

УДК 616.62-008.22-085:615.272.3

DOI: 10.34215/1609-1175-2023-4-77-81



Влияние различных схем фармакотерапии на состояние углеводного обмена у пациентов с расстройством мочеиспускания

В.В. Данилов^{1,3}, Е.В. Елисеева¹, В.В. Данилов^{3,4}, И.Ю. Вольных^{1,2}, А.В. Тыртышникова¹, М.М. Пискун¹, В.В. Данилов^{1,3}

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Клиническая больница «РЖД-Медицина», Владивосток, Россия

³ Медицинский центр «Патология мочеиспускания», Владивосток, Россия

⁴ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

Цель: оценить эффективность и безопасность применения различных схем фармакотерапии у пациентов с расстройствами мочеиспускания и сахарным диабетом 2-го типа на этапе подготовки к оперативному вмешательству. **Материалы и методы:** исследовали 130 человек (56 мужчин и 74 женщины) в возрасте 18–81 год, получавших стандартизированные дозы сахароснижающих препаратов в комбинации с $\alpha 1$ -адреноблокаторами (доксазозин, теразозин) и витаминоподобными препаратами (α -липоевая кислота, левокарнитин). Пациенты были разделены на мужскую и женскую подгруппы, а также на возрастные подгруппы – младше 65 и старше 65 лет. Использованы табличные методы оценки клинической симптоматики расстройств мочеиспускания, инструментальные, лабораторные и статистические методы (критерий Манна – Уитни, коэффициент ранговой корреляции Спирмена). **Результаты:** длительность терапии составила в среднем 16 ± 2 месяца. При назначении $\alpha 1$ -адреноблокаторов отмечаются положительные изменения уровней сывороточной глюкозы и инсулина. В общей группе наблюдения выявляется достоверное снижение уровня глюкозы крови с 6,64 до 6,27 ммоль/л, инсулина с 18,07 до 14,03 мЕд/мл и С-пептида с 3,67 до 2,98 нг/мл. В мужской подгруппе содержание глюкозы снизилось с 6,45 до 6,00 ммоль/л, инсулина с 18,92 до 13,99 мЕд/мл, С-пептида с 3,76 до 2,97 нг/мл. В женской подгруппе наблюдения уровни глюкозы крови снизились с 6,98 до 6,77 ммоль/л, инсулина с 16,41 до 14,1 мЕд/мл, С-пептида с 3,51 до 2,99 нг/мл. В группе пациентов младше 65 лет также наблюдалось снижение показателей глюкозы с 6,22 до 5,93 ммоль/л, инсулина с 17,87 до 14,36 мЕд/мл, С-пептида с 3,49 до 3,01 нг/мл. В группе пациентов старше 65 лет установлена аналогичная динамика этих показателей. **Заключение:** $\alpha 1$ -адреноблокаторы в комбинации с витаминоподобными препаратами способствуют снижению уровней сывороточной глюкозы, инсулина, с-пептида при длительной (не менее 1 года) терапии, что может быть перспективно при коррекции метаболических нарушений в период подготовки к оперативному вмешательству.

Ключевые слова: $\alpha 1$ -адреноблокаторы, углеводный обмен, нарушение мочеиспускания

Поступила в редакцию: 09.05.23. Получена после доработки: 15.05.23, 18.05.23, 06.09.23, 09.10.23. Принята к публикации: 07.12.23

Для цитирования: Данилов В.В., Елисеева Е.В., Данилов В.В., Вольных И.Ю., Тыртышникова А.В., Пискун М.М., Данилов В.В. Влияние различных схем фармакотерапии на состояние углеводного обмена у пациентов с расстройством мочеиспускания. Тихоокеанский медицинский журнал. 2023;4:77–81. doi: 10.34215/1609-1175-2023-4-77-81

Для корреспонденции: Данилов Виталий Вадимович – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, Океанский проспект, 2); ORCID: 0000-0002-7947-2873; тел.: +7 (924)129-84-60; e-mail: vitaliy.danilov.93@internet.ru

Effect of various pharmacotherapy regimens on the state of carbohydrate metabolism in patients with urination disorders

