2023 Feb; 25(S1):S217-S226. doi: 10.1089/dia.2023.2515.

22. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С. Ожирение: «перекрестки» мнений, знаний и возможностей. Медицинский совет. 2020;(7):108–120. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-108-120.
23. Rhee EJ. The Influence of Obesity and Metabolic Health on Vascular Health. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2022 Feb;37(1):1-8. doi: 10.3803/EnM.2022.101. Epub 2022 Feb 28.
24. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R. et al. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023. DOI: 10.2337/dc23-S008.
25. WHO World Health Organization 2018, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed August 2020).
26. Shannon C.E., Ní Chathail M.B., Mullin S.M., Meehan A., McGillicuddy F.C., Roche H.M. Precision nutrition for targeting pathophysiology of cardiometabolic phenotypes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023 Oct; 24(5):921-936. doi: 10.1007/s11154-023-09821-5.
27. Barazzoni R., Gortan Cappellari G., Ragni M. et al. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord*. 2018 Apr; 23(2):149-157. doi: 10.1007/s40519-018-0481-6.
28. Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021 Mar 1; 320(3):C375-C391. doi:10.1152/ajpcell.00379.2020.
29. Hirsch GE, Heck TG. Inflammation, oxidative stress and altered heat shock response in type 2 diabetes: the basis for new pharmacological and non-pharmacological interventions. *Arch Physiol Biochem*. 2022 Apr;128(2):411-425.doi: 10.1080/13813455.2019.1687522. Epub 2019 Nov 20.
30. Ruze R., Liu T, Zou X., Song J, Chen Y., Xu R., Yin X., Xu Q. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2023 Apr 21; 14:1161521. doi: 10.3389/fendo.2023.1161521.

31. Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives. *Biomolecules*. 2022 Apr 4; 12(4):542. doi:10.3390/biom12040542.
32. Dawi J, Misakyan Y, Affa S, Kades S, Narasimhan A, Hajjar F, Besser M, Tumanyan K, Venketaraman V. Oxidative Stress, Glutathione Insufficiency, and Inflammatory Pathways in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications for Therapeutic Interventions. *Biomedicines*. 2024 Dec 26; 13(1):18. doi: 10.3390/biomedicines13010018.
33. Shin S.A., Joo B.J., Lee J.S., Ryu G., Han M., Kim W.Y., Park H.H., Lee J.H., Lee C.S. Phytochemicals as Anti-Inflammatory Agents in Animal Models of Prevalent Inflammatory Diseases. *Molecules*. 2020 Dec 15; 25(24):5932. doi: 10.3390/molecules25245932.
34. Majidi A., Hughes M.C.B., Webb I.K., Miura K., van der Pols J.C. Inflammatory potential of diet and mortality in Australian adults. *Public Health Nutr*. 2024 Apr 29;27(1):e129. doi: 10.1017/S1368980024000909.
35. Хапохов И.М., Рязанов А.С., Набиева З.А., Макаровская М.В. Управление старением-новая стратегия профилактики сердечно-сосудистых рисков. *Вестник терапевта*. 2024. №4 (65). DOI: 10.31550/2712-8601-VT-2024-41. URL: <https://journaltherapy.ru/statyi/upravlenie-stareniem-novaya-strategiya-profilaktiki-serdechno-sosudistykh-riskov>.
36. Wunderle C., Stumpf F., Schuetz P. Inflammation and response to nutrition interventions. *JPEN J. Parenter Enteral Nutr*. 2024 Jan; 48(1):27-36. doi: 10.1002/jpen.2534.
37. Stumpf F., Keller B., Gressies C., Schuetz P. Inflammation and Nutrition: Friend or Foe? *Nutrients*. 2023 Feb 25; 15(5):1159. doi: 10.3390/nu15051159.
38. Ochoa-Rosales C, van der Schaft N, Braun KVE, Ho FK, Petermann-Rocha F, Ahmadizar F, Kavousi M, Pell JP, Ikram MA, Celis-Morales CA, Voortman T. Clin C-reactive protein partially mediates the inverse association between coffee consumption

and risk of type 2 diabetes: The UK Biobank and the Rotterdam study cohorts. *Nutr.* 2023 May; 42(5):661-669. doi: 10.1016/j.clnu.2023.02.024. Epub 2023 Mar 7.

39. Guo L, Lv H, Wang J, Zhang B, Zhu Y, Zhang X, Zhu H, Zhou X, Xia Y .Predictive value of high sensitivity C-reactive protein in three-vessel disease patients with and without type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2023 Apr 20;22(1):91. doi: 10.1186/s12933-023-01830-7.

40. Stanimirovic J, Radovanovic J, Banjac K, Obradovic M, Essack M, Zafirovic S, Gluvic Z, Gojobori T, Isenovic ER. Role of C-Reactive Protein in Diabetic Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2022 May 17;2022:3706508. doi: 10.1155/2022/3706508.

41. Chen K., Yan J., Wu L., Gu X. Relationship Between C-Reactive Protein and Respiratory Diseases in Patients with Type 2 Diabetic Retinopathy. *Med Sci Monit.* 2022 May 17;28:e935807. doi: 10.12659/MSM.935807.

