

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr50340>

## Оксидативный стресс и повышение антиоксидантной защиты при сахарном диабете 2-го типа

Х.Х. Шарафетдинов<sup>1, 2, 3</sup>, О.А. Плотникова<sup>1</sup>, В.В. Пилипенко<sup>1</sup>, Д.Б. Никитюк<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Статья посвящена актуальным вопросам сахарного диабета (СД), в частности высокой распространенности заболевания, тенденции к росту числа больных, высокой частоте сосудистых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и высокой смертности больных. Приведены современные данные о роли оксидативного стресса в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений у больных СД 2-го типа (СД2), механизмах, лежащих в основе нарушения баланса между прооксидантами и системой антиоксидантной защиты, а также о роли сбалансированного питания, в том числе с помощью витаминов, в достижении/коррекции метаболических целей и повышении антиоксидантной защиты при СД2. Повышение потребности в витаминах-антиоксидантах при СД обусловлено нарушением метаболизма глюкозы у этой категории пациентов. Выраженной антиоксидантной и антитромботической активностью обладают пищевые продукты, в состав которых входят полифенольные соединения, благоприятно влияющие на метаболические показатели, способствующие снижению массы тела. Таким образом, одним из путей оптимизации лечебного питания больных СД2 является включение в стандартный гипокалорийный рацион специализированных пищевых продуктов, содержащих витамины-антиоксиданты и минорные биологически активные вещества с выраженными антиоксидантными свойствами.

**Ключевые слова:** антиоксиданты; лечебное питание; оксидативный стресс; сахарный диабет; специализированные пищевые продукты.

**Для цитирования:** Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Пилипенко В.В., Никитюк Д.Б. Оксидативный стресс и повышение антиоксидантной защиты при сахарном диабете 2-го типа // *Клиническое питание и метаболизм*. 2020;1(3):127–136. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr50340>

**Поступила:** 18.11.2020 **Принята:** 28.12.2020

## Oxidative Stress and Increasing Antioxidant Defense in Type 2 Diabetes

Kh.Kh. Sharafetdinov<sup>1, 2, 3</sup>, O.A. Plotnikova<sup>1</sup>, V.V. Pilipenko<sup>1</sup>, D.B. Nikitjuk<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

The article discusses topical issues reflecting the high prevalence of diabetes mellitus (DM), the continuing trend towards an increase in the number of patients, the high incidence of vascular complications that lead to early disability and high mortality. The review presents current data on the role of oxidative stress in the development and progression of vascular complications in patients with type 2 diabetes, as well as the mechanisms underlying the imbalance between prooxidants and the antioxidant defense system in this disease. The article presents the role of a balanced diet in achieving metabolic goals and increasing antioxidant protection in type 2 diabetes. The review provides data on the role of vitamins in the correction of metabolic disorders in type 2 diabetes. The increased need for antioxidant vitamins in diabetes is due

to impaired glucose metabolism in this category of patients. Food products, which contain polyphenolic compounds, have a pronounced antioxidant and antithrombotic activity, which favorably affect metabolic parameters that contribute to weight loss. Thus, one of the ways to optimize the therapeutic nutrition of patients with type 2 diabetes is the inclusion in the standard hypocaloric diet of specialized food products containing antioxidant vitamins and minor biologically active substances with pronounced antioxidant properties.

**Keywords:** antioxidants; medical nutrition; oxidative stress; diabetes mellitus; specialized food products.

**For citation:** Sharafetdinov KhKh, Plotnikova OA, Pilipenko VV, Nikitjuk DB. Oxidative Stress and Increasing Antioxidant Defense in Type 2 Diabetes. *Clinical nutrition and metabolism*. 2020;1(3):127–136. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr50340>

**Received:** 18.11.2020 **Accepted:** 28.12.2020

### Список сокращений

ЛПНП — липопротеины низкой плотности  
СД — сахарный диабет  
СД2 — сахарный диабет 2-го типа  
СОД — супероксиддисмутаза  
СПП — специализированные пищевые продукты  
ROS (reactive oxygen species) — активные формы кислорода

### Обоснование

Сахарный диабет (СД) характеризуется постоянным увеличением числа больных, хроническим течением, развитием системных сосудистых осложнений, что является основной причиной инвалидизации и смертности при этом заболевании.

Оценка распространенности СД и нарушения толерантности к глюкозе, представленная в 8-м издании Атласа диабета Международной диабетической федерации (IDF, 2017), показывает, что СД страдают более 425 млн человек (из них 1/3 составляют люди старше 65 лет), при этом прогнозируется увеличение численности больных СД до 629 млн человек [1].

В Российской Федерации, согласно данным федерального регистра СД, на окончание 2018 г. зарегистрировано 4584575 больных СД (3,1% населения), из них 92% (4238503 чел.) страдают СД 2-го типа (СД2) [1]. Однако результаты исследования NATION, в которое было включено 26620 человек, показали, что у 5,4% участников диагностирован СД, из них 54% с впервые диагностированным СД2, и распространенность заболевания повышалась по мере увеличения возраста пациентов [2]. Полагают, что в Российской Федерации менее 9 млн человек (около 6% населения) страдают СД [1]. Высокий процент

случаев недиагностированного СД свидетельствует о том, что значительная часть пациентов не получает лечения и имеет высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

