

## БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ СИНТЕТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Маликова Гулчехра Юлдашевна

Ташкентский фармацевтический институт

e-mail – [gulchexramalikova.70@gmail.com](mailto:gulchexramalikova.70@gmail.com)

<https://doi.org/10.5281/zenodo.6373038>

### ИСТОРИЯ СТАТЬИ

Принято: 01 марта 2022 г.

Утверждено: 10 марта 2022 г.

Опубликовано: 14 марта 2022 г.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

диабет,  
гипогликемический,  
сахароснижающий,  
сульфаниламиды,  
бигуаниды, глюкоза,  
бутамид, карбон,  
оранил, диаборал,  
сульфанил- мочевины,  
мидааол, цикламид,  
хлорцикламид,  
хлорпропамид,  
глибенкламид, манинил,  
глиборнурид, глинизид,  
гликлазид, диамикрон,  
предиан, диабетон и  
глюренорм гликвидон.

### АННОТАЦИЯ

*Фармакотерапия при сахарном диабете предусматривает аспекты усиления секреции инсулина в зависимости от типа диабета, замещение инсулина при его дефиците и нормализация имеющихся метаболических нарушений. Хотя ни один пероральный препарат не может повторить многосторонний эффект инсулина на обмен веществ организма, попытки разработки новых препаратов, удобных для приема больными и обладающие наименьшим побочным действием могли бы помочь в лечении больных диабетом.*

*В данной статье предоставляется основные пероральные средства для лечения больных инсулиннезависимым диабетом которые являются синтетическими производными сульфонилмочевины и бигуанидов. Это обзорная статья послужит источником для создания новых препаратов для лечения сахарного диабета.*

Наблюдающийся в последние десятилетия рост заболеваемости сахарным диабетом, а также многообразие и тяжесть вызываемых им осложнений ставят вопросы борьбы с сахарным диабетом в число важнейших проблем здравоохранения. В поисках новых возможностей лечения сахарного диабета врачи обращаются к методам народной медицины. Анализ данных литературы показал, что в разных странах с давних времён предпринимались попытки

эмпирического использования лекарственных растений в качестве противодиабетических средств [1]. В Китае для лечения сахарного диабета использовали женьшень [2], спаржу, кизил, а также смеси нескольких растений. В Болгарии для лечения лёгких форм диабета применяют такие растения, как галега, кукурузные рыльца, фасоль, одуванчик и др. [3]. в Индии – препараты из лука, чеснока, папоротника, эвкалипта и других растений национальной флоры.



Сравнительных исследований о силе действия некоторых растений или их частей нет, а сведения о гипогликемизирующем эффекте почерпнуты из народной медицины. Преимущества применения сахароснижающих растений перед инсулином и синтетическими препаратами зависят от трёх факторов: отсутствие токсичности, кумуляции и противопоказаний [4]. Применяемые в народной медицине растения обладают различным химическим составом. Основное действующее начало биологического эффекта относится к различным классам органических соединений. По данным литературы химические соединения, обладающие сахароснижающим свойством могут быть алкалоидами, сапонинами, стеринами, гликозидами, фенолами и др. [5].

Многие лекарственные растения в последнее время признаны научной медициной в качестве средств, оказывающих положительное влияние на углеводный обмен [6,7]. Основной метод лечения больных сахарным диабетом – диета, инъекции инсулина, пероральное применение производных сульфонилмочевины и бигуанидов [8]. Применение лекарственных растений является дополнительным методом. Однако препараты лекарственных растений нашего региона почти не используются в комплексном лечении больных сахарным диабетом. Такое состояние обусловлено тем, что биологическая активность лекарственных растений сравнительно слабая. У большинства не установлено сахароснижающее действие свыше 50 растений отечественной флоры [9].