42. Valente T., Arbex A.K. Glycemic Variability, Oxidative Stress, and Impact on Complications Related to Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 2021; 17(7):e071620183816. doi: 10.2174/1573399816666200716201550.

43. Бирюкова Е.В. Терапевтические возможности и перспективы самоконтроля гликемии — неотъемлемого компонента управления сахарным диабетом. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (2): 82–88. DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00392

44. Singh A., Kukreti R., Saso L., Kukreti S. Mechanistic Insight into Oxidative Stress-Triggered Signaling Pathways and Type 2 Diabetes. *Molecules.* 2022 Jan 30; 27(3):950. doi: 10.3390/molecules27030950.

45. Uruno A. , Yagishita Y., Yamamoto M. The Keap1-Nrf2 system and diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys,* 566 (2015), 76-84, doi:10.1016/j.abb.2014.12.012

46. Andrés C.M.C., Pérez de la Lastra J.M., Andrés Juan C., Plou F.J., Pérez-Lebeña E. Superoxide Anion Chemistry-Its Role at the Core of the Innate Immunity. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 17; 24(3):1841. doi: 10.3390/ijms24031841.

47. Ehteram H, Raji S, Rahmati M, Teymoori H, Safarpour S, Poursharifi N, Hashem Zadeh M, Pakzad R, Habibi H, Mobarra N. Association between Pro-oxidant-Antioxidant balance and high-sensitivity C-reactive protein in type 2 diabetes mellitus: A Study on Postmenopausal Women. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2023 Mar;6(2):e400. doi: 10.1002/edm2.400.
48. Islam M.N., Rauf A., Fahad F.I., Emran T.B., Mitra S., Olatunde A., Shariati M.A., Rebezov M., Rengasamy K.R.R., Mubarak M.S. Superoxide dismutase: an updated review on its health benefits and industrial applications. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022; 62(26):7282-7300. doi: 10.1080/10408398.2021.1913400.
49. Poblete-Aro C., Russell-Guzmán J., Parra P., Soto-Muñoz M., Villegas-González B., Cofré-Bolados C., Herrera-Valenzuela T. Exercise and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Rev Med Chil.* 2018 Mar;146(3):362-372. doi: 10.4067/s0034-98872018000300362.
50. Dawi J, Misakyan Y, Affa S, Kades S, Narasimhan A, Hajjar F, Besser M, Tumanyan K, Venketaraman V. *Biomedicines*. Oxidative Stress, Glutathione Insufficiency, and Inflammatory Pathways in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications for Therapeutic Interventions. 2024 Dec 26;13(1):18. doi: 10.3390/biomedicines13010018.
51. Andreadi A, Bellia A, Di Daniele N, Meloni M, Lauro R, Della-Morte D, Lauro D. The molecular link between oxidative stress, insulin resistance, and type 2 diabetes: A target for new therapies against cardiovascular diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2022 Feb; 62:85-96. doi: 10.1016/j.coph.2021.11.010.
52. Xu Y., Tang G., Zhang C, Wang N., Feng Y. Gallic Acid and Diabetes Mellitus: Its Association with Oxidative Stress. *Molecules.* 2021 Nov 24;26(23):7115. doi: 10.3390/molecules26237115.
53. Manfredi Tesauro , Annalisa Noce. Vascular Function in Chronic Non-Communicable Diseases *Biomedicines.* 2022 Oct 9; 10(10):2520. doi: 10.3390/biomedicines10102520.

54. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Med*. 2022 Feb 22; 23(2):73. doi: 10.31083/j.rcm2302073.
55. Hernández-Ruiz RG, Olivares-Ochoa XC, Salinas-Varela Y, Guajardo-Espinoza D, Roldán-Flores LG, Rivera-Leon EA, López-Quintero A. Phenolic Compounds and Anthocyanins in Legumes and Their Impact on Inflammation, Oxidative Stress, and Metabolism: Comprehensive Review. *Molecules*. 2025 Jan 4;30(1):174. doi: 10.3390/molecules30010174.
56. Zhang F., Chai Y., Ren J., Xu X., Jing C., Zhang H., Jiang Y., Xie H. Association between processed red meat intake and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study from China. *Front Nutr*. 2024 Aug 29;11:1438953. doi: 10.3389/fnut.2024.1438953.
57. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388 (10053): 1659-1724. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8. Erratum in: *Lancet*. 2017;389(10064):e1.
58. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. Ключевые проблемы в структуре потребления пищевой продукции и прорывные технологии оптимизации питания для здоровья сбережения населения России // *Вопросы питания*. 2024. Т. 93, № 1. С. 6-21. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-6-21>
59. ФАО и ВОЗ. 2020. Устойчивое здоровое питание - Руководящие принципы. Рим. <https://doi.org/10.4060/ca6640ru>.
60. Pastors J.G., Warshaw H., Daly A., Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care*. 2002; 25(3):608-613. doi: 10.2337/diacare.25.3.608.
61. American Diabetes Association. 5. Lifestyle management: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl. 1): S46–S60. doi: 10.2337/dc19-S005.