СД2 составляет около 90% всех случаев диабета и, по результатам многочисленных исследований, является системным кардиометаболическим заболеванием, характеризующимся увеличением смертности от болезней сердца и инсульта у мужчин после 45 лет и женщин после 55 лет [3, 4]. В 31–42% случаев у больных СД2 выявляется безболевая форма ишемической болезни сердца, что в 3 раза превышает таковую у лиц с ишемической болезнью сердца без СД. У 1/4 пациентов с СД инфаркт миокарда протекает бессимптомно. Развитие СД повышает риск сердечно-сосудистой смертности в 2 раза у мужчин и в 4 раза у женщин, при этом наличие сердечно-сосудистого заболевания у больного СД существенно ухудшает прогноз. Отмечается высокая частота всех форм сердечно-сосудистых осложнений — инфаркта миокарда, инсульта, стенокардии, аритмии, хронической сердечной недостаточности, смерти. Так, риск развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с СД2 в 2,5 раза выше, чем в общей популяции [5]. Диабетическая ретинопатия выявляется в 7–20% случаев уже в дебюте СД2 и достигает 70–80% при длительности заболевания более 20 лет. СД является ведущей причиной терминальной почечной недостаточности — примерно 50% случаев в экономически развитых странах. Смертность от всех причин у пациентов с диабетической нефропатией почти в 20–40 раз выше, чем у пациентов без нефропатии. У больных СД ампутации нижних конечностей проводятся в 17–45 раз чаще, чем в общей популяции [6].

Для предотвращения системных сосудистых осложнений приоритетной задачей является не только назначение схем терапии, эффективно корригирую-

щих гипергликемию и минимизирующих риски гипогликемии, но и жесткий контроль за состоянием липидного обмена, артериальной гипертонией, лечение ожирения и коррекция инсулинорезистентности [3].

В настоящее время установлено, что оксидативный стресс является неотъемлемой частью метаболических нарушений при СД и играет ключевую роль в развитии макро- и микроангиопатий при СД2 [7, 8].

Одним из направлений научных исследований в области диетологии и нутрициологии является оптимизация методов диетической коррекции нарушений углеводного обмена у больных СД2 путем включения в состав специализированных пищевых продуктов (СПП) с модифицированным углеводным профилем витаминов-антиоксидантов А и Е, а также полифенольных соединений, снижающих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и обладающих антиоксидантным действием [9].

Накопленный опыт показывает, что оптимизация диетического лечения больных СД2 за счет введения в рацион СПП, не содержащих легкоусвояемых рафинированных углеводов, с включением в их состав медленно перевариваемых и медленно всасываемых углеводов и обогащением растворимыми пищевыми волокнами позволяет корригировать нарушения метаболизма у этой категории пациентов [10, 11].

### Оксидативный стресс и повышение антиоксидантной защиты при СД2

Проведен анализ библиографических и реферативных баз данных РИНЦ, Scopus и Web of Science для отслеживания статей, опубликованных в научных изданиях и индексируемых источниках. Систематические обзоры, метаанализы и рандомизированные контролируемые исследования были объектами анализа исследований, касающихся влияния пищевых веществ и биологически активных компонентов пищи на показатели антиоксидантного статуса у больных СД2.

Общепризнанно, что оксидативный (окислительный) стресс, приводящий к патологическим изменениям в тканях и органах человека, играет важную роль в формировании и прогрессировании макро- и микрососудистых осложнений при СД2 [3, 7, 8, 12, 13].

Изменение толерантности к глюкозе, нарушение 1-й фазы секреции инсулина, острая и хроническая гипергликемия, глюкозотоксичность, усиление аутоокисления глюкозы и ее участие в процессах гликирования белков вызывают целый ряд расстройств, обуславливающих развитие окислительного стресса и стимулирующих образование свободных радикалов с повреждающим действием на сосудистую стенку и последующим нарушением функции эндотелия [4, 7, 14].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что гипергликемия, свободные жирные кислоты и инсулинорезистентность вызывают развитие оксидативного стресса, активацию протеинкиназы С и рецепторов конечных продуктов гликирования, приводящих к вазоконстрикции, воспалению и тромбозам [8, 15–17]. Целый ряд ферментативных каскадов в митохондриях, включая активацию NADPH-оксидазы, разобщение NO-синтазы и стимуляцию ксантиноксидазы, запускается при повышении уровня глюкозы в крови [18].

Свободными радикалами называют частицы с одним или несколькими неспаренными электронами на внешней электронной оболочке, имеющими повышенную реакционную способность [4]: стремясь получить дополнительный или второй электрон от других молекул, свободные радикалы приводят к нарушению или повреждению структуры клеточных мембран.

Нарушение баланса между прооксидантами и системой антиоксидантной защиты в условиях дефицита инсулина или усиления инсулинорезистентности приводит к оксидативному стрессу, механизмами которого являются [3, 4, 7, 14]:

- повышенная продукция реактивных оксидантов в результате окисления углеводов и аутоокисления жирных кислот;
- ослабление функционирования системы антиоксидантной защиты, представленной такими ферментами, как глутатионпероксидаза, каталаза, супероксиддисмутаза и др., а также неферментативными антиоксидантами (глутатион, витамины К, Е, С и др.);
- нарушение окислительного фосфорилирования в митохондриях, изменения биосинтеза простагландинов и лейкотриенов под действием острой и хронической гипергликемии;
- образование конечных продуктов гликирования с активацией NADPH-оксидазы в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, что приводит к окислению митохондриальных белков, дисфункции митохондрий и стимуляции образования активных форм кислорода.