V.V. Danilov^{1,3}, E.V. Eliseeva¹, V.V. Danilov^{3,4}, I.Yu. Volnykh^{1,2}, A.V. Tyrtyschnikova¹, M.M. Piskun¹, V.V. Danilov^{1,3}

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Clinical Hospital RZD-Medicine, Vladivostok, Russia; ³ Medical center "Pathology of urination", Vladivostok, Russia; ⁴ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Aim. To evaluate the efficacy and safety of various pharmacotherapy regimens in patients with urination disorders and type 2 diabetes mellitus during their preparation for surgery. **Materials and methods.** In total, 130 people (56 men and 74 women) aged from 18 to 81 years (average 65 years) were included in the research. All the patients were on standardized hypoglycemic therapy in combination with $\alpha 1$ -blockers (doxazosin, terazosin) and vitamin-like drugs (α -lipoic acid, levocarnitine). Patients were divided into male and female subgroups, as well as into age subgroups, including under 65 years and over 65 years. Tabular methods of assessing the clinical symptoms of urinary disorders were used, along with instrumental, laboratory, and statistical methods (Mann-Whitney test, Spearman rank correlation coefficient). **Results.** The duration of therapy averaged 16 ± 2 months. The observation found that $\alpha 1$ -blockers lead to a number of positive changes in the composition of carbohydrate metabolism, i.e., the level of serum glucose and insulin. In the general observation group, a significant decrease in blood glucose from 6.64 to 6.27 mmol/L, insulin from 18.07 to 14.03 mU/mL, and C-peptide from 3.67 to 2.98 ng/mL was detected. In the male subgroup, glucose levels decreased from 6.45 to 6.00 mmol/L, insulin from 18.92 to 13.99 mU/mL, and C-peptide from 3.76 to 2.97 ng/mL. In the female subgroup, blood glucose levels decreased from 6.98 to 6.77 mmol/L, insulin

from 16.41 to 14.1 mU/mL, and C-peptide from 3.51 to 2.99 ng/mL. In the group of patients younger than 65 years of age, a decrease in glucose from 6.22 to 5.93 mmol/L, insulin from 17.87 to 14.36 mU/mL, and C-peptide from 3.49 to 3.01 ng/mL were also observed. In the group of patients older than 65 years of age, similar dynamics of the above parameters was established. **Conclusions.** The data obtained suggest that α 1-blockers in combination with vitamin-like drugs contribute to reducing the level of serum glucose, insulin, and C-peptide during a long-term (at least 1 year) therapy, which may be promising in the correction of metabolic disorders during preparation of patients for surgery.

Keywords: *alpha1-blockers, carbohydrate metabolism, urination disorders*

Received 9 May 2023; Revised 15, 18 May, 6 September, 9 October 2023; Accepted 7 December 2023

For citation: Danilov V.V., Eliseeva E.V., Danilov V.V., Volnykh I.Yu., Tyrtshnikova A.V., Piskun M.M., Danilov V.V. Effect of various pharmacotherapy regimens on the state of carbohydrate metabolism in patients with urination disorders. *Pacific Medical Journal.* 2023;4:77–81. doi: 10.34215/1609-1175-2023-4-77-81

Corresponding author: Vitaliy V. Danilov, post-graduate student of the Department of General and Clinical Pharmacology of Pacific State Medical University (2 Okeansky prospect, Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0000-0002-7947-2873; phone: +7 (924) 129-84-60; e-mail: vitaliy.danilov.93@internet.ru

Одним из факторов риска, оказывающих негативное влияние на результат оперативного вмешательства, а также на эффективность реконструктивно-пластических операций, является диабетическая нейропатия. Расстройства мочеиспускания являются частыми осложнениями сахарного диабета. По разным оценкам, у 25–30% больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2), получающих пероральную сахароснижающую терапию [1], связанные с СД нарушения мочеиспускания варьируют в широком диапазоне: от гиперактивности мочевого пузыря до затруднения оттока мочи из него и задержки мочеиспускания. Число пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с плохо контролируемой гипергликемией неуклонно растет [2]. Установлена прямая корреляционная связь между повышенной концентрацией глюкозы крови и нарушением процессов тканевой регенерации [3].