62. Utami DB, Findyartini A. Plant-based Diet for HbA1c Reduction in Type 2 Diabetes Mellitus: an Evidence-based Case Report. *ActaMedIndones*. 2018 Jul;50(3):260-267.
63. Bardesi A, Alabadi-Bierman A, Paalani M, Beeson WL, Dos Santos H. The Association Between Healthy Lifestyle Behaviors and Polypharmacy in Older Adults: The Loma Linda Longevity Study. *Am J Lifestyle Med*. 2024 Nov 13:15598276241299383. doi: 10.1177/15598276241299383.
64. Knowler W.C., Fowler S.E., Hamman R.F. Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374: 1677–1686. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61457-4.
65. Briggs Early K., Stanley K. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: the role of medical nutrition therapy and registered dietitian nutritionists in the prevention and treatment of prediabetes and type 2 diabetes. *J. Acad. Nutr. Diet* 2018; 118(2): 343–353. doi: 10.1016/j.jand.2017.11.021.
66. Forouhi N.G., Misra A., Mohan V. Taylor R, Yancy W. Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes // *BMJ*. 2018 Jun 13;361:k2234.doi: 10.1136/bmj.k2234.
67. Wheeler M.L., Dunbar S.A., Jaacks L.M., Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, Yancy WS Jr. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care*. 2012; 35: 434–445.doi: 10.2337/dc11-2216.
68. Franz M.J., MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, Reppert A, Robinson M. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J. Acad. Nutr. Diet* 2017; 117: 1659-1679. doi: 10.1016/j.jand.2017.03.022.
69. U.S. Department of Health and Human Service; U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans, 9th edition [Internet], 2020.

<https://www.dietaryguidelines.gov/resources/2020-2025-dietary-guidelines-online-materials>

70. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, Reppert A, Robinson M. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117(10):1659-1679. doi: 10.1016/j.jand.2017.03.022.
71. Jung CH, Choi KM. Impact of High-Carbohydrate Diet on Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2017; 9 (4): 322. doi: 10.3390/nu9040322.
72. Tay J., Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, Yancy WS Jr, Brinkworth GD. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2015 Oct;102(4):780-90. doi: 10.3945/ajcn.115.112581.
73. Yamada S. Paradigm Shifts in Nutrition Therapy for Type 2 Diabetes. *Keio J Med*. 2017 Sep 26; 66 (3): 33-43. doi:10.2302/kjm.2016-0016-IR.
74. Qian F., Korat A.A., Malik V. Hu FB. Metabolic effects of monounsaturated fatty acid–enriched diets compared with carbohydrate or polyunsaturated fatty acid–enriched diets in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2016; 39(8): 1448–1457. doi: 10.2337/dc16-0513.
75. de Souza R.J., Mente A, Maroleanu A, Cozma AI, Ha V, Kishibe T, Uleryk E, Budylowski P, Schünemann H, Beyene J, Anand SS. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2015 Aug 11;351:h3978. doi: 10.1136/bmj.h3978.
76. Guasch-Ferre M., Babio N., Martinez-Gonzalez M.A. et al. Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr*. 2015; 102(6): 1563–1573. doi: 10.3945/ajcn.115.116046.

77. Huo R., Du T, Xu Y, Xu W, Chen X, Sun K, Yu X. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2015; 69(11): 1200–1208. doi: 10.1038/ejcn.2014.243.
78. Wu J.H.Y., Marklund M, Imamura F, Tintle N, Ardisson Korat AV, de Goede J. Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Fatty Acids and Outcomes Research Consortium (FORCE). Omega-6 fatty acid biomarkers and incident type 2 diabetes: pooled analysis of individual-level data for 39 740 adults from 20 prospective cohort studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5(12): 965-974. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30307-8.
79. U.S. Department of Health and Human Service; U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans, 9th edition [Internet], 2020. <https://www.dietaryguidelines.gov/resources/2020-2025-dietary-guidelines-online-materials>
80. Di Lorenzo M, Aurino L, Cataldi M, Cacciapuoti N, Di Lauro M, Lonardo MS, Gautiero C, Guida B. A Close Relationship Between Ultra-Processed Foods and Adiposity in Adults in Southern Italy. *Nutrients.* 2024 Nov 17;16(22):3923. doi: 10.3390/nu16223923.
81. Napiórkowska-Baran K., Treichel P., Czarnowska M., Drozd M., Koperska K., Węglarz A., Schmidt O., Darwish S., Szymczak B., Bartuzi Z. Immunomodulation through Nutrition Should Be a Key Trend in Type 2 Diabetes Treatment. *Int J Mol Sci.* 2024 Mar 28;25(7):3769. doi: 10.3390/ijms25073769.
82. Rhee J.J., Mattei J., Hughes M.D., Hu F.B., Willett W.C. Dietary diabetes risk reduction score, race and ethnicity, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* 2015;38(4):596–603.
83. Dicken SJ, Batterham RL. Ultra-processed Food and Obesity: What Is the Evidence? *Curr Nutr Rep.* 2024 Mar; 13(1):23-38. doi: 10.1007/s13668-024-00517-z.
84. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. Ключевые проблемы в структуре потребления пищевой продукции и прорывные технологии оптимизации питания для здоровья

сбережения населения России // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 1. С. 6-21.
DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-6-21>

85. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation* 2016; 133(2): 187-225. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585.

86. Johnston B.C., Kanters S, Bandayrel K, Wu P, Naji F, Siemieniuk RA. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA* 2014; 312(9): 923-933. doi:10.1001/jama.2014.10397 25182101.

