

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Якушева Е.Н., Титов Д.С., 2017
УДК 615.252.349.015.4
DOI:10.23888/НМЖ201716-13

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ВИЛДАГЛИПТИНА И ГЛИКВИДОНА

Е.Н. ЯКУШЕВА, Д.С. ТИТОВ

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
ул. Высоковольтная, 9, 390026, г. Рязань, Российская Федерация

Сахарный диабет (СД) 2-го типа является настоящей эпидемией современного общества, и заболеваемость им продолжает расти. На СД 2-го типа приходится 90% всех случаев диабета в мире. СД 2-го типа является прогрессирующим заболеванием в связи с постепенным снижением массы β -клеток поджелудочной железы, что приводит к ухудшению контроля со временем. Кроме этого, обнаруживаемая у значительного числа больных диабетом диабетическая нефропатия также существенно затрудняет возможности фармакотерапии самого СД. Учитывая сложность патофизиологии СД 2-го типа, терапия которого часто носит комбинированный характер, одной из рациональных комбинаций является сочетание ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) – вилдаглиптина и производных сульфонилмочевины – гликвидона, при этом данная комбинация обладает потенциалом для терапии СД 2-го типа, сопровождающегося хронической болезнью почек (ХБП). Однако, в изученной литературе отсутствуют данные об ее фармакологической эффективности и безопасности. Характерным побочным эффектом для производных сульфонилмочевины является риск развития гипогликемии. Гликвидон рекомендован как препарат выбора у пациентов с СД 2-го типа с повышенным риском гипогликемии, однако в отличие от вилдаглиптина полностью не лишен указанного нежелательного эффекта.

В данной работе *in vivo* на интактных кроликах и кроликах с экспериментальным аллоксан-индуцированным СД 2-го типа было изучено гипогликемическое действие указанной комбинации, а также ее безопасность с точки зрения развития гипогликемии. Уровень инсулина и глюкозы измеряли в сыворотке венозной крови в динамике натощак и после пероральной глюкозной нагрузки. Для измерения концентрации инсулина использовали радиоиммунный метод, глюкозы – глюкозоксидазный. Установлено, что при совместном использовании вилдаглиптина и гликвидона наблюдается синергизм по гипогликемическому действию, однако, риск развития гипогликемии сопоставим с таковым при монотерапии гликвидоном.

Ключевые слова: вилдаглиптин, гликвидон, сахарный диабет 2-го типа.

EFFICACY AND SAFETY THE COMBINATION OF VILDAGLIPTIN AND GLIQUIDON

E.N. YAKUSHEVA, D.S. TITOV

Ryazan State Medical University, Vysokovoltnaya str., 9, 390026, Ryazan, Russian Federation

Diabetes mellitus (DM) type 2 is a real epidemic of modern society and its incidence continues to rise. In diabetes type 2 accounts for 90% of all cases of diabetes in the world. Diabetes type 2 is a progressive disease type, due to the gradual decrease in mass of pancreatic β -cells, which leads to deterioration with time control. Also found in a significant number of patients with diabetes and diabetic nephropathy significantly complicates the possibility of pharmacotherapy of diabetes. Considering complexity of DM type 2 pathophysiology, its pharmacotherapy is often combine and one of rational combinations is the combination of inhibitors dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) – vildagliptin and derivatives of sulphonylurea – gliquidone, at the same time, this combination has potential for the treatment of DM type 2 accompanied by chronic kidney disease (CKD). However, in the known literature there is no data on its pharmacological efficacy and safety. A typical side effect of sulphonylurea derivatives is the risk of hypoglycemia. Gliquidone is recommended as the drug of choice in patients with DM type 2 with an increased risk of hypoglycemia, but unlike of vildagliptin it is not completely devoid of this undesirable effect.