Нарушение баланса между прооксидантами и системой антиоксидантной защиты сопровождается усилением процессов перекисидации липидов и нарушением качественных характеристик липопротеинов, вовлеченных в развитие атеросклероза и принимающих участие в нарушениях эндотелиальной функции, способствуя развитию специфических изменений сосудов.

Как известно, свободнорадикальное окисление липидов является неотъемлемой частью жизненно

важных процессов, включающих перенос электрона флавиновыми элементами, обновление состава липидов биомембран, окислительное фосфорилирование в митохондриях, митогенез, проведение нервного импульса и др. [4]. Постоянно протекающие реакции пероксидации при соответствующей активности всех липидзависимых мембраносвязанных ферментов тесно связаны с обновлением липидного состава клеточных мембран. Под действием свободных радикалов происходит окислительная дегградация липидов, включающая в себя инициирование, удлинение, разветвление, обрыв цепей окисления [4].

Первостепенную роль в инициировании перекисных реакций играют активные формы кислорода (reactive oxygen species, ROS), такие как супероксид ( $^*O_2^-$ ), перекись водорода ( $H_2O_2$ ) гидропероксил ( $^*HRO_2^-$ ), гидроксил радикал ( $^*OH$ ), пероксил радикал ( $^*RO_2$ ) [3, 4, 19], приводящие к повреждению липидного бислоя мембран, взаимодействию высокореактивных продуктов с аминокеттогруппами фосфолипидов, нарушению транспортной функции мембран, активности мембраносвязанных ферментов. К химическим реакциям, приводящим к образованию свободных радикалов [4], относятся:

- $O_2 + 1e^- \rightarrow ^*O_2^-$ ;
- $O_2 + 2e^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$ ;
- $O_2 + 3e^- + 3H^+ \rightarrow ^*OH + H_2O_2$ ;
- $O_2 + 4e^- + 4H^+ \rightarrow 2H_2O_2$ .

В настоящее время получены доказательства, что гипергликемия играет непосредственную роль в развитии нитрозативного стресса в условиях, когда образование активных форм азота превышает способность биологической системы их нейтрализовать и элиминировать. Токсичные побочные продукты метаболизма оксида азота, такие как окись азота ( $^*NO$ ), окись нитроксила ( $NO^-$ ), нитроген диоксид ( $^*NO_2^-$ ), S-нитрозотиол (RSNO), пероксинитрит ( $ONOO^-$ ), могут приводить к гиперпродукции нитротирозина, нарушению структур различных белков, снижению их биологической функции и др. [4, 19].

Для определения состояния антиоксидантной системы используется широкий спектр методов оценки окислительно-восстановительного статуса, позволяющих выявить дисбаланс между нарушением продукции или распределения антиоксидантов в организме и образованием свободных радикалов. С этой целью используются методы оценки содержания в плазме крови, эритроцитах, печени и мозге продуктов перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты полиненасыщенных жирных кислот и малоновый диальдегид), глутатиона, ферментов, обладающих антиоксидантной активностью (супер-

оксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, каталаза, параоксоназа) и др. [4].

К веществам, образующимся на начальном этапе перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот, относятся диеновые конъюгаты, повышенное содержание которых выявлено у больных СД с микроангиопатиями по сравнению с пациентами без микроангиопатий. Увеличение диеновых конъюгатов с повышенной свободнорадикальной активностью рассматривается одним из факторов патогенеза микроангиопатий [4].

Средним этапом перекисного окисления принято считать образование высокоактивных и нестабильных гидроперекисей насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. Высокие концентрации гидроперекисей липидов часто обнаруживают у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, в том числе у пациентов с СД.

Малоновый диальдегид представляет собой высокореактивное соединение, накопление которого отражает выраженность окислительного стресса в организме. Определение уровня малонового диальдегида в плазме или сыворотке крови играет определенную роль в изучении патогенеза некоторых заболеваний и патологических состояний, а также может быть использован как маркер эффективности антиоксидантной терапии [4].

По данным Л. В. Недосуговой [20], при декомпенсированном СД2 отмечается повышение содержания малонового диальдегида в мембране эритроцитов и тромбоцитов, что сочетается с увеличением агрегационной способности кровяных пластинок, внутриклеточного кальция, уровня тромбосана и др. Выявленная взаимосвязь между степенью компенсации углеводного обмена и проявлениями окислительного стресса подтверждает роль гипергликемии в прогрессировании сосудистых осложнений [20].

Отмечено, что изменение структуры и физико-химических свойств липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) обусловлено их перекисной модификацией. Активация макрофагов сопровождается интенсивным поглощением ЛПНП, имеющих более высокий атерогенный потенциал [3], что приводит к накоплению в них эфиров холестерина с трансформацией таких клеток в пенные. Они быстро разрушаются, освобождая в межклеточное пространство значительные количества эфиров холестерина, что приводит к образованию атеросклеротической бляшки. Повышение иммуногенности ЛПНП и образование антител к окисленным ЛПНП тесно связано с их перекисной модификацией [3, 4]. Показано, что окисленные ЛПНП и антитела к окисленным ЛПНП могут использоваться как маркеры

окислительного стресса, риска сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклеротических бляшек с неблагоприятными характеристиками [21–23].

