

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВИДАГЛИПТИНА В КОМБИНАЦИИ С ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТОМ ПРИ ДЕКСАМЕТАЗОНОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ И ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ У БЕЛЫХ КРЫС

Инчина В.И.¹, Абдулвахид М.Д.¹

ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» Минобрнауки РФ, Саранск, e-mail: V.inchina@ya.ru

В эксперименте на крысах-альбиносах исследовано влияние сочетанного применения гипогликемического препарата вилдаглиптина (галвус) в дозе 0,4 мг/кг и этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГП-сукцинат, мексидола) в дозе 50 мг/кг при моделировании дексаметазоном (800 мкг/кг) гипергликемии и гиперхолестеринемии (масляный холестерин 40 мг/кг энтерально). Холестериновая нагрузка на фоне высоких доз глюкокортикоидов усиливает степень гликемии у крыс. Терапия вилдаглиптином дисметаболических нарушений существенно уменьшает риск развития выраженной гипергликемии. Тест толерантности к глюкозе выявил нарушения регуляции инсулина в условиях метаболических сдвигов. Вилдаглиптин нормализует ответную реакцию по данным теста с адреналином, что свидетельствует об адекватной реакции бета-клеток поджелудочной железы. Вилдаглиптин в условиях воздействия сочетанных факторов риска предотвращает рост гликемии, что свидетельствует об антиадренергическом метаболическом эффекте препарата в условиях, аналогичных воздействию хронического стресса. ЭМГП-сукцинат корригирует рост холестерина сыворотки крови в исследуемой модельной патологии, снижая его значения на 19% в сравнении с вилдаглиптином. Комбинация вилдаглиптина с ЭМГП-сукцинатом более эффективна, чем только отдельно вилдаглиптин в коррекции гипертриглицеридемии (снижение на 38%). Вилдаглиптин сохраняет тенденцию роста ЛПВП на фоне дексаметазона, ЭМГП-сукцинат также обеспечивает высокий уровень ЛПВП, но в меньшей степени, чем вилдаглиптин. ЭМГП-сукцинат предотвращает рост активности фермента АЛАТ при сочетанной патологии.

Ключевые слова: гипергликемия, дексаметазон, гиперхолестеринемия, вилдаглиптин, этилметилгидроксипиридина сукцинат.

METABOLIC EFFECTS OF VILDAGLIPTIN IN COMBINATION WITH ETHYLMETHYLHYDROXYPYRIDINE SUCCINATE IN DEXAMETHASONIC HYPERGLYCEMIA AND HYPERCHOLESTEROLEMIA IN WHITE RATS

Inchina V.I.¹, Abdolvakhid M.D.¹

¹FGBOU VO "Mordovsky State University named after N.P.Ogaryov" of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Saransk, e-mail: V.inchina@ya.ru

The experiment on albino rats examined the effect of the combined use of the hypoglycemic preparation vildagliptin (galvus) at a dose of 0.4 mg/kg and ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMGP- succinate, mexidol) at a dose of 50 mg/kg in the model of dexamethasone (800 µg/kg) of hyperglycemia and hypercholesterol 40. Cholesterol loading against the background of high doses of glucocorticoids increases the degree of glycemia in rats. Therapy with wildagliptin dysmetabolic disorders significantly reduces the risk of developing pronounced hyperglycemia. A glucose tolerance test revealed disorders in insulin regulation under metabolic shift conditions. Wildagliptin normalizes the response according to the adrenaline test, indicating an adequate response of beta cells of the pancreas. Wildagliptin, under combined risk factors, prevents the growth of glycemia, indicating the antiadrenergic metabolic effect of preprate under conditions similar to chronic stress. EMHP succinate corrects the growth of serum cholesterol in the model pathology under study, reducing its values by 19% in comparison with wildagliptin. The combination of wildagliptin with EMGP succinate is more effective than wildagliptin alone in the correction of hypertriglyceridemia (38% decrease). Wildagliptin maintains a tendency to grow LDL against the background of dexamethasone, EMGP succinate also provides a high level of LDL, but to a lesser extent than wildagliptin. EMHP succinate prevents growth of ALAT enzyme activity in combined pathology.