In this study, *in vivo* in the intact rabbits and in rabbits with experimental alloxan-induced diabetes of the 2nd type were studied hypoglycemic effect of this combination and its safety from the point of view of hypoglycemia. The level of insulin and glucose were measured in serum of venous blood in the dynamics on an empty stomach and after oral glucose load. Radioimmunoassay method was used for measuring the concentration of insulin, glucose oxidase method was used for measuring the concentration of glucose. It was found that the joint use of vildagliptin and gliquidone synergism observed for hypoglycemic effect, however, the risk of hypoglycemia is comparable to that at gliquidone monotherapy.

Keywords: vildagliptin, gliquidone, diabetes 2 type.

Согласно данным Международной Диабетической Федерации (IDF (International Diabetes Federation (IDF)) 387 миллионов человек в мире больны СД, при этом 90% приходится на СД 2-го типа. Процент населения с нарушенной толерантностью к глюкозе (преддиабетическое состояние) составляет еще 6,4% мирового населения. По прогнозам к 2035 г. количество людей с СД в мире возрастет на 55%, а к 2030 году 17,0% людей будут иметь СД или преддиабетическое состояние, что делает данное заболевание одной из самых важных и сложных проблем со здоровьем в будущем [1, 2, 3].

В исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) было установлено, что СД 2-го типа является

неуклонно прогрессирующим заболеванием в связи с постепенным снижением массы β -клеток поджелудочной железы, а многоцентровые проспективные клинические исследования (UKPDS, DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe), Kumamoto Study, Helsinki Policemen Study и др.) убедительно доказали значимость гипергликемии в развитии осложнений СД 2-го типа, одним из которых является диабетическая нефропатия, обнаруживаемая у 25% больных диабетом 2-го типа, и у значительной части из них происходит прогрессирование до конечной стадии почечного заболевания, что ограничивает возможности фармакотерапии данной патологии.

Комбинация ингибитора ДПП-4 – вилдаглиптина и производного сульфониломочевины II-го поколения – гликвидона является не только одной из рациональных для терапии СД 2-го типа, но и, по мнению авторов, обладает потенциалом для применения на фоне СД 2-го типа, сопровождающегося нарушением функции почек. С 2012 г. применение вилдаглиптина было одобрено у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (вплоть до терминальной хронической почечной недостаточности – 5 стадия хронической болезни почек (ХБП), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 15 мл/мин/1,73 м² или диализ).

Гликвидон на 95% элиминируется с желчью через кишечник, что также позволяет применять его у больных с ХБП при СКФ 29-15 мл/мин/1,73 м² (4 стадия ХБП, тяжелое снижение СКФ) [4, 5]. Однако на сегодняшний день отсутствуют данные о совместном применении указанной комбинации.

Материалы и методы

Исследование было выполнено на 80 половозрелых кроликах-самцах породы Шиншилла, средней массой 3500-4500 г. Животные имели необходимые ветеринарные свидетельства и содержались в стандартных условиях вивария ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Работу с лабораторными животными проводили в соответствии с правилами лабораторной практики (прил. к приказу Минздравсоцразвития РФ № 708н от 23.08.2010).

Согласно задачам эксперимента, кролики были разделены на 7 групп.

В 1, 2, 3 и 4-й группах (n=8) изучался уровень инсулинемии и гликемии до и после хронического (30 дней) перорального введения воды бидистиллированной, вилдаглиптина (5 мг/кг), гликвидона (10 мг/кг) и их комбинации в тех же дозах натощак и после пероральной глюкозной нагрузки (табл. 1, 2). В 5, 6 и 7-й группах, предварительно моделировался сахарный диабет 2-го типа (n=16), после чего вводили вилдаглиптин (5 мг/кг), гликвидон (10 мг/кг) и

комбинацию вилдаглиптина (2,5 мг/кг) и гликвидона (5 мг/кг) (n=8) (табл. 3).