Благодаря достижениям биологической науки уточнены многие стороны патогенеза сахарного диабета и найдены некоторые пути нормализации обменных процессов при этом заболевании. Основой патогенеза сахарного диабета является нарушение секреции и механизма действия инсулина с развитием гипергликемии и других метаболических нарушений [10,11]. При лечении диабета в зависимости от его типа и патогенетического механизма применяют две основные группы лекарственных средств: инсулин и его разновидности в качестве заместительной терапии при инсулинозависимом (ИЗСД) диабете (1-тип) и пероральные антидиабетические средства при диабете с сохраненной возможностью бета клеток островков Лангерганса секретировать инсулин (инсулиннезависимый сахарный диабет - ИНСД - 11-тип) [12].

Роль инсулина в обмене веществ многогранна. В регуляции углеводного обмена он благоприятствует транспортировке глюкозы через клеточную мембрану и улучшает ее функции в периферических тканях - в мышечной и жировой; стимулирует превращение глюкозы в глюкоза-6-фосфат, синтез гликогена, белков и жиров; ингибирует глюконеогенез; тем самым снижает повышенное содержание сахара в крови и устраняет проявления диабета.

Синтетическим путем получен ряд препаратов, оказывающих сахароснижающее действие при сахарном диабете. Одной из важных особенностей этих препаратов является их



эффективность при пероральном применении.

Пероральные противодиабетические средства у больных ИНСД обладают рядом преимуществ перед инсулином: 1) прием лекарств внутрь удобнее постоянных инъекций инсулина; 2) пероральные препараты благодаря более мягкому и постепенному влиянию на уровень сахара крови, гораздо реже, чем инсулин, вызывают гипогликемические состояния; 3) прием пероральных препаратов реже по сравнению с инсулинотерапией, сопровождается аллергическими реакциями [12].

По химической структуре пероральные противодиабетические препараты делят на две группы: производные сульфанилмочевины и бигуаниды.[13].

Сульфониламидные сахароснижающие препараты относятся к производным сульфанилмочевины. Первые попытки лечения сахарного диабета пероральными препаратами относятся к 1926 г., когда Е.Фрэнки и оавт. синтезировали синталин-производные гуанидина. В 1942 г. М.Жабен опубликовал данные о гипогликемическом эффекте сульфаниламидов, применяемых для лечения брюшного тифа. Эти наблюдения послужили основанием для проведения серий исследований, в результате которых были разработаны и использованы в клинической практике препараты сульфанилмочевины [13,14].

В настоящее время для лечения сахарного диабета используются

следующие средства: бутамид (толбутамид, растинон, орабет), букарбон (оранил, диаборал, мидааол), цикламид, хлорцикламид, хлорпропамид [15]. С 1962 г. для лечения сахарного диабета стал применяться глибенкламид - (манинил) - первый препарат сульфанил- мочевины второго поколения. В 1970 г. был применен глиборнурид, в 1971 г. - глинизид. Несколько позже были предложены гликлазид (диамикрон, предиян, диабетон) и глюренорм (гликвидон). Основные отличия этих препаратов в том, что они в 50-100 раз более активны по своему сахаропонижающему действию по сравнению с препаратами первого поколения и поэтому применяются в дозах, составляющих тысячные доли грамма. В организме препараты сульфанилмочевины превращаются и экскретируются по-разному, что и определяет различную продолжительность их действия. Хлорпропамид наиболее устойчив к метаболической деградаци (продолжительность действия 36-60 ч) и, кроме того, реабсорбируется в почечных канальцах. Именно поэтому он и обладает наибольшей продолжительностью действия [13]. Все сульфониламидные сахароснижающие вещества содержат структуру  $-SO_2-NH-CO-NH-$  (для сравнения: мочевины  $-NH_2-CO-NH_2-$ , гуанидин  $-NH_2-NH-NH_2-$ ), которая и обуславливает большинство эффектов, например, сенсбилизацию  $\beta$ -клеток к обычным стимулам, и результате чего возрастает секреция инсулина. Именно по этой причине указанные вещества неэффективны у склонных к кетозу



больных с инсулинодефицитным диабетом.