Взаимодействие свободных радикалов кислорода с белками приводит к разнообразным нарушениям — фрагментации белков, изменению структуры белковой молекулы и их функциональной активности. Увеличение в плазме продуктов с повышенным уровнем окисленного белка (advanced oxidation protein products, AOPPs), семейства окисленных, дитиозинсодержащих белковых соединений, генерируемых во время окислительного стресса, выявлено у больных СД, артериальной гипертензией и атеросклерозом [24–27].

Наряду с липидами и белками митохондриальная ДНК является мишенью окислительного повреждения ROS. Под действием гидроксильного радикала происходит окислительное повреждение ДНК, что может приводить к множественным модификациям ДНК, одним из последствий которых является блокада репликации ДНК с дальнейшей гибелью клетки. Продуктом окислительного повреждения ДНК, вызванного ROS и реактивными видами азота (reactive nitrogen species, RNS), является 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин (8-OH-dG), повышенный уровень которого ассоциирован со многими заболеваниями и патологическими состояниями, включая СД [21]. Соотношение окисленной и неокисленной форм 8-OH-dG рассматривается как маркер окислительного повреждения ДНК и оксидативного стресса [28].

Как известно, снижение антиоксидантной защиты является важной составляющей развития оксидативного стресса [3]. В обеспечении антиоксидантной защиты участвуют ферменты и антиоксиданты [4], которые препятствуют формированию новых ROS и предотвращают окислительное повреждение ROS клеточных мембран, нуклеиновых кислот и других биологических структур. К веществам с выраженной антиоксидантной активностью относят такие ферменты, как супероксиддисмутаза, глутатион пероксидаза, каталаза и др.; микронутриенты (витамины С, А, Е, витамины группы В, каротиноиды, селен, цинк и др.); широкий спектр минорных биологически активных компонентов пищи (полифенольные соединения, в т. ч. флавонолы и их гликозиды, проантоцианидины, катехины) и др. Формированию новых ROS препятствуют убихинон, таурин, металлотионин, трансферрин, церулоплазмин, ферритин.

К числу основных ферментов антиоксидантной защиты относится супероксиддисмутаза (СОД), катализирующая реакцию дисмутации супероксидного радикала в перекись водорода и кислород:

$2O_2^{\cdot-} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$  [4]. Препятствуя накоплению супероксил-аниона, СОД защищает многие структуры клетки от повреждающего действия супероксида. Современными биохимическими методами установлено, что окислительно-восстановительной активностью обладают различные изоформы СОД, в том числе Cu/Zn-зависимая СОД, локализуемые в цитоплазме клеток и содержащие медь и цинк, Mn-зависимая СОД — ведущий фермент антиоксидантной системы митохондрий [4, 29]. При недостаточной активности Mn-зависимой СОД супероксид вступает во взаимодействие с перекисью водорода с образованием гидроксильного радикала, вызывающего перекисное окисление липидов и повреждение мембран митохондрий [29]:  $H_2O_2 + O_2^{\cdot-} \rightarrow OH^- + OH + O_2$ . Показано, что существует положительная корреляция между активностью СОД и уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) [30]. Одной из причин снижения активности СОД может быть недостаточная обеспеченность организма цинком, медью, марганцем [29].

Эффективность функционирования системы глутатиона, поддерживающей окислительно-восстановительный гомеостаз в клетках и тканях, в значительной мере определяется ферментом глутатионпероксидазой, чья биологическая роль заключается в каталитическом восстановлении  $H_2O_2$  и органических гидроперекисей с использованием глутатиона [29]. Существует несколько изоформ глутатионпероксидазы, различающихся по своей первичной структуре и локализации. Составной частью фермента является селен в виде селеноцистеина. Показано, что дефицит селена приводит к нарушению структуры и функций сердца и сосудов, повышает риск возникновения злокачественных новообразований, снижает продукцию антител и др. [31]. Определение активности глутатионпероксидазы показано для оценки эффективности проводимой антиоксидантной терапии.

### Роль сбалансированного питания в достижении метаболических целей при СД2

Накопленные в области диабетологии и нутрициологии данные о роли оптимально сбалансированного питания в достижении метаболических целей при СД2 позволили разработать рекомендации по управлению питанием как важной составляющей образа жизни с целью достижения адекватного гликемического и метаболического контроля, снижения и поддержания массы тела, замедления развития сосудистых осложнений [1, 32–37].

Сформулированные на основе принципов доказательной медицины рекомендации по питанию для

больных СД отражают существующий консенсус в международном сообществе [1, 36, 38] в понимании того, что:

- 1) снижение и поддержание массы тела в рекомендуемых пределах является важнейшей составляющей в управлении СД2. Общеизвестно, что уменьшение потребления энергии в сочетании с регулярной физической активностью позволяет снизить массу тела у больных СД2 с ожирением. Снижение избыточной массы тела тесно связано с улучшением контроля гликемии, липидного обмена и артериального давления, способствуя таким образом замедлению развития и прогрессирования сосудистых осложнений;
- 2) рекомендации по питанию должны формироваться с учетом персональных предпочтений и метаболических целей, в том числе на основе применения различных вариантов (паттернов) питания с преимущественным использованием таких пищевых продуктов, как овощи, фрукты, зерновые, бобовые, орехи и молочные продукты, включением продуктов, богатых моно- и полиненасыщенными жирными кислотами (рыба, растительные масла), ограничением потребления продуктов с высоким содержанием насыщенных жирных кислот, трансизомеров жирных кислот, сахара и натрия.