СД 2-го типа моделировали однократной внутривенной инъекцией свежеприготовленного раствора аллоксана моногидрата в цитратном буфере (рН=4,0) в дозе 80 мг/кг. Животные, которые через месяц после инъекции демонстрировали уровень глюкозы натощак не более 13,89 ммоль/л на фоне сохраненной секреции базального инсулина; концентрацию постпрандиальной глюкозы отличную от базальной; сниженные инсулиногенный индекс и уровень постпрандиального инсулина после пероральной глюкозной нагрузки признавались больными СД 2-го типа. Указанное состояние остается стабильным на протяжении 4 месяцев [6]. Пробы крови отбирали в объеме 1-2 мл из краевой вены уха кролика до и после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) (натощак и через 30, 60, 90 и 120 минут после внутрижелудочного введения глюкозы в дозе 3 г/кг), центрифугировали 10 минут при 3000 об/мин, сыворотку хранили при -28°C до анализа. Рассчитывали AUC_{0-t} инсулина и глюкозы, гликемический (отношение содержания глюкозы в крови натощак к уровню инсулина в крови натощак) и инсулиногенный (отношение площади под кривой концентрации инсулина к площади под кривой концентрации глюкозы) индексы [7, 8]. Содержание глюкозы (ммоль/л) определяли глюкозоксидазным методом при помощи наборов «Human» (Германия), инсулин (мкЕД/мл) – радиоиммунным методом с использованием набора «Immunotech» (Чехия) в сыворотке венозной крови [9] – в центральной научно-исследовательской лаборатории РязГМУ. В качестве экспресс-метода определения уровня глюкозы в цельной крови использовали электрохимический глюкометр One Touch Ultra Easy.

Полученные экспериментальные данные были подвергнуты математико-статистической обработке с использованием офисного пакета Microsoft Office XP и программ Statistica 8.0. и IBM SPSS Sta-

tistics 20. Характер распределения данных оценивали по критерию Шапиро-Уилка.

Для изучения статистической значимости изменений уровней инсулина, глюкозы и связанных с ними индексов, в случае параметрического распределения, проверку нулевой гипотезы в сериях, состоящих более чем из двух зависимых групп, проводили дисперсионным анализом (ANOVA) повторных измерений. Для оценки показателей, распределение которых отличалось от нормального, использовали критерий Фридмана. В качестве методов множественных сравнений применяли параметрический и непараметрический варианты критерия Ньюмена-Кейлса, соответственно. Проверку нулевой гипотезы для параметрических данных в серии, состоящей из двух зависимых групп, выполняли парным критерием Стьюдента. Для оценки показателей, распределение которых отличалось от нормального, применяли критерий Уилкоксона. Для сравнения параметрических данных двух независимых групп использовали критерий Стьюдента, для непараметрических данных – критерий Манна-Уитни.

Для данных, имеющих параметрический характер распределения, рассчитывали значение среднего арифметического (Mean) и стандартное отклонение (SD). Для непараметрических данных рассчитывали медиану (Median), верхний и нижний квартили (Iq; uq).

Результаты и их обсуждение

При введении в течение 30 суток воды бидистиллированной (группа 1) отсутствовали статистически достоверные различия уровня инсулина и глюкозы натощак, AUC_{0-t} инсулина и глюкозы, гликемического и инсулиногенного индексов, таким образом, любые изменения, выявленные в ходе эксперимента, не связаны с самой манипуляцией, которой подвергались лабораторные животные при введении исследуемых веществ. При введении вилдаглиптина (группа 2) курсом 30 дней статистически достоверные изменения изучаемых

параметров также не были обнаружены, что свидетельствует об отсутствии риска развития гипогликемии. В результате 30-дневного введения гликвидона (группа 3) наблюдались статистически достоверные изменения уровня инсулина и глюкозы натощак, AUC_{0-t} инсулина и глюкозы, гликемического и инсулиногенного индексов, что указывает на риск развития гипогликемического состояния. В ходе введения комбинации вилдаглиптин + гликвидон (группа 4) также наблюдались статистически достоверные изменения всех изучаемых параметров (табл. 1), однако они были сопоставимы с изменениями, полученными в группе 3 (табл. 2). Полученные результаты дают основание предполагать, что вероятность развития гипогликемии при терапии комбинацией вилдаглиптина в дозе 5 мг/кг массы и гликвидона в дозе 10 мг/кг сопоставима с таковой при монотерапии гликвидоном в дозе 10 мг/кг.