Keywords: hyperglycemia, dexamethasone, hypercholesterolemia, wildagliptin, ethylmethylhydroxypioride succinate

Дисметаболические нарушения в сочетании с окислительным стрессом являются основной причиной развития выраженных системных деструктивных изменений, в том числе и сердечно-сосудистой системы, у больных сахарным диабетом 2 типа. Симультанная патология у данной категории пациентов предъявляет определённые требования в фармакотерапии, необходимость коррекции не только нарушений углеводного, но липидного, белкового, активации процессов перекисного окисления липидов [1; 2]. Учитывая особенность патогенеза сахарного диабета 2 типа, необходимы лекарственные препараты с определённым фармакологическим спектром, включая гипогликемический, гиполипидемический, антиоксидантный эффекты. Однако из-за отсутствия в настоящее время подобного рода лекарственных препаратов возникает необходимость комбинирования нескольких фармпрепаратов.

Целью настоящего исследования явилось изучение фармакологических эффектов комбинации гипогликемического препарата вилдаглиптина (галвус) с этилметилгидроксипиридина сукцинатом при моделировании факторов риска развития сахарного диабета – в условиях дексаметазоновой гипергликемии на фоне гиперхолестеринемии.

Материал и методы исследования. Исследование проведено на 30 половозрелых крысах-альбиносах линии Вистар обоего пола массой 250-300 г на базе вивария ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва». Животные получены из питомника «Столбовая», ФГБУ «Научный центр биомедицинских технологий» РАМН. Все эксперименты, уход и содержание осуществлялись в соответствии с Директивой № 63 от 22 сентября 2010 года президиума и парламента Европы «О защите животных, используемых для научных исследований», «Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник» от 06.04.1993 и Приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». В соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [2005] максимально допустимое внутривенное введение жидкости белым нелинейным крысам составляет 2,0 мл/кг. Дизайн исследования утверждён Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «МГУ им Н.П. Огарёва», протокол № 10 от 12 октября 2017 г.

Лабораторные животные случайным образом были разделены на группы по 6 особей (5 серий, 30 животных), изучали влияние вилдаглиптида и его комбинации с этилметилгидроксипиридина сукцинатом 50 мг/кг мг/кг (ЭМГП-сукцинат, мексидол) на выраженность гипергликемии в условиях сочетания дексаметазоновой нагрузки в сочетании с холестерином в виде масляной суспензии холестерина из расчета 40 мг на 1 кг массы тела

животного, предварительно растворив в 0,5 мл растительного масла. С целью усиления пероксидного стресса к эмульсии добавляли витамин Д в дозе 12 500 ЕД на 1 кг массы. 1-я серия - интактные животные; 2-я – дексаметазон 800 мкг/кг; 3-я – дексаметазон 800 мкг/кг + вилдаглиптин 0,4 мг/кг; 4-я – дексаметазон 800 мкг/кг + холестерин перорально; 5-я – дексаметазон 800 мкг/кг + холестерин + вилдаглиптин 4 мг/кг + этилметилгидроксипиридина сукцинат 50 мг/кг мг/кг (ЭМГП-сукцинат).

На 5-е сутки эксперимента проводили тест толерантности к глюкозе, вводя 1 г глюкозы в виде 40% раствора с исследованием глюкозы в капиллярной крови из хвостовой вены, тест полосками Accu-Chek Active.

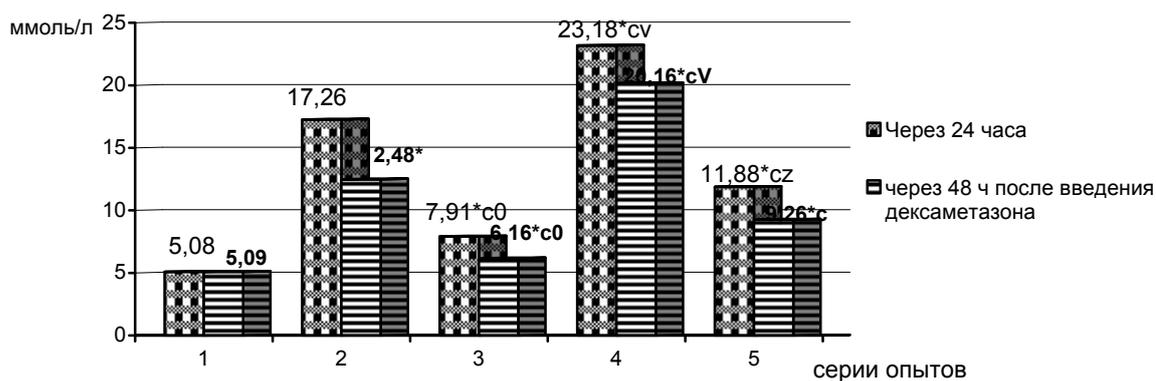
С целью выявления антиадренергической активности вилдаглиптина животным проводили тест на нагрузку адреналином гидрохлорида 0,1% 0.2 мл в/м.