Мониторинг за потреблением углеводов из различных источников является ключевой стратегией в достижении хорошего гликемического контроля. Наряду с этим подчеркивается, что адекватное потребление общей энергии и достаточное потребление фруктов, овощей, цельнозерновых злаковых продуктов и низкожировых источников белка более важно, нежели точные количества энергии, обеспечиваемые тем или иным макронутриентом.

### **Витамины и минорные биологически активные вещества в коррекции нарушений антиоксидантного статуса при СД2**

Коррекция оксидативного стресса, в основе которого лежит дисбаланс между продукцией оксидантов и антиоксидантной активностью в клетках и плазме [39], является одной из задач комплексной терапии СД [4]. Повышение потребности в витаминах-антиоксидантах при СД обусловлены нарушением метаболизма глюкозы у этой категории пациентов [40]. По данным ряда авторов [41–44], снижение обеспеченности витаминами-антиоксидантами (токоферолами и каротиноидами) связано с повышением риска развития СД2. Показано, что концентрации витаминов С и Е, а также общий антиоксидантный статус

снижены у пациентов с СД2 по сравнению со здоровыми [45]. У пациентов с впервые диагностированным СД2 отмечается усиление процессов перекисного окисления липидов и уменьшение количества антиоксидантных ферментов, а также витаминов С и Е [46]. В исследовании, проведенном Z. Rafiqhi и соавт. [47], показано, что использование пациентами с СД2 витаминов-антиоксидантов С и Е в количестве 266,7 мг/сут и 300 МЕ/сут соответственно, а также комбинации витаминов С и Е (266,7 мг + 300 МЕ) в течение 3 мес сопровождалось улучшением гликемического контроля и снижением уровня артериального давления, сочетавшихся с повышением активности ферментов СОД и глутатионпероксидазы. По мнению авторов данного исследования, применение у больных СД2 витаминов С и Е позволяет снизить инсулинорезистентность за счет улучшения показателей оксидативного стресса.

Как известно, ретиноиды, участвуя в метаболизме липидов в печени, адипогенезе и др., играют важную роль антиоксидантов путем поддержания гомеостаза организма при различных формах стресса [40, 48]. Показано, что применение ретиноевой кислоты у мышей с диабетом снижает уровень связывающего ретинол белка RBP4 (retinol binding protein 4), уменьшает отношение ретинола к RBP4, улучшает чувствительность тканей к инсулину [49].

Обобщение и анализ многочисленных публикаций о роли витаминов в обеспечении нормального течения процессов обмена веществ и жизнедеятельности, включая их участие в контроле функционального состояния мембран клетки и субклеточных структур, предохранении липидов от окисления и др., свидетельствуют о необходимости оптимальной сбалансированности витаминного состава диеты путем обогащения рациона витаминами с антиоксидантным действием.

Для адекватного обеспечения больных СД2 витаминами-антиоксидантами в рацион включаются традиционные продукты-источники витаминов и СПП, обогащенные витаминами-антиоксидантами — А, Е, С и β-каротином. Коррекция дефицита витаминов у больных СД2 при использовании низкокалорийных рационов, обуславливающих недостаточное поступление витаминов с пищей, достигается регулярным применением витаминных комплексов и включением в рацион обогащенных витаминами СПП [9].

В последние годы получены принципиально новые данные об участии природных минорных биологически активных веществ (флавоноидов, индолов и других фитонутриентов)

в регуляции экспрессии генов защитных ферментов и модификации активности гормонов, а также в проявлении собственной антиоксидантной активности [50].

В многочисленных исследованиях последних лет показана важная роль минорных биологически активных веществ в профилактике хронических неинфекционных заболеваний [50–52]. В частности, установлено, что входящие в состав некоторых пищевых продуктов различные группы флавоноидов (флавонолы и их гликозиды, катехины, антоцианины и др.) обладают антиоксидантными, антирадикальными, противовоспалительными, вазодилатирующими свойствами, оказывают антитромботическое действие, снижают уровень гликемии и гликированного гемоглобина, улучшают липидные показатели крови [50, 53–55]. В исследованиях *in vitro*, в экспериментах на животных и ряде клинических исследований с участием добровольцев установлено, что экстракт зеленого чая, содержащий полифенольные эпикатехины (эпигаллокатехин-3-галлат, эпигаллокатехин, эпикатехин-3-галлат), обладает высокой биологической активностью, в том числе ингибирует пролиферацию и дифференцировку адипоцитов, повышает защиту клеток от окислительного стресса, блокирует натрийзависимый переносчик глюкозы 1 (SGLT1) и натрийнезависимые транспортеры глюкозы (GLUT) в различных тканях [56]. В основе антиоксидантного действия полифенольных эпикатехинов лежат:

- 1) антирадикальная активность, наиболее высокая у эпигаллокатехин-3-галлата;
- 2) способность индуцировать активность и экспрессию генов антиоксидантных ферментов;
- 3) подавляющее действие на активность прооксидантных ферментов, например ксантиноксидазы;
- 4) защита других антиоксидантов (витаминов Е и С) от окисления [50].

Однако, по данным ряда авторов [57], эпигаллокатехин-3-галлат является прооксидантом и вреден для выживания бета-клеток у крыс с диабетом, вызванным стрептозотоцином. В ретроспективном когортном исследовании Н. Iso и соавт. [58] с числом участников 17 413 человек в возрасте 40–65 лет показано, что потребление зеленого чая было обратно связано с риском развития СД.