Обычно α 1-адреноблокаторы (А1АБ) использовались для коррекции расстройств мочеиспускания [4]. В связи с появлением уроселективных А1АБ в клинической практике представляет интерес изучение возможности предоперационной коррекции углеводного обмена, результатом которой является повышение эффективности сахароснижающей терапии у пациентов с запланированным оперативным вмешательством.

Цель работы состояла в оценке эффективности и безопасности различных схем фармакотерапии у пациентов с расстройствами мочеиспускания и сахарным диабетом 2-го типа на этапе подготовки к оперативному вмешательству.

Материалы и методы

В исследование включены 130 человек, возраст от 18 до 81 года (среднее значение – 65 лет), из которых 56 мужчин и 74 женщины. Исследование рассмотрено и одобрено на заседании Междисциплинарного комитета по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Протокол № 10 от 15.06.2020 г.

Общая группа наблюдения была разделена по возрастному критерию на подгруппы: возраст до 65 лет и старше 65 лет. Набор материала выполнялся на базе Центра «Патология мочеиспускания» (г. Владивосток).

У всех пациентов проводилась комбинированная терапия с использованием α 1-адреноблокаторов, в режиме титрования 1–5 мг для теразозина и 1–4 мг для доксазозина, витаминоподобных препаратов (α -липоевая кислота, янтарная кислота, L-карнитин) в стандартных дозировках. При обследовании пациентов использованы табличные методы оценки клинической симптоматики расстройств мочеиспускания, методы инструментальной и лабораторной диагностики. Эффективность назначения препаратов оценивали по содержанию в крови глюкозы, инсулина, С-пептида и гликозилированного гемоглобина. Забор крови производили одновременно утром натощак.

Критериями исключения являлись наличие другой эндокринной патологии, онкологические заболевания, гематологические заболевания, врожденные патологии ЦНС и спинного мозга, недавно перенесенные оперативные вмешательства (полостные операции, нейрохирургические операции, травмы), беременные и кормящие, наличие психических заболеваний, ОНМК в анамнезе, инфаркт миокарда в анамнезе.

Для сравнения данных в группах перед наблюдением и в конце наблюдения использован непараметрический критерий Манна – Уитни, а также расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости принят был равным 0,05.

Результаты исследования

Продолжительность терапии составила в среднем 16 ± 2 месяца. В подгруппе мужчин длительность терапии составила 16 ± 3 месяца, а в женской подгруппе – 17 ± 4 месяца. У пациентов моложе 65 лет средняя длительность лечения составила 11 ± 3 месяца, в то время как у пациентов старше 65 лет длительность назначения препаратов в комбинированной терапии составила 20 ± 3 месяца.

В процессе наблюдения отмечен ряд положительных изменений углеводного обмена при назначении А1АБ. При длительной терапии происходило снижение уровня сывороточной глюкозы, инсулина крови, С-пептида (табл. 1–5).

В общей группе наблюдения отмечено достоверное снижение уровня сахара крови с $6,64 \pm 0,19$ до $6,27 \pm$

0,13 ммоль/л, инсулина – с $18,07 \pm 1,38$ до $14,03 \pm 0,98$ мЕд/мл и С-пептида – с $3,67 \pm 0,24$ до $2,98 \pm 0,16$ нг/мл (табл. 1).

В исследование вошли как женщины, так и мужчины. Группа наблюдения оказалась весьма вариабельной по возрастному профилю, ввиду чего анализ полученных данных проводился как по полу, так и по возрасту.

При проведении фармакотерапии сахар крови в мужской подгруппе снизился с $6,45 \pm 0,22$ до $6,00 \pm 0,13$ ммоль/л, инсулин – с $18,92 \pm 1,73$ до $13,99 \pm 1,11$ мЕд/мл, С-пептид – с $3,76 \pm 0,29$ до $2,97 \pm 0,19$ нг/мл. Достоверные изменения указывают на системный характер, что является результатом терапии с применением А1АБ (табл. 2).