По окончании эксперимента животных выводили из опыта эфирным наркозом в камере с последующей декапитацией.

Результаты исследования обработаны статистически с использованием пакета программ для статистической обработки Statistica, статистические показатели обозначены следующими символами: M - среднее значение; m - ошибка среднего, p_u - отличие от аналогичного показателя интактных животных; p_k - отличие от аналогичного показателя контрольной группы. Для оценки достоверности различия использовали Т-критерий Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Дексаметазоновая нагрузка в дозе 800 мкг/кг в течение 5 суток приводит к развитию стойкой гипергликемии у крыс, повышая значения глюкозы крови на 243% (рис. 1). Вилдаглиптин в дозе 0,4 мг/кг, вводимый перорально крысам, способствовал снижению гликемии на 118% по сравнению с данными серии без гипогликемического препарата, а через 48 часов значения показателя не отличались от данных интактных животных. Холестериновая нагрузка на фоне дексаметазона усугубляла степень гипергликемии – рост глюкозы составил 356% по отношению к интактным и 34% данных серии без холестерина (рис. 1).



*Рис. 1. Динамика уровня глюкозы крови белых крыс на фоне введения дексаметазона в течение 5 суток и холестерина с коррекцией вилдаглиптином в дозе: 1 - интактные; 2 - контроль дексаметазон, 3 - дексаметазон + вилдаглиптин; 4 - дексаметазон + холестерин; 5 - дексаметазон + холестерин + вилдаглиптин. * - достоверность различия к данным 1 серии интактных животных; c - достоверность различия между 2 группой (контроль) и 3, 4, 5; ° - достоверность различия к данным 1-3 групп; v - достоверность различия 3 и 4 группе; z - достоверность различия между 4 и 5 группами*

Терапия вилдаглиптином сочетанной дисметаболической патологии (комбинированного влияния дексаметазона и холестерина) значительно снижает риск развития гипергликемии, о чём свидетельствует уровень глюкозы крови крыс, сниженный на 95% относительно значений группы сравнения (без гипогликемического препарата). Таким образом, вилдаглиптин эффективно предупреждает развитие выраженной гипергликемии при комбинации факторов риска – гиперкортизонемии и гиперхолестеринемии, гипергликемии – наиболее опасных факторов системного повреждения при хроническом стрессорном воздействии.

Данные, полученные при проведении теста толерантности к глюкозе, свидетельствуют о нарушении регуляции инсулина у крыс в условиях гиперкортикостероидемии и гиперхолестеринемии (рис. 2). В норме значения глюкозы крови через 2 часа после пробы снижались на 29,8% от максимальных значений через 1 час. На фоне дексаметазона в эти же сроки значения глюкозы уменьшились лишь на 16,2%, что свидетельствует об уменьшении стимулирующего влияния глюкозы на выброс инсулина бета-клетками поджелудочной железы. В комбинации с холестерином дексаметазон усиливает негативную тенденцию, снижая уровень гликемии только на 11,6% от максимальных значений. Коррекция гипергликемии в комбинации с холестеринемией вилдаглиптином восстанавливает реакцию бета-клеток поджелудочной железы на нагрузку глюкозой – степень гликемии уменьшается на 30%, как и у интактных животных.