Как известно, природный фитоалексин ресвератрол — основной представитель группы стильбенов, выделяемый в настоящее время из косточек и кожуры красного винограда, обладает высокой антиоксидантной активностью, превосходящей по своей активности бета-каротин в 5 раз, витамин С в 20 раз, витамин Е в 50 раз [50]. Установлено, что

ресвератрол ингибирует опосредованную NADPH-оксидазой продукцию активных форм кислорода, снижая экспрессию и активность оксидазы. Это полифенольное соединение уменьшает образование митохондриального супероксида, стимулируя биогенез митохондрий. Кроме того, ресвератрол увеличивает экспрессию различных антиоксидантных ферментов [59].

Разработка и внедрение в клиническую практику СПП, в состав которых включены функциональные пищевые ингредиенты с антиоксидантным действием, обеспечивающие защиту от избыточного свободнорадикального и перекисного окисления, являются важным направлением в поддержании здоровья пациентов с СД2.

### Заключение

Обобщение и анализ многочисленных публикаций свидетельствуют, что в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений при СД2 непосредственную роль играют оксидативный стресс, образование свободных радикалов и снижение антиоксидантной защиты. Одним из путей оптимизации лечебного питания больных СД2 является включение в стандартный гипокалорийный рацион СПП, содержащих витамины, в том числе витамины-антиоксиданты, и минорные биологически активные вещества с выраженными антиоксидантными свойствами. Улучшение метаболических показателей в сочетании с антиоксидантным эффектом отмечено в комплексной терапии СД2 на фоне применения СПП, модифицированных по макро- и микронутриентному составу. Совокупность результатов многочисленных исследований позволяет сделать вывод о перспективности использования в диетическом лечении СД2 инновационных пищевых ингредиентов, корригирующих нарушения антиоксидантного статуса у данного контингента больных.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Все авторы подтверждают ответственность своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### Information

**Funding source.** This publication was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

### Список литературы / Referens

1. Клинические рекомендации. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). — М., 2019. [Standards of specialized diabetes care. Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 9th edition (revised). Moscow; 2019. (In Russ).] doi: 10.14341/DM221S1
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — № 2. — С. 104–112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–112. (In Russ).] doi: 10.14341/DM2004116-17
3. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2013. — 1032 с. [Ametov AS. Type 2 Diabetes Mellitus. Problems and Solutions. 2nd ed., revised and ext. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 1032 p. (In Russ).]
4. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: Учеб. пособие. — М.: Медицина, 2005. — 512 с. [Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaya VM. Treatment of diabetes mellitus and its complications: Teaching-methodical manual. Moscow: Medicine; 2005. 512 p. (In Russ).]
5. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2017. — 240 с. [Ametov AS. Type 2 Diabetes Mellitus. Problems and Solutions. 3rd ed., revised and ext. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 240 p. (In Russ).]
6. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (плeнарная лекция) // *Сахарный диабет*. — 2010. — № 3. — С. 6–13. [Dedov II. Diabetes mellitus: development of technologies in diagnosis, treatment and prevention (plenary lecture). *Diabetes Mellitus*. 2010;(3):6–13. (In Russ).]
7. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010;107(9):1058–1070. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545
8. Shah MS, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res*. 2016;118(11):1808–1829. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306923
9. Тутельян В.А., Шарафетдинов Х.Х., Кочеткова А.А. Теоретические и практические аспекты диетотерапии при сахарном диабете 2 типа. — М.: Библио-Глобус, 2016. — 244 с. [Tutelyan VA, Sharafetdinov KhKh, Kochetkova AA. Theoretical and practical aspects of dietotherapy for type 2 diabetes mellitus. Moscow: Biblioglobus; 2016. 244 p. (In Russ).]
10. Кочеткова А.А., Воробьева И.С., Воробьева В.М., и др. Специализированные пищевые продукты с модифицированным углеводным профилем для диетической коррекции рациона больных сахарным диабетом 2 типа // *Вопросы питания*. — 2018. — Т. 87. — № 6. — С. 76–88. [Kochetkova AA, Vorobieva IS, Vorobieva VM, et al. Specialized food products with modified carbohydrate profile for dietary correction of the diet of patients with type 2 diabetes mellitus. *Problems of Nutrition*. 2018;87(6):76–88. (In Russ).] doi: 10.24411/0042-8833-2018-10069
11. Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Назарова А.М., и др. Влияние специализированного пищевого продукта с модифицированным углеводным профилем на клинико-метаболические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа // *Вопросы питания*. — 2019. — Т. 88. — № 4. — С. 88–94. [Sharafetdinov KhKh, Plotnikova OA, Nazarova AM, et al. Influence of a specialized food product with a modified carbohydrate profile on clinical and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Problems of Nutrition*. 2019;88(4):88–94. (In Russ).] doi: 10.24411/0042-8833-2019-10046
12. Davi G, Falco A, Patrono C. Lipid peroxidation in diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7(1–2):256–268. doi: 10.1089/ars.2005.7.256
13. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015;6(3):456–480. doi: 10.4239/wjd.v6.i3.456
14. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Витаминно-минеральные комплексы в терапии сахарного диабета и его сосудистых осложнений. — М.: АКВИОН, 2007. — С. 4–16. [Balabolkin MI, Klebanova EM. Vitamin and mineral complexes in the treatment of diabetes mellitus and its vascular complications. Moscow: AKVION; 2007. P. 4–16. (In Russ).]
15. Ceriello A, Colagiuri S, Gerich J, Tuomilehto J. Guideline for management of postmeal glucose. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(4):S17–33. doi: 10.1016/j.numecd.2008.01.012
16. Gerich J. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. *Arch Intern Med*. 2003; 163(11):1306–1316. doi: 10.1001/archinte.163.11.1306