В женской группе наблюдения уровень глюкозы крови снизился с $6,98 \pm 0,34$ до $6,77 \pm 0,28$ ммоль/л, инсулин – с $16,41 \pm 2,3$ до $14,1 \pm 1,96$ мЕд/мл, С-пептид – с $3,51 \pm 0,41$ до $2,99 \pm 0,27$ нг/мл.

Гликозилированный гемоглобин в данной подгруппе остался без изменений (табл. 3).

Как указывалось ранее, в общей группе наблюдения возрастная вариабельность была довольно широкой,

что потребовало выполнить разделение пациентов по границе возраста 65 лет.

Уровень глюкозы крови снизился с $6,22 \pm 0,22$ до $5,93 \pm 0,19$ ммоль/л, инсулин – с $17,87 \pm 2,07$ до $14,36 \pm 1,38$ мЕд/мл, С-пептид – с $3,49 \pm 0,41$ до $3,01 \pm 0,26$ нг/мл (табл. 4).

В группе пациентов старше 65 лет изначально уровень глюкозы крови был более высоким, чем у пациентов молодого возраста. При этом на фоне терапии выявляется положительная динамика, уровень глюкозы крови снижается с $7,03 \pm 0,3$ до $6,59 \pm 0,18$ ммоль/л, инсулин крови – с $18,3 \pm 1,82$ до $13,65 \pm 1,42$ мЕд/мл, С-пептида – с $3,85 \pm 0,32$ до $2,94 \pm 0,18$ нг/мл (табл. 5).

Обсуждение полученных результатов

Клинические и уродинамические проявления назначения А1АБ возникают вследствие улучшения тканевых обменных процессов и восстановления вегетативной регуляции органов [5]. Курсовое назначение А1АБ в сочетании с витаминоподобными препаратами позволяет эффективно корректировать

Таблица 1

Динамика углеводного обмена в общей группе наблюдения

Общая группа наблюдения (n = 130)			
Показатель	До наблюдения	В конце наблюдения	Достоверность, p
Схемы фармакотерапии	2- и 3-компонентная	1 компонент + А1АБ и ВП препараты	
Глюкоза, ммоль/л	$6,64 \pm 0,19$	$6,27 \pm 0,13$	0,02
Инсулин, мЕд/мл	$18,07 \pm 1,38$	$14,03 \pm 0,98$	0,002
С-пептид, нг/мл	$3,67 \pm 0,24$	$2,98 \pm 0,16$	0,000008
Гликозилированный гемоглобин, %	$5,94 \pm 0,13$	$5,84 \pm 0,08$	0,15

Таблица 2

Динамика углеводного обмена в группе пациентов мужского пола

Подгруппа мужчин (n = 73)			
Показатель	До наблюдения	В конце наблюдения	Достоверность, p
Схемы фармакотерапии	2- и 3-компонентная	1 компонент + А1АБ и ВП препараты	
Глюкоза, ммоль/л	$6,45 \pm 0,22$	$6,00 \pm 0,13$	0,02
Инсулин, мЕд/мл	$18,92 \pm 1,73$	$13,99 \pm 1,11$	0,003
С-пептид, нг/мл	$3,76 \pm 0,29$	$2,97 \pm 0,19$	0,0002
Гликозилированный гемоглобин, %	$5,87 \pm 0,16$	$5,71 \pm 0,08$	0,12

Таблица 3

Динамика углеводного обмена в группе пациентов женского пола

Подгруппа женщин (n = 57)			
Показатель	До наблюдения	В конце наблюдения	Достоверность, p
Схемы фармакотерапии	2- и 3-компонентная	1 компонент + А1АБ и ВП препараты	
Глюкоза, ммоль/л	$6,98 \pm 0,34$	$6,77 \pm 0,28$	0,22
Инсулин, мЕд/мл	$16,41 \pm 2,3$	$14,1 \pm 1,96$	0,1
С-пептид, нг/мл	$3,51 \pm 0,41$	$2,99 \pm 0,27$	0,05
Гликозилированный гемоглобин, %	$6,12 \pm 0,22$	$6,12 \pm 0,16$	0,48