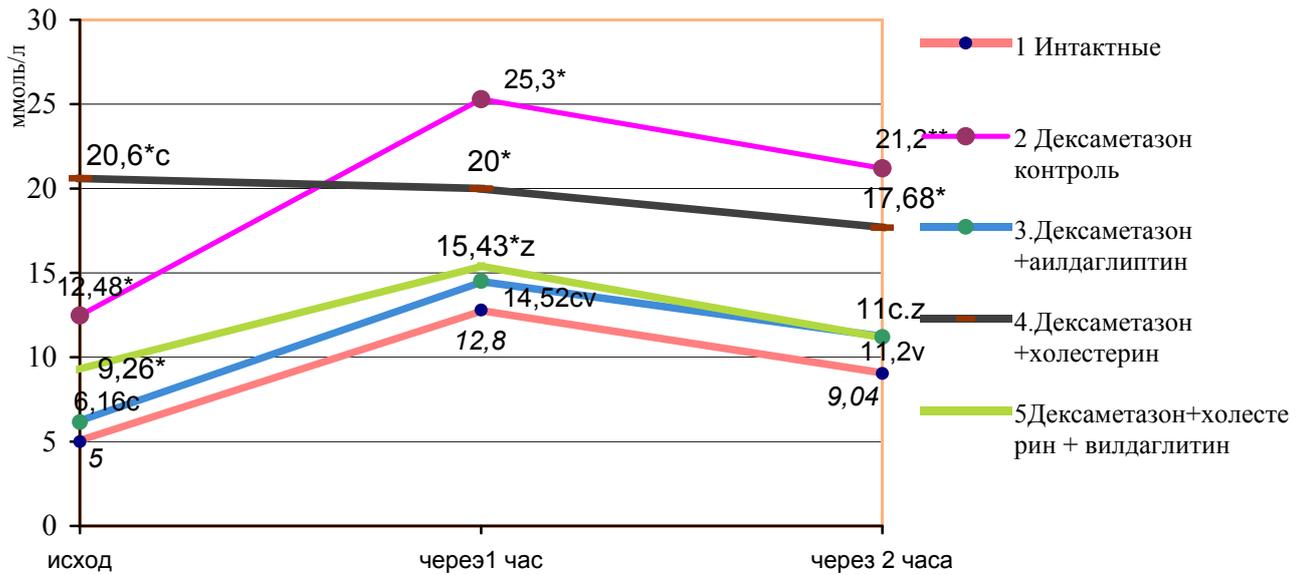


Рис. 2. Тест толерантности к глюкозе: 1-я серия - интактные животные;

2-я – дексаметазон; 3-я – дексаметазон + вилдаглиптин; 4-я – дексаметазон + холестерин;
5-я – дексаметазон + холестерин + вилдаглиптин.

* - достоверность различия к данным 1 серии интактных животных; с - достоверность различия между 2 группой (контроль) и 3, 4, 5; v - достоверность различия 3 и 4 группы; z - достоверность различия между 4 и 5 группами

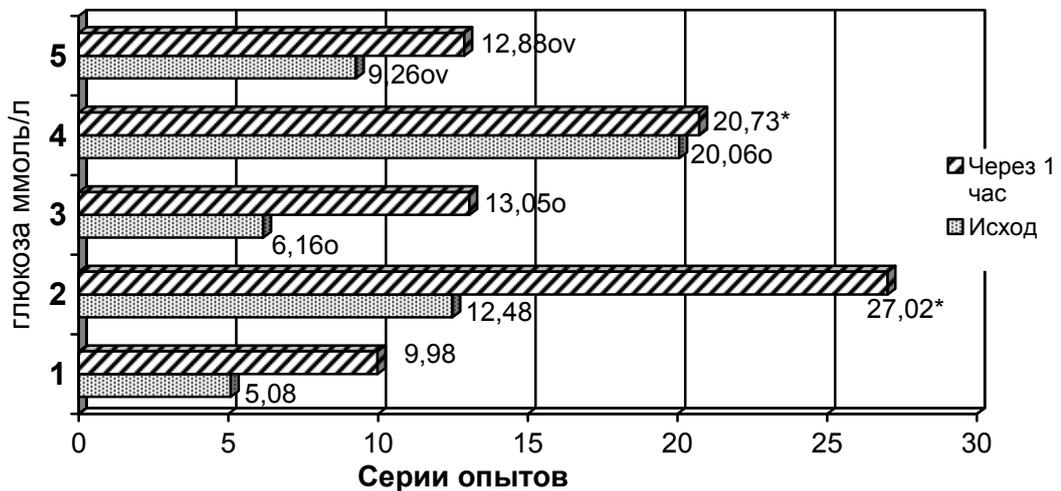


Рис. 3. Показатели глюкозы крови по данным адреналинового теста у белых крыс:

1-я серия - интактные животные; 2-я – дексаметазон; 3-я – дексаметазон + вилдаглиптин;
4-я – дексаметазон + холестерин; 5-я – дексаметазон + холестерин + вилдаглиптин.