17. Yan LJ. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: from reductive stress to oxidative stress. *J Diabetes Res.* 2014; 2014:137919. doi: 10.1155/2014/137919
18. Аметов А.С., Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В., Прудникова М.А. Клиническая эффективность фенофибрата в коррекции оксидативного стресса у пациентов с диабетической нейропатией и сахарным диабетом 2 типа // *Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение.* — 2016. — Т. 1. — № 14. — С. 65–72. [Ametov AS, Vladimirov YuA, Proskurina EV, Prudnikova MA. Clinical efficacy of fenofibrate in the correction of oxidative stress in patients with diabetic neuropathy and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology. News. Opinions. Training.* 2016; 1(14):65–72. (In Russ).]
19. Pitocco D, Zaccardi F, Di Stasio E. Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes. *Rev Diabet Stud.* 2010;7(1):15–25. doi: 10.1900/RDS.2010.7.15
20. Недосугова Л.В. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и возможности его медикаментозной коррекции: Автореф. дис. ... док. мед. наук. — М., 2003. — 35 с. [Nedosugova LV. Okislitel'nyi stress pri sakharnom diabete 2-go tipa i vozmozhnosti ego medikamentoznoi korrektsii. [dissertation abstract] Moscow; 2003. 375 p. (In Russ).]
21. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, et al. Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* 2015;23(14):1144–1170. doi: 10.1089/ars.2015.6317
22. Hartley A, Haskard D, Khamis R. Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis — Novel insights and future directions in diagnosis and therapy. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;29(1):22–26. doi: 10.1016/j.tcm.2018.05.010
23. Itabe H. Oxidative modification of LDL: its pathological role in atherosclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009; 37(1):4–11. doi: 10.1007/s12016-008-8095-9
24. Conti G, Caccamo D, Siligato R, et al. Association of higher advanced oxidation protein products (AOPPs) levels in patients with diabetic and hypertensive nephropathy. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(10):675. doi: 10.3390/medicina55100675
25. Kalousova M, Skrha J, Zima T. Advanced glycation endproducts and advanced oxidation protein products in patients with diabetes mellitus. *Physiol Res.* 2002;51(6): 597–604.
26. Ou H, Huang Z, Mo Z, Xiao J. The Characteristics and roles of advanced oxidation protein products in atherosclerosis. *Cardiovasc Toxicol.* 2017;17(1):1–12. doi: 10.1007/s12012-016-9377-8
27. Sánchez DC, Aguilar CA, García AG. Advanced oxidation protein products and their relationship with cardiovascular risk factors in young apparently healthy people. *Clin Invest Arterioscler.* 2017;29(5):209–215. doi: 10.1016/j.arteri.2017.04.004
28. Сидорова Ю.С., Бекетова Н.А., Вржесинская О.А., и др. Влияние витаминной обеспеченности на протекание общего адаптационного синдрома у растущих крыс // *Вопросы питания.* — 2014. — Т. 83. — № 5. — С. 20–25. [Sidorova YuS, Beketova NA, Vrzhesinskaya OA, et al. Influence of vitamin supply on the course of the general adaptation syndrome in growing rats. *Problems of Nutrition.* 2014;83(5):20–25. (In Russ).]
29. Мазо В.К., Гмошинский И.В., Ширина Л.И. Новые пищевые источники эссенциальных микроэлементов-антиоксидантов. — М.: Миклош, 2009. — 208 с. [Mazo VK, Gmoshinsky IV, Shirina LI. Novye pishchevye istochniki ehssentsial'nykh mikroelementov-antioksidantov. Moscow: Miklosh; 2009. 208 p. (In Russ).]
30. Tavares AM, Silva JH, Bensusan CO, et al. Altered superoxide dismutase-1 activity and intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216256. doi: 10.1371/journal.pone.0216256
31. Sunde RA. Selenium. In: A.C. Ross, ed. *Modern nutrition in health and disease.* 11th ed. Hardcover; 2014. P. 225–237.
32. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition recommendation for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(Suppl 1):S120–S143. doi: 10.2337/dc14-S120
33. Franz MJ, Powers MA, Leontos C, et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *J Am Diet Assoc.* 2010;110(12):1852–1889. doi: 10.1016/j.jada.2010.09.014
34. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care.* 2014;37(Suppl 1): S14–S80. doi: 10.2337/dc14-S014
35. Dworatzek PD, Arcudi K, Gougeon R, et al. Clinical practice guidelines: nutrition therapy. Canadian diabetes association clinical practice guidelines expert committee. *Can J Diabetes.* 2013;37(Suppl 1):S45–S55. doi: 10.1016/j.jcjd.2013.01.019
36. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet.* 2014;383(9933):1999–2007. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60613-9
37. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, et al. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2004; 14(6):373–394. doi: 10.1016/s0939-4753(04)80028-0
38. 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
39. Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med.* 2011;51(5):993–999. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.005
40. Valdés-Ramos R, Guadarrama-López AL, Martínez-Carrillo BE, Benítez-Arciniega AD. Vitamins and type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2015;15(1):54–63. doi: 10.2174/1871530314666141111103217
41. Ford ES, Mokdad AH, Ajani UA, Liu S. Associations between concentrations of alpha- and gamma-tocopherol and concentrations of glucose, glycosylated haemoglobin, insulin and C-peptide among US adults. *Br J Nutr.* 2005; 93(2):249–255. doi: 10.1079/bjn20041319