Почти с самого начала изучения препаратов сульфанилмочевины предполагалось, что они не только стимулируют секреторную активность  $\beta$ -клеток, но и обладают периферическими эффектами. Так, было описано пониженное связывание инсулина моноцитами крови у больных диабетом. В других исследованиях показано, что связывание инсулина, моноцитами отражает его связывание с мембранами адипоцитов и гепатоцитов. При лечении этих больных хлорпропамидом связывание инсулина возрастало. В некоторых клетках-мишенях препараты сульфанилмочевины усиливали реакцию на инсулин и на пострецепторных этапах. Таким образом, эти вещества не только улучшают секрецию инсулина, но могут влиять и на чувствительность периферических клеток-мишеней к гормону. Тем не менее о влиянии препаратов сульфанилмочевины на секрецию инсулина существуют и другие мнения, наблюдали увеличение содержания инсулина после внутривенного введения толбутамида. Кратковременная терапия хлорпропамидом приводит к повышению уровня инсулина в крови, при этом уровень глюкозы в крови при глюкозотолерантном тесте снижается.

С другой стороны, прием сульфаниламидных препаратов не стимулирует секрецию инсулина. Кроме того, при длительной терапии сульфаниламидными препаратами уровень инсулина также не повышается,

даже несмотря на снижение уровня глюкозы. Однако отмечено, что пролонгированное введение сульфанилмочевинных препаратов вызывает в эксперименте пролиферацию бета клеток. Высказывается предположение, что толбутамид и хлорпропамид стимулируют секрецию инсулина ингибируя, возможно, синтез простагландинов. Имеются также данные, что сульфаниламидные препараты снижают секрецию глюкагона и СТГ, вызванную аргинином, и это действие проявляется не через инсулин. Однако терапевтическое действие их проявляется только в присутствии достаточного количества инсулина в организме. В тех случаях, когда имеется выраженный дефицит инсулина в организме, эти средства неэффективны. Механизм действия производных сульфанилмочевины связан, главным образом, со стимуляцией ими бета клеток поджелудочной железы, сопровождающейся мобилизацией и усилением выброса эндогенного инсулина [13]. Эффективность действия этих препаратов определяется наличием в поджелудочной железе функционально способных  $\beta$ -клеток. В последнее время появились данные о том, что препараты этой группы являются антагонистами калиевых каналов  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что сопровождается уменьшением выхода калия во внеклеточное пространство и стимуляцией освобождения инсулина [16].

В основе молекулярного механизма действия сульфаниламидных препаратов лежит высокая степень сродства и прочное



лиганд рецепторное взаимодействие этих препаратов с пептидными образованиями, расположенными на мембране  $\beta$ -клеток и дающими возможность стимулировать выделение инсулина. Как известно, ИНСД свойственна сниженная чувствительность периферических тканей к инсулину. В ее основе лежит уменьшение концентрации рецепторов инсулина на плазматических мембранах клеток, а также снижение сродства

рецепторов к гормонам. Утверждают, что увеличение выделения инсулина под влиянием сульфаниламидов обеспечивается за счет связывания их с высокооцепифичными рецепторами на мембране клеток [16,12,].

Такое взаимодействие рецепторов и сульфаниламидных препаратов, предотвращая выход  $K^+$  и блокируя тем самым  $K^+$  - АТФ-чувствительные каналы, запускает процесс выделения инсулина [14,16].

Пероральные сахаросыжающие препараты сульфанилмочевины  
По Н.Т.Старковой, Д.Машковскому.