* - достоверность различия рассчитана между 1 серией и 2, 3, 4, 5. ° – между сериями 2, 3, 4, 5; v - достоверность различия рассчитана между данными 4 и 5 серий

Реакция интактных животных на введение адреналина гидрохлорида проявляется в повышении глюкозы на 96% от исходного уровня (рис. 3). У животных на фоне дексаметазона увеличение глюкозы составило 116% (рост с $12,48 \pm 2,29$ до $27,02 \pm 3,31$ ммоль/л). Вилдаглиптин предотвращает рост гликемии, сохраняя показатели практически на уровне интактных крыс и реакцию на адреналин. Гиперхолестеринемия существенно увеличивает показатели глюкозы и не стимулирует реакцию на адреналин, сохраняя значения гликемии на таком же уровне, как и до проведения теста с катехоламином, что, возможно, вызвано истощением резервов активации гликолиза, распадом гликогена и глюконеогенезом на фоне избытка глюкокортикостероидов. Подключение к терапии животным с сочетанными факторами риска (дексаметазон + холестерин + адреналин гидрохлорид) вилдаглиптина предотвращает рост гликемии, снижая показатели глюкозы с $20,6 \pm 3,68$ в серии без гипогликемического препарата до $9,26 \pm 1,34$ ммоль/л (на 116%), что, вероятно, обусловлено торможением глюконеогенеза, сохранением механизмов эндокринной регуляции обмена веществ, ингибированием дипептидпептидазы-4, повышением чувствительности рецепторов тканей к инсулину, и, как следствие – снижение уровня глюкозы, т.е. реализуется антиадренергический метаболический эффект вилдаглиптина в условиях комбинированного воздействия нескольких факторов риска: высокого уровня глюкокортикостероидов, холестерина и катехоламинов, характерных для хронического стресса [3].

Многочисленными исследованиями установлена существенная роль окислительного стресса в реализации системного деструктивного влияния длительной гипергликемии, что приводит к повреждению не только структурных компонентов мембран клеток, но и белков. [1; 4; 5]. Прогрессивное развитие атеросклероза у больных с сахарным диабетом с развитием макро- и микроангиопатий – негативная особенность системных атеросклеротических поражений сосудов с развитием гангрены нижних конечностей, обширных некрозов миокарда [2]. В наших исследованиях было изучена роль вилдаглиптина и ЭМГП-сукцината (мексидола) при комбинировании нескольких факторов риска: высокого уровня глюкокортикостероидов, гликемии, холестерина и (однократно) катехоламинов, что моделирует условия острого стресса на фоне других факторов риска, аналогично метаболическому фону больных сахарным диабетом 2 типа.

Введение дексаметазона увеличивает содержание общего белка сыворотки крови на 9,8% в сравнении с интактными животными (табл. 1). Аналогична динамика содержания альбуминов сыворотки крови (+14,4%), что обусловлено стимулирующим действием глюкокортикоидов на синтез белков в печени. В условия гиперхолестеринемии на фоне

введения вилдаглиптина данная положительная тенденция сохраняется. Этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 50 мг/кг сохраняет исходные значения общего белка сыворотки и повышает уровень альбуминов $40,0 \pm 3,74$ г/л (табл. 1).

Высокие дозы глюкокортикостероидов значимо повышают синтез холестерина – на 142,4%, из-за активации глюконеогенеза, дисметаболической гиперлипидемии, усиленного катаболизма липидов. Вилдаглиптин уменьшает данную негативную тенденцию, однако цифры общего холестерина остаются выше значений интактных животных на 124% (табл. 1). Включение этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе 50 мг/кг в комплексную терапию снижет уровень общего холестерина на 29% по отношению к серии без вилдаглиптина и на 19,4% более эффективен в снижении гиперхолестеринемии вилдаглиптином. Аналогичная динамика значений триглицеридемии в исследуемых сериях. Дексаметазон вызывает развитие выраженной гипертриглицеридемии: рост значений составил + 93,1% по отношению к показателям интактных животных, что также прогнозируемо фармакодинамическими эффектами глюкокортикостероидов – активацией липолиза и глюконеогенеза. Положительным эффектом вилдаглиптина можно считать его корректирующее влияние на рост триглицеридов в сыворотке крови в условиях гиперхолестеринемии и гиперглюкокортикостероидемии – снижение составило 60,2% по отношению к серии без вилдаглиптина.