Риск развития гипогликемии при совместном применении вилдаглиптина и гликвидона обусловлен производным сульфонилмочевины. Вилдаглиптин относится к новому классу оральных антидиабетических препаратов – глиптинов, используемых для фармакотерапии СД 2-го типа, и представляет собой селективный и обратимый ингибитор дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) – фермента, который инактивирует инкретиновые гормоны: глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозо-инсулинотропный полипептид (ГИП). Одним из важнейших физиологических эффектов последних является способность потенцировать глюкозостимулированную секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. При этом инсулинотропный эффект ГПП-1 и ГИП проявляется только при повышенной концентрации глюкозы в крови [3].

При введении вилдаглиптина на фоне СД 2-го типа в дозе 5 мг/кг (группа 5) наблюдалось увеличение уровня AUC_{0-t} инсулина на 147,90% ($p < 0,05$), инсулиногенного индекса на 300% ($p < 0,05$) и снижение AUC_{0-t} глюкозы на 31,23% ($p < 0,05$)

Таблица 1

Уровни инсулина и глюкозы в сыворотке венозной крови и связанные с ними индексы при введении воды бидистиллированной, вилдаглиптина (5 мг/кг), гликвидона (10 мг/кг) и комбинации вилдаглиптина (5 мг/кг) и гликвидона (10 мг/кг) на фоне нормы (Mean (SD)/Media (Iq; uq))

Изучаемые параметры	Исходные значения (n=8)	Значения после 30 дней введения (n=8)
вода бидистиллированная		
Глюкоза натощак ммоль/л	6,79±1,56	7,20±1,36
Инсулин натощак мкЕД/мл	5±2,00	5,08±1,48
AUC _{0-t} мкЕД/мл/мин инсулина	1465,37±552,43	1432,33±461,09
AUC _{0-t} ммоль/л/мин глюкозы	1091,16±150,34	1039,61±126,19
Гликемический индекс	1,69±1,02	1,55±0,62
Инсулиногенный индекс	1,41±0,67	1,42±0,58
вилдаглиптин		
Глюкоза натощак ммоль/л	8,20±1,65	7,11±1,29
Инсулин натощак мкЕД/мл	6,35±2,99	7,61±1,96
AUC _{0-t} мкЕД/мл/мин инсулина	1056,24±341,93	1287,93±251,98
AUC _{0-t} ммоль/л/мин глюкозы	1355,70±280,32	1214,74±256,05
Гликемический индекс	1,48±0,54	0,97±0,22
Инсулиногенный индекс	0,82±0,34	1,11±0,38
гликвидон		
Глюкоза натощак ммоль/л	5,83±1,06	4,79±1,43*; 17,84%
Инсулин натощак мкЕД/мл	5,43±1,31	6,08±1,14*; ↑11,97%
AUC _{0-t} мкЕД/мл/мин инсулина	1141,41±165,6	1453,16±220,42*; ↑27,31%
AUC _{0-t} ммоль/л/мин глюкозы	947,10±159,31	735,22±126,15*; ↓22,37%
Гликемический индекс	1,07 (1,02; 1,23)	0,78 (0,63; 0,9)*; ↓27,1%
Инсулиногенный индекс	1,23±0,25	2,02±0,45*; ↑64,23%
вилдаглиптин+гликвидон		
Глюкоза натощак ммоль/л	7,01±0,76	6,03±1,16*; ↓13,98%
Инсулин натощак мкЕД/мл	5,61±1,34	6,22±1,51*; ↑10,87%
AUC _{0-t} мкЕД/мл/мин инсулина	959,19±138,24	1344,24±334,37*; ↑40,14%
AUC _{0-t} ммоль/л/мин глюкозы	1205,18 (1168,88; 1247,1)	1039,20 (983,18; 1100,55)*; ↓13,77%
Гликемический индекс	1,31±0,31	0,99±0,19*; ↓24,43%
Инсулиногенный индекс	0,78±0,12	1,28±0,34*; ↑64,1%