Международное название	Коммерческое название (синонимы)	Суточная доза, г
<u>I препараты</u>	<u>Сульфанилмочевины I генерации</u>	
Карбутамид	Букарбан, оранил, надизан, ивенол	0,5-1,5
Толбутамид	Бутамид, растинон, ориназ, диабетол, орабемовепол	0,5-2,0
Хлорпропамид	Диабинез, хлороназ, хлорпропамид, талир	0,125-0,5
Хлорцикламид	Орадион	0,125-1,0
Цикламид	Алигал, диаборал	0,5-2,0
Толазамид	Норглицин, толиназ	0,125-1,0
Глимидин	Редул	0,5-2,0
Ацетогексамид [137]	Димерол	0,25-1,5
<u>II препараты</u>	<u>сульфанилмочевины II генерации</u>	0,0025-0,15
Глибенкламид	Манилил, даонил, адиаб, кламид, эуглукан	
Глиборнурид	Глутарил	0,125-0,075



Глизоксемид	Про-диабан	0,002-0,016
Глимизид	Глибенез	0,0050-0,030
Гликвидон	Глюренорм	0,015-0,120
Гликлазид	Диамикрон	0,40-016
Буформин	<u>III. Бигуаниды</u> Глибутид, адебит, буформин- ретард, силубин-ретард ,бутилбигуанид, глипорал	0,1-0,3
Метморфин	Глюкофаг, диформин, глигуанид, меллит	0,5-3,0 0,5-1,0
Фенформин	Дб-ретард, дипар-ретард Фенформин, диботин	0,05-0,05 0,05-0;015

Механизм потенцирующего влияния сульфаниламидов на действие инсулина полностью не выяснен и остается предметом обсуждения [12]. По всей вероятности, он не однозначен. Считают, что они способствуют инактивации инсулиназы протеолитического фермента разрушающего инсулин. Но по мнению других для этого требуются очень большие дозы препарата, в терапевтических же дозах сульфаниламиды не вызывают ее угнетения. Существует мнение, что эти препараты тормозят связывание инсулина с антителами и белками плазмы или освобождают его из этой связи [12]. Не исключено также и пострецепторное

- Стимулирование выхода инсулина из запаса.
- Снижение порогового уровня глюкозы, вызывающего секрецию

По сути дела, все эти вошедшие в литературу предположения относительно механизма действия

сульфаниламидов путем усиления транспорта глюкозы внутрь клеток. В работе Абидова А.А. и соавт. [2] глюренорм стимулировал транспорт глюкозы через плазматические мембраны в присутствии инсулина. Установленное увеличение потребления глюкозы мышечной тканью при сочетании действия препаратов, авторы рассматривают как потенцирование эффектов инсулина в результате вызванном глюренормом повышения чувствительности тканей к инсулину. Наиболее важный эффект сульфанилмочевины на секрецию инсулина  $\beta$ -клетками объясняется тремя различными механизмами.

- инсулина.
- Усиление секреции инсулина, вызываемой глюкозой.

препаратов сульфанилмочевины является физиологической функцией самой глюкозы, изменение уровня



которой синхронно отражается на количестве инсулина, секретируемого в циркуляцию. В самом деле, в норме не инсулин контролирует, а содержание глюкозы в крови обуславливает функцию бета-клеток. Т.е. в указанном примере наблюдается классическое рецепторное отношение функций, регулирующих постоянство внутренней среды. Поэтому в данном обсуждении мы склонны примкнуть к тем, кто предпочитает первичным в механизме действия сульфаниламидных препаратов лигандо-рецепторное взаимоотношение, лимитирующее транспорт глюкозы в инсулинчувствительных клетках - мишенях.

Следовательно, противодиабетическое действие препаратов сульфаниламочевин основано как на повышении выделения инсулина из  $\beta$ -клеток, так и на повышении чувствительности тканей к инсулину. Показано, что при этом на фоне компенсации диабета отмечается повышение чувствительности жировой ткани к инсулину. Усиливая поглощение глюкозы печенью и мышечной тканью, производные сульфаниламочевин способствуют увеличению синтеза и накопления гликогена. Одновременно снижается свойственный диабету усиленный глюконеогенез [13, 14]. В результате действия сульфаниламидов снижается содержание триглицеридов, свободных жирных кислот (СЖК), холестерина, кетоновых тел в крови [12, 17, 18].