Гипотриглицеридемический эффект сочетания этилметилгидроксипиридина сукцината с гипогликемическим средством более выражен (-38,3%), чем лишь монотерапия вилдаглиптином. Концентрация ЛПВП возрастает на фоне дексаметазона (+ 46%), что, вероятно, обусловлено усилением протеинсинтетической функции печени. Вилдаглиптин усиливает данную тенденцию, обеспечивая дальнейший рост ЛПВП (табл. 1). ЭМГП-сукцинат сохраняет показатели ЛПВП выше значений контроля, но в меньшей степени, чем гипогликемическое средство.

Таблица 1

Биохимические показатели крови белых крыс серии с этилметилгидроксипиридина сукцинатом на фоне дексаметазона, холестерина и вилдаглиптина ($M \pm m$)

	Показатели	Общий белок, г/л	Альбумины, г/л	Общий холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л
1	Интактные	$66,4 \pm 4,9$	$34,42 \pm 0,81$	$0,66 \pm 0,09$	$1,02 \pm 0,31$	$0,40 \pm 0,04$
2	Контроль дексаметазон + холестерин	$73,0 \pm 13,39$ Ринт < 0,001	$39,36 \pm 4,43$ Ринт < 0,03	$1,6 \pm 0,2$ Ринт < 0,001	$1,97 \pm 0,30$ Ринт < 0,002	$0,78 \pm 0,08$ Ринт < 0,01

3	Дексаметазон + холестерин + вилдаглиптин	74,5±9,3 Ринт.>0,05 Рконт.>0,05	38,07±3,24 Ринт<0,04 Рконт.>0,05	1,48±0,34 р _{инт} <0,001 Рконт.>0,05	1,23±0,19 р _{инт} . <0,002 Р _{конт} .>0,05	1,14±0,26 Ринт<0,01 Рконт <0,01
4	Этилметилгид- роксипиридина сукцинат + дексаметазон + холестерин+ вилдаглиптин	67,4±7,36 Ринт.>0,05 Рконт >0,05 Рвил. >0,05	40,0 ± 3,74 Ринт<0,04 Рконт .>0,05 Рвил. >0,05	1,24±0,18 Ринт<0,001 Рконт<0,001 Рвил. >0,05	0,86±0,15 Ринт.>0,05 Рконт <0,001 Рвил<0,001	0,94±0,22 Ринт<0,001 Рвил >0,05 Рконт <0,001

Примечание: Ринт.<0,001 – достоверность рассчитана по отношению к интактным животным; Рконт.>0,05 – достоверность рассчитана по отношению к данным серии контроля; Рвил. – достоверность рассчитана по отношению к данным серии с вилдаглиптином.

Активность фермента АЛАТ возрастает на фоне гиперхолестеринемии и дексаметазона на 68% от уровня интактных животных (табл. 2) вследствие повышенной метаболической нагрузки на гепатоциты. Подключение 3-го компонента – вилдаглиптина 0,4 мг/кг в схему эксперимента приводит к существенному росту активности АЛАТ (+ 372%) к исходным данным и + 179% к данным предыдущей серии (без гипогликемического препарата), возможно, данный рост активности обусловлен выраженной метаболической перегрузкой печени. Однако введение этилметилгидроксипиридина сукцината в схему эксперимента обеспечило снижение значений АЛАТ на 60% по сравнению с предыдущей серией (табл. 2), что свидетельствует о гепатопротекторной активности антиоксиданта.

Таблица 2

Биохимические показатели серии с этилметилгидроксипиридина сукцинатом на фоне холестерина и вилдаглиптина, М±м

	Показатели	АЛАТ, ЕД	АСАТ, ЕД	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мг/дл
1	Интактные	55,8 ± 9,23	164,8±15,97	4,52±0,51	0,054±0,005
2	Контроль дексаметазон + холестерин	94,2±6,97 Ринт<0,001	244.,6±8,62 Ринт<0,001	7,3±1,52 Ринт<0,004	0,055±0,003 Ринт<0,003
3	Дексаметазон + холестерин+ вилдаглиптин	263,4±64,22 Ринт<0,03 Рконт <0,001	229,0±22,65 Ринт<0,001 Рконт >0,05	9,33±2,32 Ринт<0,001 Рконт .>0,05	0,065±0,006 Ринт<0,001 Рконт<0,02
4	Этилметилгид- роксипиридина +дексаметазон + холестерин + вилдаглиптин	105,8±18,41 Ринт<0,001 Рконт >0,05 Рвил<0,001	258,6±38,16 Ринт<0,001 Рконт >0,05 Рвил.>0,05	7,42±2,29 Ринт<0,001 Рконт >0,05 Рвил.>0,05	0,057±0,005 Ринт>0,05 Конт >0,05 Рвил.<0,04