Примечание: *- уровень значимости <0,05 (p<0,05) по сравнению с исходными значениями.
 ↓↑- изменения в % по сравнению с исходными данными.

Таблица 2

Изменения (разность) изучаемых параметров после 30 дней введения гликвидона (10 мг/кг) и комбинации вилдаглиптина (5 мг/кг) и гликвидона (10 мг/кг) на фоне нормы (Mean (SD)/Media (Iq; uq))

Значения после 30 дней – исходные значения	Гликвидон (группа 3)	Вилдаглиптин + гликвидон (группа 4)
Увеличение инсулина натощак, мкЕД/мл	0,54 (0,42; 0,82)	0,54 (0,39; 0,66)
Снижение глюкозы натощак, ммоль/л	1,03±0,70	0,98±0,93
Увеличение AUC _{0-t} мкЕД/мл/мин инсулина	311,76±171,21	385,05±209,05
Снижение AUC _{0-t} ммоль/л/мин глюкозы	151,20 (135,53; 258,75)	182,40 (130,13; 236,30)
Увеличение инсулиногенного индекса	0,79±0,37	0,5±0,23

Примечание: статистически достоверных изменений не обнаружено.

Таблица 3

Уровни инсулина и глюкозы в сыворотке венозной крови и связанные с ними индексы при введении вилдаглиптина (5 мг/кг), гликвидона (10 мг/кг) и комбинации вилдаглиптина (2,5 мг/кг) и гликвидона (5 мг/кг) на фоне сахарного диабета 2-го типа (Mean (SD)/Media (Iq; uq))

Изучаемые параметры	Исходные значения (n=8)	СД 2-го типа (n=8)	Значения после 30 дней введения (n=8)
вилдаглиптин			
Глюкоза натощак ммоль/л	5,37 (4,83; 6,57)	5,92 (5,67; 6,45)	5,29 (5,00; 6,00)
Инсулин натощак мкЕД/мл	5,05 (4,31; 6,47)	4,84 (4,30; 5,81)	4,95 (4,63; 6,08)
AUC _{0-t} мкЕД/мл/мин инсулина	1199,55±450,79	441,81±65,66*	1095,24±296,54**; ↑147,90%
AUC _{0-t} ммоль/л/мин глюкозы	985,73 (912,37; 1039,42)	1509,60 (1437,52; 1651,50)*	1038,82 (917,85; 1069,12)**; ↓31,23%
Гликемический индекс	1,10±0,23	1,21±0,24	1,08±0,15
Инсулиногенный индекс	1,26±0,56	0,28±0,05*	1,12±0,36**; ↑300,00%
гликвидон			
Глюкоза натощак ммоль/л	5,40 (5,29; 5,67)	6,44 (5,96; 7,00)*	4,80 (4,39; 5,55)**; ↓25,47%
Инсулин натощак мкЕД/мл	6,44 (5,88; 6,91)	5,70 (5,57; 6,23)	6,81 (6,31; 7,24)
AUC _{0-t} мкЕД/мл/мин инсулина	1190,28±278,19	588,28±78,08*	1258,48±224,73**; ↑113,93%
AUC _{0-t} ммоль/л/мин глюкозы	927,36±82,76	1738,23±177,90*	903,47±83,42**; ↓48,02%
Гликемический индекс	0,87±0,15	1,07±0,17*	0,74±0,14***; ↓30,84%
Инсулиногенный индекс	1,30±0,36	0,34±0,05*	1,40±0,30**; ↑311,76%
вилдаглиптин+гликвидон			
Глюкоза натощак ммоль/л	5,22 (4,71; 5,58)	5,68 (5,29; 6,65)*	5,01 (4,75; 5,29)**; ↓11,79%
Инсулин натощак мкЕД/мл	5,40 (4,86; 5,70)	4,71 (4,22; 5,58)	5,53 (5,04; 5,70)
AUC _{0-t} мкЕД/мл/мин инсулина	1118,90±299,01	368,76±40,01*	1099,14±239,26**; ↑198,06%
AUC _{0-t} ммоль/л/мин глюкозы	910,76±80,25	1680,56±159,01*	851,96±44,77**; ↓49,3%
Гликемический индекс	0,97±0,10	1,56±0,35*	0,94±0,09**; ↓39,74%
Инсулиногенный индекс	1,24±0,36	0,22±0,04*	1,29±0,26**; ↑486,36%