42. Savolainen O, Lind MV, Bergström G, et al. Biomarkers of food intake and nutrient status are associated with glucose tolerance status and development of type 2 diabetes in older Swedish women. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(5):1302–1310. doi: 10.3945/ajcn.117.152850
43. Waniek S, di Giuseppe R, Esatbeyoglu T, et al. Vitamin E ( $\alpha$ - and  $\gamma$ -tocopherol) levels in the community: distribution, clinical and biochemical correlates, and association with dietary patterns. *Nutrients.* 2018;10(1):3. doi: 10.3390/nu10010003
44. Ylönen K, Alftan G, Groop L, et al. Dietary intakes and plasma concentrations of carotenoids and tocopherols in relation to glucose metabolism in subjects at high risk of type 2 diabetes: the botnia dietary study. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(6):1434–1441. doi: 10.1093/ajcn/77.6.1434
45. Odum EP, Ejilemele AA, Wakwe VC. Antioxidant status of type 2 diabetic patients in Port Harcourt, Nigeria. *Niger J Clin Pract.* 2012;15(1):55–58. doi: 10.4103/1119-3077.94099
46. Sundaram RK, Bhaskar A, Vijayalingam S, et al. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus with and without complications. *Clin Sci (Lond).* 1996;90(4):255–260. doi: 10.1042/cs0900255
47. Rafiqhi Z, Shiva A, Arab S, Yousof RM. Association of dietary vitamin c and e intake and antioxidant enzymes in Type 2 diabetes mellitus patients. *Glob J Health Sci.* 2013; 5(3):183–187. doi: 10.5539/gjhs.v5n3p183
48. Brun PJ, Yang KJ, Lee SA, et al. Retinoids: Potent regulators of metabolism. *Biofactors.* 2013;39(2):151–163. doi: 10.1002/biof.1056
49. Manolescu DC, Sima A, Bhat PV. All-trans retinoic acid lowers serum retinol-binding protein 4 concentrations and increases insulin sensitivity in diabetic mice. *J Nutr.* 2009;140(2):311–316. doi: 10.3945/jn.109.115147
50. Растительные источники фитонутриентов для специализированных пищевых продуктов антидиабетического действия / под ред. В.А. Тутельяна, Т.Л. Киселевой, А.А. Кочетковой. — М.: Библио-Глобус, 2016. — 422 с. [Plant sources of phytonutrients for specialized antidiabetic foods. Ed. by V.A. Tutelyan, T.L. Kiseleva, A.A. Kochetkova. M.: Biblio-Globus; 2016. 422 p. (In Russ).]
51. Ríos JL, Francini F, Schinella GR. Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Planta Med.* 2015;81(12-13):975–994. doi: 10.1055/s-0035-1546131
52. Thounaojam MC, Nammi S, Jadeja R. Natural products for the treatment of obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes 2016. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016;2016:9072345. doi: 10.1155/2016/9072345
53. Mojzer EB, Hrnčič MK, Škerget M, et al. Polyphenols: extraction methods, antioxidative action, bioavailability and anticarcinogenic effects. *Molecules.* 2016;21(7):E901. doi: 10.3390/molecules21070901
54. Hanhineva K, Törrönen R, Bondia-Pons I, et al. Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *Int J Mol Sci.* 2010;11(4):1365–1402. doi: 10.3390/ijms11041365
55. Williamson G. The role of polyphenols in modern nutrition. *Nutr Bull.* 2017;42(3):226–235. doi: 10.1111/nbu.12278
56. Park JH, Bae JH, Im SS, Song DK. Green tea and type 2 diabetes. *Integr Med Res.* 2014;3(1):4–10. doi: 10.1016/j.imr.2013.12.002
57. Yun SY, Kim SP, Song DK. Effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate on pancreatic beta-cell damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* 2006;541(1–2):115–121. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.04.040
58. Iso H, Date C, Wakai K, et al. JACC Study Group. The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among Japanese adults. *Ann Intern Med.* 2006;144(8):554–562. doi: 10.7326/0003-4819-144-8-200604180-00005
59. Xia N, Daiber A, Förstermann U, Li H. Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol.* 2017;174(12):1633–1646. doi: 10.1111/bph.13492

### Информация об авторах

**Шарафетдинов Хайдер Хамзярович**, д-р мед. наук; адрес: 109240, Москва, Устьинский пр-д, д. 2/14; e-mail: sharafandr@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6061-0095>

**Плотникова Оксана Александровна**, к.м.н.; e-mail: plot\_oks@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8232-8437>

**Пилипенко Виктория Владимировна**, к.м.н.; e-mail: kushonok9@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0628-0854>

**Никитюк Дмитрий Борисович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; e-mail: nikitjuk@ion.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4968-4517>

### Authors Info

**Khaidar Kh. Sharafetdinov**, MD, PhD; address: 2/14, Ustinskiy proezd, Moscow, 109240, Russia; e-mail: sharafandr@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6061-0095>

**Oxana A. Plotnikova**, MD, PhD; e-mail: plot\_oks@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8232-8437>

**Victory V. Pilipenko**, MD, PhD; e-mail: kushonok9@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0628-0854>

**Dmitry B. Nikitjuk**, MD, PhD, Professor, corresponding member of the RAS; e-mail: nikitjuk@ion.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4968-4517>