Таблица 4

Динамика гликемического профиля в возрастной группе пациентов младше 65 лет

Подгруппа младше 65 лет (n = 57)			
Показатель	До наблюдения	В конце наблюдения	Достоверность, p
Схемы фармакотерапии	2- и 3-компонентная	1 компонент + А1АБ и ВП препараты	
Глюкоза, ммоль/л	6,22 ± 0,22	5,93 ± 0,19	0,08
Инсулин, мЕд/мл	17,87 ± 2,07	14,36 ± 1,38	0,06
С-пептид, нг/мл	3,49 ± 0,41	3,01 ± 0,26	0,03
Гликозилированный гемоглобин, %	5,80 ± 0,15	5,68 ± 0,11	0,17

Таблица 5

Динамика гликемического профиля в возрастной группе пациентов старше 65 лет

Подгруппа старше 65 лет (n=73)			
Показатель	До наблюдения	В конце наблюдения	Достоверность, p
Схемы фармакотерапии	2- и 3-компонентная	1 компонент + А1АБ и ВП препараты	
Глюкоза, ммоль/л	7,03 ± 0,3	6,59 ± 0,18	0,05
Инсулин, мЕд/мл	18,3 ± 1,82	13,65 ± 1,42	0,0008
С-пептид, нг/мл	3,85 ± 0,32	2,94 ± 0,18	0,0002
Гликозилированный гемоглобин, %	6,12 ± 0,22	6,02 ± 0,1	0,29

углеводный обмен при уродинамическом неинвазивном мониторинге. Аналогичные результаты получены при изучении показателей углеводного обмена у пациентов кардиологического профиля. На фоне терапии α -блокаторами у них наблюдается снижение инсулина с $8,4 \pm 5,8$ до $7,9 \pm 6,2$ мЕд/л [6]. При этом также снижается уровень глюкозы крови с $5,3 \pm 0,6$ до $5,1 \pm 0,5$ ммоль/л, но содержание Hb1Ac практически не изменяется. Значимое снижение показателей углеводного обмена обнаружено при назначении доксазозина через 26 недель приема [7]. Обнаружено снижение инсулина плазмы с $16,04 \pm 1,8$ до $10,99 \pm 0,9$ мЕд/мл и незначительное колебание уровня глюкозы крови ($22,54 \pm 1,6$ против $20,83 \pm 1,6$ г/дл, $p < 0,05$) [8]. Влияние А1АБ на уровень инсулина показан также в других исследованиях [9, 10].

Влияние на углеводный обмен в нашем исследовании оказалось более значимым. Объяснить данный эффект можно использованием дополнительных лекарственных средств, в частности органических кислот (липоевая и янтарная, левокарнитин) и непосредственно витаминов группы В. Согласно современной биохимической модели обменных процессов, представленные в исследовании результаты являются отражением повышения чувствительности клеточного рецепторного аппарата к инсулину [11]. Это, в свою очередь, приводит к рефлекторному уменьшению секреции гормона.

В нашем исследовании наблюдались кураторские пациенты, у которых уровень гликозилированного гемоглобина в большинстве случаев не выходил за пределы 7%. Поскольку эндокринный механизм регулирования на момент начала терапии оставался сохранным, достоверного снижения показателей

углеводного обмена за время биохимического мониторинга не установлено. Следует также отметить динамику С-пептида, эквивалентно отражающую секрецию инсулина. Она указывает на снижение потребности и улучшение восприятия гормона тканями.

Можно полагать, что в возрасте старше 60 лет происходит переход через границу необратимых изменений, своего рода преодоление «точки невозврата», когда фармакологическая коррекция может оказаться неэффективной. Таким образом, биохимическую коррекцию нарушений углеводного обмена целесообразно начинать в молодом возрасте при возможности обеспечения патогенетической коррекции с А1АБ. Это позволит своевременно и безопасно проводить лечение у пациентов с нарушением мочеиспускания, в том числе в предоперационном периоде.

Выводы

1. Проведение лечения $\alpha 1$ -адреноблокаторами в комбинации с витаминоподобными препаратами приводит к снижению уровня глюкозы крови и гиперинсулинемии.