➤ Повышают секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы.

Длительный непрерывный прием пероральных средств снижает чувствительность к ним  $\beta$ -клеток, а постоянно высокие концентрации сульфаниламочевин развивают к ним резистентность.

Побочные явления, вызываемые препаратами сульфаниламочевин, чаще всего неспецифичны - диспепсия или кожная аллергия. Описано токсическое действие их на костный мозг с развитием лейкопении, тромбоцитопении и даже агранулоцитоза [15,20], возможно развитие гипогликемических состояний.

Там же образно, сахаропонижающий эффект препаратов сульфаниламочевин складывается из их влияния на островки поджелудочной железы, выражающееся в стимуляции секреции инсулина, восстановлении чувствительности глюкорцептора к гликемии, что приводит к нормализации выделения инсулина. Эти препараты могут ингибировать секрецию глюкагона, повышать чувствительность тканей к инсулину с одновременным усилением его сахароснижающего эффекта; увеличивать количество рецепторов и их сродство к инсулину.

Следовательно, механизм действия сульфаниламочевинных препаратов состоит из нижеследующих их эффектов:

➤ Повышают чувствительность  $\beta$ -клеток к выделению инсулина при воздействии



глюкозы.

- Усиливают действие инсулина на поглощение глюкозы в мышцах и печени.
- Тормозят глюконеогенез в печени.
- Тормозят липолиз в жировой ткани.

Вторую большую группу пероральных сахароснижающих препаратов представляют бигуаниды. Выше отмечалось, что первый пероральный сахароснижающий препарат синталин также был производным гуанидинового ряда, но из-за чрезвычайно высокой токсичности не нашел клинического применения. В 1953-1957 предложены для клинического применения фенформин, буформин и метформин. Механизм действия бигуанидов полностью неясен. Имеется мнение, что бигуаниды, как и производные сульфанилмочевины, оказывают сахароснижающее действие только при наличии в организме эндогенного или экзогенного инсулина. Группа авторов наоборот, считает, что они действуют в основном экстрагепатически, т.е. в отличие от сульфаниламидов не стимулируют секрецию инсулина  $\beta$ -клетками панкреатических островков [5]. Бигуаниды потенцируют действие инсулина, увеличивают проницаемость клеточных мембран для глюкозы и повышают потребление ее периферическими тканями, снижают всасывание поступающей с пищей глюкозы в кишечнике, стимулируя липолиз, уменьшают потребность в избыточной продукции инсулина поджелудочной железой; повышают связывание инсулина с рецепторами,

хотя количество рецепторов при этом возрастает значительно меньше, чем таковое при применении сульфаниламидов [20]. По данным других авторов, увеличение количества инсулиновых рецепторов в периферических тканях, не изменяет существенно уровень инсулинемии [12]. Клинические исследования также свидетельствуют, что бигуаниды уменьшают аппетит, чувство голода, снижают скорость всасывания углеводов из кишечника и влияют на пострецепторные механизмы действия инсулина, приводя к улучшению обмена углеводов в организме. Последнее действие названные препараты оказывают путем активации промежуточного обмена глюкозы - гликолиза с образованием лактата и пирувата, что ведет к накоплению в тканях и крови избытка пировиноградной и, особенно, молочной кислоты [16,21]. По некоторым данным, при этом ингибируется вновь образование глюкозы в печени из ее предшественников, особенно из аминокислот аланина и глутамата. В противоположность препаратам сульфанилмочевины и инсулину производные бигуанидов, помимо их сахароснижающего действия, обладают отчетливым гипоглипидемическим эффектом, что проявляется в снижении эстерификации жирных кислот, холестерина, триглицеридов и бета-липопротеидов в сочетании с прямым липолитическим действием. Все эти свойства способствуют уменьшению массы тела у больных с ожирением, восстановлению чувствительности периферических тканей к инсулину

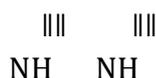
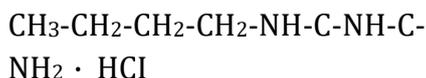