87. da Cruz Nascimento S.S., Carvalho de Queiroz J.L., Fernandes de Medeiros A., de França Nunes A.C., Piuvezam G., Lima Maciel B.L., Souza Passos T., Morais A.H.A. Anti-inflammatory agents as modulators of the inflammation in adipose tissue: A systematic review. *PLoS One*. 2022 Sep 1;17(9):e0273942. doi: 10.1371/journal.pone.0273942.

88. Evert A.B., Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 2019; 42 (5): 731-754. doi: 10.2337/dci19-0014.

89. Dominguez L.J., Di Bella G., Veronese N., Barbagallo M. Impact of Mediterranean Diet on Chronic Non-Communicable Diseases and Longevity. *Nutrients*. 2021 Jun 12;13(6):2028. doi: 10.3390/nu13062028.

90. Estruch R., Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N. Engl. J. Med*. 2018; 378(25): e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389

91. Salas-Salvado J., Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann. Intern. Med*. 2014; 160(1):1-10. doi: 10.7326/M13-1725.

92. Salas-Salvadó J., Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J. PREDIMED Study Investigators: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition

intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011; 34(1): 14–19. doi:10.2337/dc10-1288.

93. Shai I., Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I. Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 2008; 359 (3): 229-241. doi: 10.1056/NEJMoa0708681.

94. Kamrani F, Kachouei AA, Sobhani SR, Khosravi M. Nourishing the mind: how the EAT-Lancet reference diet (ELD) and MIND diet impact stress, anxiety, and depression. *BMC Psychiatry*. 2024 Oct 19;24(1):709. doi: 10.1186/s12888-024-06165-5.

95. Schwingshackl L., Bogensberger B., Hoffmann G. Diet quality as assessed by the Healthy Eating Index, Alternate Healthy Eating Index, Dietary Approaches to Stop Hypertension score, and health outcomes: an updated systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J. Acad. Nutr. Diet*. 2018;118:74–100.e11. doi: 10.1016/j.jand.2017.08.024.

96. Hillesheim E., Liu W., Yin X., Smith T., Brennan L. Association of plant-based diet indexes with the metabolomic profile. *Sci Rep*. 2024 Aug 2; 14(1):17927. doi: 10.1038/s41598-024-68522-4.

97. Moreno G., Vicent L., Rosillo N., Delgado J., Cerro E.P.D., Bueno H. Do sex and gender aspects influence non-adherence to secondary prevention measures after myocardial infarction? *Am J Prev Cardiol*. 2024 Aug 3;19:100713. doi: 10.1016/j.ajpc.2024.100713.

98. Попова А.Ю., Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. О новых (2021) Нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 4. С. 6-19. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19>

99. Бобрышева Т.Н., Анисимов Г.С., Золоторева М.С., Бобрышев Д.В., Будкевич Р.О., Москалев А.А. Полифенолы как перспективные биологически активные

соединения // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 1. С. 92-107.
DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-1-92-107>

100. Grabež M, Škrbić R, Stojiljković MP, Vučić V, Rudić Grujić V, Jakovljević V, Djuric DM, Suručić R, Šavikin K, Bigović D, Vasiljević N. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyphenols on the outcomes of inflammatory factors and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Cardiovasc Med*. 2022 Feb 11; 23(2):57. doi: 10.31083/j.rcm2302057.

101. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 "Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации" (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 22 июля 2021 г.). ISBN 978-5-7508-1862-4.

Methodical Guidelines MP 2.3.1.0253-21 "Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation" (approved by the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare on July 22, 2021). ISBN 978-5-7508-1862-4.

102. Naz R., Saqib F., Awadallah S., Wahid M., Latif M.F., Iqbal I., Mubarak M.S. Food Polyphenols and Type II Diabetes Mellitus: Pharmacology and Mechanisms. *Molecules*. 2023 May 10; 28(10):3996. doi: 10.3390/molecules28103996.

103. Мустафин Р.Н., Галиева Э.А. Значение диеты в профилактике прогрессирования атеросклероза // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 6. С. 16-26.
DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-6-16-26>

104. Frolidi G., Ragazzi E. Selected Plant-Derived Polyphenols as Potential Therapeutic Agents for Peripheral Artery Disease: Molecular Mechanisms, Efficacy and Safety. *Molecules*. 2022 Oct 21; 27(20):7110. doi: 10.3390/molecules27207110.

105. Menezes R., Matafome P., Freitas M., García-Conesa M.T. Updated Information of the Effects of (Poly)phenols against Type-2 Diabetes Mellitus in Humans: Reinforcing the Recommendations for Future Research. *Nutrients*. 2022 Aug 30;14(17):3563. doi: 10.3390/nu14173563.