Примечание: *- уровень значимости <0,05 (p<0,05) по сравнению с исходными значениями.

** - уровень значимости <0,05 (p<0,05) по сравнению со значениями на фоне СД 2-го типа.

↓↑ - изменения в % по сравнению с данными на фоне СД 2-го типа.

по сравнению со значениями на фоне патологии до терапии и их восстановление до уровня исходных значений. При введении гликвидона на фоне СД 2-го типа в дозе 10 мг/кг (группа 6) наблюдалось увеличение уровня AUC_{0-t} инсулина на 113,93% ($p < 0,05$), инсулиногенного индекса на 311,76% ($p < 0,05$), снижение AUC_{0-t} глюкозы на 48,02% ($p < 0,05$) и базальной глюкозы на 25,47% ($p < 0,05$) по сравнению со значениями на фоне патологии до терапии и их восстановление до уровня исходных значений, а также снижение гликемического индекса на 30,84% ($p < 0,05$), который, однако, статистически достоверно отличался как от значений на фоне СД 2-го типа, так и от исходных значений. При введении комбинации вилдаглиптина в дозе 2,5 мг/кг и гликвидона

в дозе 5 мг/кг на фоне СД 2-го типа (группа 7) наблюдалось увеличение уровня AUC_{0-t} инсулина на 198,06% ($p < 0,05$), инсулиногенного индекса на 486,36% ($p < 0,05$) и снижение AUC_{0-t} глюкозы на 49,3% ($p < 0,05$), гликемического индекса на 39,74% ($p < 0,05$) и базальной глюкозы на 11,79% ($p < 0,05$) по сравнению со значениями на фоне патологии до терапии и их восстановление до уровня исходных значений (табл. 3).

Выводы

При использовании комбинации вилдаглиптина и гликвидона наблюдается нормализация углеводного обмена на фоне СД 2-го типа за счет синергизма по гипогликемическому действию, при этом риск развития гипогликемии сопоставим с таковым при монотерапии гликвидоном.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Абдуллоев Д.А., Набиев М.Х., Билолов М.К., Бегаков У.М. Предотвращение ампутации у больных с осложнёнными формами синдрома диабетической стопы // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2015. №4. С. 50-55.
2. Виноградов А.А., Андреева И.В., Авад Али Риядх. Влияние алкилселенонафтиридина на развитие диабетической кардиомиопатии при стрептозотоциновом сахарном диабете // Наука молодых. 2015. №4. С. 33-39.
3. Якушева Е.Н., Титов Д.С., Никифоров А.А. Влияние комбинации вилдаглиптина и гликвидона на функциональную активность и экспрессию гликопротеина-P на фоне нормы и при экспериментальном аллоксан-индуцированном сахарном диабете 2-го типа // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2016. Т. 24, №3. С. 53-66, doi:10.17816/PAVLOVJ2016353-66.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М., 2015. Вып. 7. 112 с.