и, что очень важно, не вызывают гипогликемических состояний [20]. Лечение диабета препаратами бигуанидов за последние 10 лет резко уменьшилось из-за боязни развития лактат-ацидоза, хотя имеются данные, что бутил- и метилбигуаниды в терапевтических дозах не способны вызывать лактат-ацидоз. К благоприятным действиям бигуанидов следует отнести их анаболический эффект на обмен белков путем усиления транспорта аминокислот внутрь клетки; активация фибринолиза. Сахароснижающее действие их наблюдается только у страдающих диабетом, а у здоровых они уменьшают гликемию только при длительном

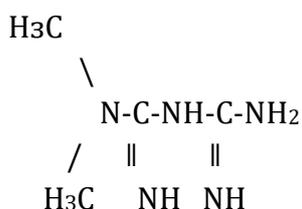
голодании. Побочным эффектом бигуанидов является накопление в крови и тканях избыточного количества молочной кислоты, вызванной стимуляцией ими анаэробного гликолиза при дефиците инсулина [11], что ограничивает их применение.

Таким образом, бигуаниды оказывают периферическое действие. В связи со способностью бигуанидов вызывать состояние лактат-ацидоза эти препараты противопоказаны при сахарном диабете, протекающем с сопутствующей гипоксией, а также при заболеваниях печени, почек и состояниях, сопровождающихся повышением температуры.

Химическая структура сахароснижающих препаратов бигуанидов.



глибутид (бутилбигуанид гидрохлорид.)



метоформин (N',N' - диметилбигуанид)

В общих чертах механизм действия бигуанидов сводится к следующему:

- Повышают поглощение глюкозы мышцами.
- Повышают анаэробный гликолиз и продукцию лактата и пирувата и коэффициента лактат/пируват в крови.
- Тормозят глюконеогенез.
- Изменяют всасывание в тонком кишечнике глюкозы, аминокислот, желчных кислот, соли, воды, витамина B12, фолиевой кислоты, белка.
- Снижают липогенез и повышают уровень триглицеридов в крови.
- Повышают липолиз и содержание свободных жирных кислот и глицерина в крови.



➤ Активируют фибринолиз.

Таким образом, применением антидиабетических пероральных препаратов удается у части больных нормализовать уровень сахара в крови. Терапевтическое действие их проявляется только в присутствии достаточного количества инсулина. В случаях дефицита инсулина эти средства неэффективны. Поэтому создание лекарственных препаратов, нормализующих метаболические процессы при сахарном диабете на сегодняшний день остается важной задачей.

Терапия сахарного диабета предусматривает аспекты усиления секреции инсулина при определенных клинических формах диабета, замещение инсулина при его дефиците и нормализацию имеющихся метаболических нарушений. Хотя ни один пероральный препарат не может повторить многосторонний эффект инсулина на обмен веществ в организме, попытки разработки новых препаратов, удобных для приема больными, дающих меньше осложнений могли бы помочь в лечении больных сахарным диабетом [11, 20].

## **Литературы:**

1. Абидов А.А., Жураева А.А., Маликова Г.Ю., Файзуллаева Н.С К механизму гипогликемического эффекта полисахаридов шелковицы при сахарном диабете.//фармацевтика журналы 2009,-№3, -С.54-56.
2. Аметов А.С. Современные методы терапии сахарного диабета 2-го типа / А.С. Аметов // Русский медицинский журнал. -2008. - Т.16, № 4. - С. 173-177.
3. Алмагамбетова Н.А., Беловалова И.М., Перепигина А.А. /Резистентность к пероральной сахароснижающей терапии у больных с инсулиннезависимым диабетом. //Пробл. эндокринолог. -2019., - Т. 37,№3.-с.38-39.
4. Амаева Л.А., Ладыгина Е.А. Изучение сахароснижающей активности цветков липы и содержание в них флавоноидов в зависимости от срока заготовки сырья.//V Всероссийский съезд фармацевтов/Тезисы докл.-Ярославль, 2013. -С.408-409
5. Аметов А.С., Грановская-Цветкова А.М.Пероральная терапия инсулиннезависимого сахарного диабета. Терапев.архив-1994.-Т.66, №10-С 17-19
6. Аметов А.С.Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения//Фарматека-2003.-№8.-С.14-18
7. Аринина Е.Е. Лекарственное обеспечение больных сахарным диабетом // Лекарственное обеспечение в России. - 2011.-№3.-С. 36-52.
8. Баранов В.Г., Соколова И.М., Гаспарян Э.Г. Экспериментальный сахарный диабет. К 115-летию со дня рождения великого ученого Василий Гаврилович Баранов Наука, 2014.-70-87 с.