106. Anaeigoudari A. A Narrative Review of Protective Effects of Natural Compounds Against Lipopolysaccharide-Induced Injuries. *Food Sci Nutr.* 2025 Jan 31;13(2):e70026. doi: 10.1002/fsn3.70026.
107. Martiniakova M, Sarocka A, Penzes N, Biro R, Kovacova V, Mondockova V, Sevcikova A, Ciernikova S, Omelka R. Protective Role of Dietary Polyphenols in the Management and Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients.* 2025 Jan 13;17(2):275. doi: 10.3390/nu17020275.
108. Gharibi S., Matkowski A., Sarfaraz D., Mirhendi H., Fakhim H., Szumny A., Rahimmalek M. Identification of Polyphenolic Compounds Responsible for Antioxidant, Anti *Candida* Activities and Nutritional Properties in Different Pistachio (*Pistacia vera* L.) Hull Cultivars. *Molecules.* 2023 Jun 14;28(12):4772. doi: 10.3390/molecules28124772.
109. Rana A., Samtiya M., Dhewa T., Mishra V., Aluko R.E. Health benefits of polyphenols: A concise review. *J Food Biochem.* 2022 Oct;46(10):e14264. doi: 10.1111/jfbc.14264.
110. Farias-Pereira R., Zuk J.B., Khavaran H. Plant bioactive compounds from Mediterranean diet improve risk factors for metabolic syndrome. Farias-Pereira R, Zuk JB, Khavaran H. *Int J Food Sci Nutr.* 2023;74(4):403-423. doi: 10.1080/09637486.2023.2232949.
111. Pogačnik L., Ota A., Ulrih N.P. An Overview of Crucial Dietary Substances and Their Modes of Action for Prevention of Neurodegenerative Diseases. *Cells.* 2020 Feb 28; 9(3):576. doi: 10.3390/cells9030576.
112. Jayedi A, Shab-Bidar S. The Effects of L-Carnitine Supplementation on Weight Loss, Glycemic Control, and Cardiovascular Risk Factors in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther.* 2024
113. Reynolds AN, Akerman AP, Mann J. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *PLoS Med.* 2020 Mar 6;17(3):e1003053. doi: 10.1371/journal.pmed.1003053.

114. Yang Y., Zhao L.G., Wu Q.J., Ma X., Xiang Y.B. Association between dietary fiber and lower risk of all-cause mortality: A meta-analysis of cohort studies. *Am. J. Epidemiol.* 2015;181:83–91. doi: 10.1093/aje/kwu257.
115. Демидова Т.Ю., Короткова Т.Н., Кочина А.С. Пищевые волокна как элемент терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями: простое решение сложной проблемы. *Медицинский совет.* 2022;16(10):104–109. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-104-109>
116. Olmedo M., Santiago S., Romanos-Nanclares A., Aramendia-Beitia J.M., Sanchez-Bayona R., Bes-Rastrollo M., Martinez-Gonzalez M.A., Toledo E. Dietary carbohydrate quality index and incidence of obesity-related cancers in the "Seguimiento Universidad De Navarra" (SUN) prospective cohort. *Eur J Nutr.* 2024 Oct;63(7):2449-2458. doi: 10.1007/s00394-024-03438-3. Epub 2024 May 30.
117. Liu F, Sirisena S, Ng K. Efficacy of flavonoids on biomarkers of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2023;63(21):4916-4941. doi: 10.1080/10408398.2021.2009761.
118. Song W, Yuan Q, Wang Y, Mai M, Luo M, Guo H. Anthocyanin supplementation improves obesity-related inflammatory characteristics: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Res.* 2023 Aug;116:1-11. doi: 10.1016/j.nutres.2023.05.009. Epub 2023 May 24. Erratum in: *Nutr Res.* 2024 Mar;123:1-3
119. Fallah AA, Sarmast E, Jafari T. Effect of dietary anthocyanins on biomarkers of glycemic control and glucose metabolism: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Food Res Int.* 2020 Nov;137:109379. doi: 10.1016/j.foodres.2020.109379. Epub 2020 Jun 4.
120. Guan L, Miao P. The effects of taurine supplementation on obesity, blood pressure and lipid profile: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol.* 2020 Oct 15;885:173533. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173533.
121. Maleki V, Alizadeh M, Esmaeili F, Mahdavi R. The effects of taurine supplementation on glycemic control and serum lipid profile in patients with type 2

diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Amino Acids*. 2020 Jul;52(6-7):905-914. doi: 10.1007/s00726-020-02859-8.

122. Tzang CC, Chi LY, Lin LH, Lin TY, Chang KV, Wu WT, Özçakar L. Taurine reduces the risk for metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Diabetes*. 2024 May 16;14(1):29. doi: 10.1038/s41387-024-00289-z.

123. Hernández-Mendoza H, Martínez-Navarro I, Hernández-Ochoa E, Espinoza-Ruiz M, Lugo-Trampe A, Trujillo-Murillo KDC, López-García MA, Rios-Lugo MJ, Chang-Rueda C. Serum zinc levels are associated with obesity and low-density lipoprotein cholesterol in Mexican adults. *J Trace Elem Med Biol*. 2022 Sep;73:127002. doi: 10.1016/j.jtemb.2022.127002.

124. Fekete M, Lehoczki A, Csípő T, Fazekas-Pongor V, Szappanos Á, Major D, Mózes N, Dósa N, Varga JT. The Role of Trace Elements in COPD: Pathogenetic Mechanisms and Therapeutic Potential of Zinc, Iron, Magnesium, Selenium, Manganese, Copper, and Calcium. *Nutrients*. 2024 Nov 28;16(23):4118. doi: 10.3390/nu16234118.