5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР Медиа, 2013. 752 с.
6. Shukla R., Anand K., Prabhu K.M., Murthy P.S. Hypoglycaemic effect of the water extract of Ficus bengalensis in alloxan recovered, mildly diabetic and severely diabetic rabbits // International Journal of Diabetes in Developing Countries. 1994. Vol. 14. P. 78-81.
7. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. 944 с.
8. Burkey B.F., Li X., Bolognese L., Balkan B., Mone M., Russell M., Hughes T.E., Wang P.R. Acute and chronic effects of the incretin enhancer vildagliptin in insulin-resistant rats // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2005. Vol. 315, №2. P. 688-695.
9. Тиц Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов М.: Лабинформ, 1997. Т. 6. 948 с.

References

1. Abdulloev DA, Nabiev MH, Bilolov MK, Begakov UM. Predotvrashhenie amputacii u bol'nyh s oslozhnjonnymi formami

sindroma diabeticheskoj stopy [Complex treatment of the complicated forms of syndrome of diabetic foot] *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium) [Science of the young (Eruditio Juvenium)]*. 2015. №4. P. 50-55. (in Russian)

2. Vinogradov AA, Andreeva IV, Avad Ali Rijadh. Vlijanie alkilselenonaftiridina na razvitie diabeticheskoj kardiomiopatii pri streptozotocinovom saharnom diabete [The influence of alkylselenonaftiridin on the development of diabetic cardiomyopathy in streptozotocin diabetes] *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium) [Science of the young (Eruditio Juvenium)]*. 2015. №4. P. 33-39. (in Russian)

3. Yakusheva EN. Vlijanie kombinacii vildagliptina i glikvidona na funkcional'nuju aktivnost' i jekspressiju glikoproteina-R na fone normy i pri jeksperimental'nom alloksan-inducirovannom saharnom diabete 2-go tipa [Influence of vildagliptin and gliquidone combination on P-glycoprotein functional activity and expression on the background of norm and in experimental alloxan-induced diabetes mellitus type 2]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2016. Vol. 24, №3. P. 53-66. (in Russian), doi:10.17816/pavlovj2016353-66.

4. Dedov II, Mel'nichenko GA. *Algoritm specializirovannoj medicinskoj pomoshhi*

bol'nym saharnym diabetom [Algorithm for specialized medical care to patients with diabetes mellitus]. M., 2015. Vol. 7. 112 p. (in Russian)

5. Dedov II, Mel'nichenko GA. *Jendokrinologija. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie Endocrinology. National leadership. Quick Edition*. M.: GEOTAR Media, 2013. 752 p. (in Russian)

6. Shukla R, Anand K, Prabhu KM, Murthy PS. Hypoglycaemic effect of the water extract of *Ficus bengalensis* in alloxan recovered, mildly diabetic and severely diabetic rabbits. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 1994. Vol. 14. P. 78-81.

7. Mironov AN. *Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv [Guidelines for conducting pre-clinical trials of medicinal products]*. M.: Grifi K, 2012. P. 1. 944 p. (in Russian)

8. Burkey BF, Li X, Bolognese L, Balkan B, Mone M, Russell M, Hughes TE, Wang PR. Acute and chronic effects of the incretin enhancer vildagliptin in insulin-resistant rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2005. Vol. 315, №2. P. 688-695.

9. Tic N. *Jenciklopedija klinicheskikh laboratornyh testov [Encyclopedia of clinical laboratory tests]*. M.: Labinform, 1997. T. 6. 948 p. (in Russian)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Якушева Е.Н. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии с курсом фармации ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
Тел.: 8-903-834-46-88, 8 (4912) 46-08-60 (раб.).
E-mail: e.yakusheva@rzgmu.ru

Титов Д.С. – аспирант кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
Тел.: 8-903-837-77-74.
E-mail: i3762@yandex.ru (автор, ответственный за переписку).