Примечание: Ринт<0,001 – достоверность рассчитана по отношению к интактным животным; Рконт.>0,05 – достоверность рассчитана по отношению к данным серии контроля; Рвил. – достоверность рассчитана по отношению к данным серии с вилдаглиптином.

Активность фермента АСАТ не изменялась в сериях эксперимента, что подтверждает сравнительно более выраженную чувствительность гепатоцитов к примененной интенсивной метаболической нагрузке холестерином, дексаметазоном и вилдаглиптином.

Нарастание продуктов метаболизма печени – мочевины (+ 62% в серии с холестерином, дексаметазоном и + 106% в серии с вилдаглиптином по отношению к интактным) на фоне ксенобиотиков также подтверждает предположение об усилении синтетических процессов, обусловленных повышенными дозами дексаметазона (табл. 2). Аналогична и динамика креатинина в сериях опытов – нарастание при увеличении метаболической нагрузки, однако в серии с этилметилгидроксипиридина сукцинатом значения креатинина не отличаются от интактных крыс, что, вероятно, обусловлено снижением метаболической нагрузки из-за стабилизации мембран лизосом гепатоцитов и снижения активности ферментов, участвующих в процессах микросомального окисления в гепатоцитах и биотрансформации ксенобиотиков [6-8].

Выводы

1. Холестериновая нагрузка усугубляет гипергликемию и снижает адаптацию инсулярного аппарата при дексаметазоновой гипергликемии.

2. Вилдаглиптин корригирует рост гипергликемии в условиях сочетанных метаболических нарушений и сохраняет регуляторную способность бета-клеток поджелудочной железы.

3. Комбинированное применение вилдаглиптина и ЭМГП-сукцината оказывает синергетический эффект в условиях дисметаболических нарушений, потенцирует снижение холестерина, триглицеридов и сохраняет высокий уровень ЛПВП.

4. ЭМГП-сукцинат проявляет гепатопротекторную активность в условиях дисметаболических нарушений, ограничивая рост ферментов (АЛАТ) и повышая альбуминосинтезирующую функцию печени при дислипидемии и гиперкортикостероидемии.

Список литературы

1. Занозина О.В., Боровков Н.Н. Щербатюк Т.Г. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности // Современные е технологии в медицине. 2010. № 3. С. 104 –112.
2. Таранцова А.В. Эффективность препаратов на основе этилметилгидроксипиридина сукцината: обзор литературы и личный опыт // Фарматека. 2018. №5. С. 16-25. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.5.16-25.

3. Куркин Д.В., Волотова Е.В., Бакулин Д.А., Ломкина Е.М., Тюренков И.Н. Система инкретинов как перспективная фармакологическая мишень для сахароснижающей терапии // Фарматека. 2016. №5. С. 45-50.
4. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Антиоксиданты в лечении и профилактике сахарного диабета // Сахарный диабет . 2011. №3. С. 47–52.
5. Poitout V. Lipotoxicity impairs incretin signalling. Diabetologia. 2013. V. 56(2). P.231-233. DOI: 10.1007/s00125-012-2788-6.
6. Волчегорский И. А., Рассохина Л. М., Мирошниченко И. Ю. Инсулинпотенцирующее действие антиоксидантов при экспериментальном сахарном диабете // Проблемы эндокринологии. 2010. Т. 56(2). С. 27-35.
7. Горшков И.П., Черных Т.М. Опыт применения этилметилгидроксипиридина сукцината в сочетании с в• витаминоподобными веществами в терапии больных сахарным диабетом 2-го типа с диабетической полинейропатией // Молодой учёный. 2015. № 22 (102). С. 255-260. URL <https://moluch.ru/archive/102/23146/> (дата обращения: 10.01.2020).
8. Цыганкова О. В., Веретюк В.В., Аметов А.С. Инкретины сегодня: множественные эффекты и терапевтический потенциал // Сахарный диабет. 2019. Т. 22. № 1. С. 70-78.