125. Fan J, Liu S, Wei L, Zhao Q, Zhao G, Dong R, Chen B. Relationships between minerals' intake and blood homocysteine levels based on three machine learning methods: a large cross-sectional study. *Nutr Diabetes*. 2024 Jun 1;14(1):36. doi: 10.1038/s41387-024-00293-3

126. Xia J, Yu J, Xu H, Zhou Y, Li H, Yin S, Xu D, Wang Y, Xia H, Liao W, Wang S, Sun G. Comparative effects of vitamin and mineral supplements in the management of type 2 diabetes in primary care: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2023 Feb;188:106647. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106647.

127. Nosratabadi S, Ashtary-Larky D, Hosseini F, Namkhah Z, Mohammadi S, Salamat S, Nadery M, Yarmand S, Zamani M, Wong A, Asbaghi O. The effects of vitamin C supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A systematic

- review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2023 Aug;17(8):102824. doi: 10.1016/j.dsx.2023.102824. Epub 2023 Jul 7.
128. Angellotti E, D'Alessio D, Dawson-Hughes B, Chu Y, Nelson J, Hu P, Cohen RM, Pittas AG. Effect of vitamin D supplementation on cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Clin Nutr*. 2019 Oct;38(5):2449-2453. doi: 10.1016/j.clnu.2018.10.003. Epub 2018 Oct 9.
129. Cojic M, Kocic R, Klisic A, Kocic G. The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic and Oxidative Stress Markers in Patients With Type 2 Diabetes: A 6-Month Follow Up Randomized Controlled Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Aug 19;12:610893. doi: 10.3389/fendo.2021.610893.
130. Sepidarkish M, Farsi F, Akbari-Fakhrabadi M, Namazi N, Almasi-Hashiani A, Maleki Hagiagha A, Heshmati J. The effect of vitamin D supplementation on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2019 Jan;139:141-152. doi: 10.1016/j.phrs.2018.11.011. Epub 2018 Nov 15.
131. Talenezhad N, Mohammadi M, Ramezani-Jolfaie N, Mozaffari-Khosravi H, Salehi-Abargouei A. Effects of l-carnitine supplementation on weight loss and body composition: A systematic review and meta-analysis of 37 randomized controlled clinical trials with dose-response analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2020 Jun;37:9-23. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.03.008.
132. Askarpour M, Hadi A, Miraghajani M, Symonds ME, Sheikhi A, Ghaedi E. Beneficial effects of l-carnitine supplementation for weight management in overweight and obese adults: An updated systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2020 Jan;151:104554. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104554.
133. Choi M, Park S, Lee M. L-Carnitine's Effect on the Biomarkers of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2020 Sep 12;12(9):2795. doi: 10.3390/nu12092795.
134. Алексеев В.А., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Ворожко И.В. Показатели оксидативного стресса и дисфункции эндотелия при сахарном диабете

2-го типа: риски и фокус на диетотерапию. Вопросы диетологии. 2024; 14(1): 5–10. DOI: 10.20953/2224-5448-2024 1-5-10.

Alekseev V.A., Sharafetdinov Kh.Kh., Plotnikova O.A., Vorozhko I.V. Oxidative stress indices and endothelial dysfunction in type 2 diabetes: risks and focus on diet therapy. Vopr. dietol. (Nutrition). 2024; 14(1): 5–10. (In Russian). DOI: 10.20953/2224-5448-2024-1-5-10

135. Tao LC, Xu JN, Wang TT, Hua F, Li JJ. Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases: landscape and limitations. Cardiovasc Diabetol. 2022 May 6;21(1):68. DOI: 10.1186/s12933-022-01511-x

136. Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Белова К.М. Роль триглицеридно-глюкозного индекса в определении сердечно-сосудистого и метаболического прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Медицинский совет.2023;17(9):47–57. <https://doi.org/10.21518/ms2023-172>.

137. Ramdas Nayak VK, Satheesh P, Shenoy MT, Kalra S. Triglyceride Glucose (TyG) Index: A surrogate biomarker of insulin resistance. J Pak Med Assoc. 2022 May;72(5):986-988. DOI: 10.47391/JPMA.22-63

138. Wen J., Pan Q., Du L.L., Song J.J., Liu Y.P., Meng X.B., Zhang K., Gao J., Shao C.L., Wang W.Y., Zhou H., Tang Y.D. Association of triglyceride-glucose index with atherosclerotic cardiovascular disease and mortality among familial hypercholesterolemia patients. Diabetol. Metab. Syndr. 2023 Mar 9;15(1):39. doi: 10.1186/s13098-023-01009-w.

139. Aminuddin A, Lazim MRMLM, Hamid AA, Hui CK, Mohd Yunus MH, Kumar J, et al. The Association between Inflammation and Pulse Wave Velocity in Dyslipidemia: An Evidence-Based Review. Mediators Inflamm. 2020 Aug 18;2020:4732987. DOI: 10.1155/2020/4732987.

140. М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко, С.В. Фабрицкая, Ю.А. Рындина, А.М. Стрельцова. Роль висцерального ожирения в прогрессировании ригидности магистральных артерий у больных хронической сердечной недостаточностью.