2. Эффективность коррекции нарушений углеводного обмена выше в группе пациентов мужского пола и в группе пациентов старше 65 лет.

3. Фармакотерапия с назначением уроселективных $\alpha 1$ -адреноблокаторов может быть рекомендована при коррекции метаболических нарушений в период подготовки к оперативному вмешательству по поводу расстройств мочеиспускания.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов,

связанных с публикацией настоящей статьи. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ДВВ, ЕЕВ

Сбор и обработка материала – ДВВ, ПММ

Обработка источников литературы – ДВВ, ДВВ

Написание текста – ДВВ, ЕЕВ, ДВВ, ВИЮ, ТАВ, ПММ, ДВВ

Редактирование – ДВВ, ЕЕВ, ДВВ, ВИЮ, ТАВ, ПММ, ДВВ

Литература / References

1. Кузьмин И.В., Шабудина Н.О., Аль-Шукри А.С. Симптоматика и клиническое течение цистопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Сахарный диабет. 2013;16(2):73–6. [Kuzmin IV, Shabudina NO, Al-Shukri AS. Symptoms and clinical course of cystopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2013;16(2):73–6 (In Russ.)]. doi: 10.14341/2072-0351-3759
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104–23. [Dedov II., Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, Mokrysheva NG. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104–23 (In Russ.)].
3. Ефимов Е.В., Шапкин Ю.Г. Метаболические нарушения в основе расстройств регенерации при сахарном диабете. Журнал «Земский Врач». 2014;23(2):26–8. [Efimov EV, Shapkin YuG. Metabolic disorders in the basis of regeneration disorders in diabetes mellitus. *Zemskoj vrach*. 2014;23(2):26–8 (In Russ.)].
4. Данилов В.В., Нидзельский П.Д. Современная урология и реализация ее новых направлений в условиях многопрофильного стационара. Тихоокеанский медицинский журнал. 2011;1:5–8. [Danilov VV, Nidzelsky PD. Modern urology and the implementation of its new directions in a multidisciplinary hospital. *Pacific Medical Journal*. 2011;1:5–8 (In Russ.)].
5. Сухоруков В.С., Нарциссов Р.П., Петричук С.В. Сравнительная диагностическая ценность анализа скелетной мышцы и лимфоцитов при митохондриальных болезнях. Архив патологии. 2000;62(2):19–21. [Sukhorukov VS, Narcissov RP, Petrichuk SV. Comparative diagnostic value of skeletal muscle and lymphocyte analysis in mitochondrial diseases. *Arkhiv Patologii*. 2000;62(2):19–21 (In Russ.)].
5. Pollare T., Lithell H., Selinus I., Berne C. Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia*. 1988;31(7):415–20. doi: 10.1007/BF00271585
6. Lehtonen A. Doxazosin effects on insulin and glucose in hypertensive patients. *AHJ*. 1991;121(4):1307–11. doi: 10.1016/0002-8703(91)90438-N
7. Giorda C., Appendino M. Effects of Doxazosin, a Selective α_1 -Inhibitor, on Plasma Insulin and Blood Glucose Response to a Glucose Tolerance Test in Essential Hypertension. *Metabolism*. 1993;42(11):1440–2. doi: 10.1016/0026-0495(93)90196-U
8. Ueshiba H., Miyachi Y. Effect of Doxazosin on Insulin Resistance in Hypertensive Patients with Obesity. *Horm Metab Res*. 2003;35(9):532–6. doi: 10.1055/s-2003-42654
9. Tory M. Hagen, Jiankang Liu, Jens Lykkesfeldt, Carol M. Wehr, Russell T. Ingersoll, Vladimir Vinarsky, James C. Bartholomew, and Bruce N. Ames. Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress. *PNAS*. 2002;99(4):1870–5. doi: 10.1073/pnas.261708898
10. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. Сахарный диабет. 2014;(2):29–40. [Tkachuk VA, Vorotnikov AV. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance Development. *Diabetes mellitus*. 2014;(2):29–40. (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM2014229-40