9.Белявский А.Д. Сахарный диабет: современные аспекты в патогенезе и в подходах к интенсивной терапии А.Д. Белявский, А.А. Лагутина, Н. П. Милютина // Вестник интенсивной терапии. - 2003. -№1.-С. 3-9.

10. Беляева Ю. Б., Ф. К. Рахматулло Сахарный диабет в практике диабета учебный пособие Пенза 2011 с 23-45

11.Бродус А.Е. и др. Эндокринология и метаболизм. Пер.с англ. М, медицина, 2005.Т.2.-с.4.16

12. Васюкова Е.А.,Зефирова Т.С. Современные вопросы диабетологии. //Клин. мед. - 2013.- N8. - С. 4.3.

13. Вульфсон П.Л.,Алексахина Н.В. Структура и функции гликогенфосфоорилазы-ВКН.//Структура и функции ферментов;вып.1.М., изд-во-Моск. ун-та-200.-С.60.

14. Маликова Г.Ю., А.Н. Мақсудова "Influence of the hypoglycemic harvest to the activity of tissue enzymes in experimental diabetes"человеку-лекарство конференция харков2017г №62-С18

15. Гандемко Г.Ф.,Лакиза В.В. Сульфониламидорезистентность больных сахарным диабетом 1I-типа.//Врачебное дело.-1993.-N4. -С.50.

16. Ефимов А. С., Скробонская Н. А// Клиническая диабетология — 1-е изд. — Киев: Здоровья, 1998. — С. 219—221. — 320 с. — 3000 экз. — [ISBN 5-311-00917-9](#).

17. КАДЖАРЯН В.Г., КАПШИТАРЬ Н.И .НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА [ЗАПОРОЖСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ](#) Номер: [1 \(82\)](#) Год: 2014 Страницы: 74-79 Поступила в редакцию: 23.10.2013

Запорожский государственный медицинский университет УДК: 616.379-008.64-08

18. Мазовецкий, А. Г.; Великов, В. К Осложнения инсулинотерапии -. Сахарный диабет серия: Библиотека практического врача...[Url:http://zrenielib.ru/docs/index-4681.html?page=7](http://zrenielib.ru/docs/index-4681.html?page=7)

биологических наук : 03.00.04, 03.00.13 Курган 2003

19. КИСЕЛЕВА В.А.<sup>1</sup>,РЯБКОВ А.Н.<sup>1</sup>,БАБЕШИНА Л.Г.<sup>1</sup> ФАРМАКОЛОГИЯ ПРИРОДНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО И ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ<sup>1</sup> Государственный гуманитарно-технологический университет, 142611, Московская обл., г. Орехово-Зуево, ул. Зеленая . д. 22

20.ГАВРОВСКАЯ ЛЮДМИЛА КОНСТАНТИНОВНА, ТИХОНОВ ВЛАДИМИР ПЕТРОВИЧ,САПРОНОВ НИКОЛАЙ СЕРГЕЕВИЧ, КРЫЛОВА ИРИНА БОРИСОВНА СРЕДСТВО, ОБЛАДАЮЩЕЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ регистрации: 23.10.2008Дата публикации: 10.04.2010