Терапия, 2023; 9 (9):16-28. DOI: [https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.9 \(9\).70-78](https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.9 (9).70-78)

141. Tian R, Tian M, Wang L, Qian H, Zhang S, Pang H, et al. C-reactive protein for predicting cardiovascular and all-cause mortality in type 2 diabetic patients: A meta-analysis. *Cytokine*. 2019 May;117:59-64. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.02.005

142. Gunawardena HP, Silva R, Sivakanesan R, Ranasinghe P, Katulanda P. Poor Glycaemic Control Is Associated with Increased Lipid Peroxidation and Glutathione Peroxidase Activity in Type 2 Diabetes Patients. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Aug 5;2019:9471697. DOI: 10.1155/2019/9471697.

143. Shao Z, Wang H, Ji C, Gao L. Analysis of the Changes and Significance of Serum APN, MCP-1, hs-CRP, SOD Levels in Patients with Hypertension Combined with Diabetes Mellitus. *Altern Ther Health Med*. 2024 May;30(5):216-221.

144. S S, Hegde SV, Agarwal SV, Ns D, Pillai A, Shah SN, S R. Biomarkers of Oxidative Stress and Their Clinical Relevance in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review. *Cureus*. 2024 Aug 10;16(8):e66570. doi: 10.7759/cureus.66570. eCollection 2024 Aug.

145. Qiu S, Cai X, Liu J, Yang B, Zügel M, Steinacker JM, et al. Association between circulating cell adhesion molecules and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2019 Aug;287:147-154. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.908

146. Malik A, Morya RK, Saha S, Singh PK, Bhadada SK, Rana SV. Oxidative stress and inflammatory markers in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*. 2020 Jun;50(6):e13238. DOI: 10.1111/eci.13238

147. Gantenbein KV, Kanaka-Gantenbein C. Mediterranean Diet as an Antioxidant: The Impact on Metabolic Health and Overall Wellbeing. *Nutrients*. 2021 Jun 6;13(6):1951. DOI: 10.3390/nu13061951

148. Majdan M, Bobrowska-Korczak B. Active Compounds in Fruits and Inflammation in the Body. *Nutrients*. 2022 Jun 16;14(12):2496. DOI: 10.3390/nu14122496

149. Гаппарова К.М., Чехонина Ю.Г. Роль специализированных пищевых продуктов в диетотерапии ожирения. *Вопросы диетологии*. 2023; 13(3): 50–54.

- DOI: 10.20953/2224-5448-2023-3-50-54. Gapparova K.M., Chekhonina Yu.G. Role of specialized food products in dietary treatment for obesity. *Vopr. dietol. (Nutrition)*. 2023; 13(3): 50–54. (In Russian). DOI: 10.20953/2224-5448-2023-3-50-54
150. Пилипенко ВИ, Исаков ВА Методики анализа пищевых паттернов. *Вопросы диетологии*. 2023; 13(3): 25–31. DOI: 10.20953/2224-5448-2023-3-25-31. Pilipenko VI, Isakov VA. Methods for dietary pattern analysis. *Vopr. dietol. (Nutrition)*. 2023; 13(3): 25–31. (In Russian). DOI: 10.20953/2224-5448-2023-3-25-31.
151. Luo Y., Peng D. Residual Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: Focus on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol. *J. Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2023 Jan-Dec; 28:10742484231189597. doi: 10.1177/10742484231189597.
152. Tao L.C., Xu JN, Wang TT, Hua F, Li JJ. Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases: landscape and limitations. *Cardiovasc. Diabetol.* 2022 May 6;21(1):68. doi: 10.1186/s12933-022-01511-x.
153. Ding X., Wang X., Wu J., Zhang M., Cui M. Triglyceride-glucose index and the incidence of atherosclerotic cardiovascular diseases: a meta-analysis of cohort studies. *Cardiovasc. Diabetol.* 2021 Apr 3;20(1):76. doi: 10.1186/s12933-021-01268-9.
154. Cai W., Xu J., Wu X., Chen Z., Zeng L., Song X., Zeng Y., Yu F. Association between triglyceride-glucose index and all-cause mortality in critically ill patients with ischemic stroke: analysis of the MIMIC-IV database. *Cardiovasc. Diabetol.* 2023 Jun 13; 22(1):138. doi: 10.1186/s12933-023-01864-x.
155. Guo L, Lv H, Wang J, Zhang B, Zhu Y, Zhang X, Zhu H, Zhou X, Xia Y. Predictive value of high sensitivity C-reactive protein in three-vessel disease patients with and without type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2023 Apr 20;22(1):91. doi: 10.1186/s12933-023-01830-7.
156. Wilson SM, Oliver A, Larke JA, Naveja JJ, Alkan Z, Awika JM, Stephensen CB, Lemay DG. Fine-Scale Dietary Polyphenol Intake Is Associated with Systemic and Gastrointestinal Inflammation in Healthy Adults. *J Nutr.* 2024 Aug 18;S0022-3166(24)00461-9. doi: 10.1016/j.tjnut.2024.08.010.

157. Quetglas-Llabrés MM, Monserrat-Mesquida M, Bouzas C, García S, Mateos D, Ugarriza L, Gómez C, Sureda A, Tur JA. Long-Term Impact of Nutritional Intervention with Increased Polyphenol Intake and Physical Activity Promotion on Oxidative and Inflammatory Profiles in Patients with Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2024 Jul 3; 16(13):2121. doi: 10.3390/nu16132121.
158. Wunderle C., Stumpf F., Schuetz P. Inflammation and response to nutrition interventions. *JPEN J. Parenter Enteral Nutr*. 2024 Jan; 48(1):27-36. doi: 10.1002/jpen.2534.
159. Islam M.N., Rauf A., Fahad F.I., Emran T.B., Mitra S., Olatunde A., Shariati M.A., Rebezov M., Rengasamy K.R.R., Mubarak M.S. Superoxide dismutase: an updated review on its health benefits and industrial applications. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022; 62(26):7282-7300. doi: 10.1080/10408398.2021.1913400.
160. Xu Y., Tang G., Zhang C, Wang N., Feng Y. Gallic Acid and Diabetes Mellitus: Its Association with Oxidative Stress. *Molecules*. 2021 Nov 24;26(23):7115. doi: 10.3390/molecules26237115.
161. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Med*. 2022 Feb 22;23(2):73. doi: 10.31083/j.rcm2302073.
162. Buscemi S. What are the determinants of adherence to the mediterranean diet? *Int J. Food. Sci. Nutr*. 2021 Mar; 72(2):143-144. doi: 10.1080/09637486.2021.1889995.
163. Шарафетдинов Х.Х., Новокшанова А.Л., Кочеткова А.А., Плотникова О.А., Алексеева Р.И., Пилипенко В.В., Алексеев В.А., Сухарев К.Б., Оксененко О.В. Оценка клинической эффективности специализированного кисломолочного продукта для диетической коррекции нарушений углеводного и жирового обмена // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 6. С. 67–75. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-6-67-75>
164. El Frakchi N, El Kinany K, El Baldi M, Saoud Y, El Rhazi K. Association of dietary total antioxidant capacity with general and abdominal obesity in type 2 diabetes mellitus patients. *PLoS One*. 2024 Jun 26; 19(6):e0306038. doi: 10.1371/journal.pone.0306038.

165. Jia Y, Li Y. Analysis of MDA, SOD, TAOC, MNCV, SNCV, and TSS scores in patients with diabetes peripheral neuropathy. *Open Life Sci.* 2024 Oct 29;19(1):20220945. doi: 10.1515/biol-2022-0945.
166. Szlachta B, Birková A, Čižmárová B, Głogowska-Gruszka A, Zalejska-Fiolka P, Dydoń M, Zalejska-Fiolka J. Erythrocyte Oxidative Status in People with Obesity: Relation to Tissue Losses, Glucose Levels, and Weight Reduction. *Antioxidants (Basel).* 2024 Aug 7;13(8):960. doi: 10.3390/antiox13080960.
167. Bosch-Sierra N, Grau-Del Valle C, Hermenejildo J, Hermo-Argibay A, Salazar JD, Garrido M, Navajas-Porras B, Sáez G, Morillas C, Bañuls C. The Impact of Weight Loss on Inflammation, Oxidative Stress, and Mitochondrial Function in Subjects with Obesity. *Antioxidants (Basel).* 2024 Jul 19;13(7):870. doi: 10.3390/antiox13070870.
168. Недогода С.В., Цома В.В., Чумачек Е.В., Смирнова В.О., Палашкин Р.В. Сосудистое старение у пациентов пожилого возраста с метаболическим синдромом. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2020;(1):74-80. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-74-80>.
- Nedogoda S.V., Tsoma V.V., Chumachek E.V., Smirnova V.O., Palashkin R.V. Vascular ageing in elderly patients with metabolic syndrome. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020;(1):74-80. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-74-80>.
169. Сваровская А.В., Тепляков А.Т., Гусакова А.М., Гарганеева А.А. Роль маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в прогнозе развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом, перенесших коронарное стентирование. *Кардиология.* 2020; 60(8):98–105. doi.10.18087/cardio.2020.8.N966.
- Svarovskaya A.V., Teplyakov A.T., Gusakova A.M., Garganeeva A.A. Role of markers of inflammation and endothelial dysfunction in the prognosis of the development of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome after coronary stenting. *Kardiologiya.* 2020;60(8):98–105. doi.10.18087/cardio.2020.8.N966.

170. Залетова ТС, Дербенева СА. Оценка распространенности сопутствующих заболеваний у больных морбидным ожирением в зависимости от веса, индекса массы тела, пола и возраста. Вопросы диетологии. 2022;12(3):5-10. / Zaletova TS, Derbeneva SA. Evaluation of the prevalence of concomitant diseases in patients with morbid obesity depending on weight, body mass index, sex, and age. Vopr. dietol. (Nutrition). 2022;12(3):5-10. DOI: 10.20953/2224-5448-2022-3-5-10 (In Russian).
171. Т.Ю. Демидова, А.М. Мкртумян. Обзор современных возможностей управления сердечно-сосудистыми рисками у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Терапия. 2021;51(9):155-169. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.9.155-169>
- Demidova T.Yu., Mkrtumyan A.M. Review of current opportunities in cardiovascular risks management in patients with type 2 diabetes mellitus. Therapy. 2021;51(9):155-169. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.9.155-169>