

УДК 616-008.9

## Роль оксидативного стресса в патофизиологии сахарного диабета 1-го типа

Быков Ю.В., Батурин В.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

Сахарный диабет (СД) 1-го типа является одной из распространенных эндокринопатий детского возраста. Данное заболевание характеризуется высокой частотой развития острых и хронических осложнений. Несмотря на установленную аутоиммунную природу СД 1-го типа, продолжается поиск новых патофизиологических механизмов развития как самого заболевания, так и его осложнений. Оксидативный стресс (ОС) рассматривается как важная составляющая патогенеза многих заболеваний, в том числе СД 1-го и 2-го типов. ОС представляет собой патологическое состояние, когда скорость образования свободных радикалов превышает возможности антиоксидантной защиты организма, что приводит к токсическому поражению клетки. ОС может быть вовлечен в патогенез СД 1-го типа, за счет повреждения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. ОС играет важную роль в развитии диабетических осложнений за счет запуска процессов аутоокисления глюкозы, нарушения выработки оксида азота и снижения функции антиоксидантных ферментов. Из возможных маркеров ОС на фоне СД 1-го типа рассматриваются: малоновый диальдегид, 8-изо-простагландин F<sub>2a</sub>, миелопероксидаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и др. Максимально раннее выявление проявлений ОС у детей с СД 1-го типа может не только помочь вовремя диагностировать диабетические осложнения, но и решать важные профилактические задачи. Своевременная диагностика ОС при СД 1-го типа у детей и подростков также может улучшить терапевтические результаты.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа; дети и подростки; оксидативный стресс; осложнения

**Для цитирования:** Быков Ю.В., Батурин В.А. Роль оксидативного стресса в патофизиологии сахарного диабета 1-го типа. Патогенез. 2022; 20(4): 35-39

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2022.04.35-39

**Для корреспонденции:** Быков Юрий Витальевич, e-mail: yubikov@gmail.com

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Поступила:** 05.09.2022

## The role of oxidative stress in the pathophysiology of type 1 diabetes mellitus

Bykov Yu. V., Baturin V. A.

Stavropol State Medical University, Mira St. 310, Stavropol 310355017, Russian Federation

Type 1 diabetes mellitus (DM) is one of highly prevalent endocrinopathies of childhood. This disorder is characterized by a high incidence of acute and chronic complications. Although the autoimmune nature of type 1 DM has been established, searches are continuing for new pathophysiological mechanisms underlying both the disease itself and its complications. Oxidative stress (OS) is considered an important pathogenetic component of the development of numerous disorders, including type 1 and 2 DM. OS is a pathological state, in which free radicals are generated at a rate that overwhelms the capacity of the antioxidant defense with resultant toxic damage to cells. OS may be involved in the pathogenesis of type 1 DM by damaging pancreatic  $\beta$ -cells. OS plays an important role in the development of diabetic complications by triggering glucose autooxidation, impairing nitric oxide production, and decreasing antioxidant enzyme activity. Possible OS markers include malonic dialdehyde, 8-iso-prostaglandin F<sub>2a</sub>, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase. The earliest possible detection of OS in children with type 1 DM may help not only to diagnose timely diabetic complications but also to achieve important goals of prevention. Timely detection of OS in children and adolescents with type 1 DM may also improve therapeutic outcomes.

**Keywords:** type 1 diabetes mellitus; children and adolescents; oxidative stress; complications

**For citation:** Bykov Yu.V., Baturin V.A. [The role of oxidative stress in the pathophysiology of type 1 diabetes mellitus]. Patogenez [Pathogenesis]. 2022; 20(4): 35-39 (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2022.04.35-39

**For correspondence:** Bykov Yuri Vitalevich, e-mail: yubikov@gmail.com

**Financing.** The study has no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare that there are no conflicts of interest.

**Received:** 05.09.2022

### Введение

Распространенность СД 1-го типа растет в геометрической прогрессии со скоростью эпидемии [1]. На сегодняшний день это одно из наиболее распространенных хронических заболеваний детского возраста, кото-

рое составляет 10% от всех случаев СД [2-4]. По данным за 2019 год, у детей в возрасте до 15 лет общее число распространенных случаев во всем мире составило 600 900, а число новых случаев – 98 200 в год [3, 5]. Общим патофизиологическим признаком СД 1-го типа является потеря функциональной массы  $\beta$ -клеток в поджелудочной

железе, что приводит к резкому снижению или полному отсутствию секреции инсулина и последующей гипергликемии [1, 6-8]. Предполагается, что потеря функциональной массы  $\beta$ -клеток происходит по цепочке событий, аналогичной «помощи при самоубийстве» [8], где гибель  $\beta$ -клеток, вероятно, связана с активацией иммунной системы, которая, в свою очередь, и разрушает их. По сути, СД 1-го типа является хроническим аутоиммунным заболеванием [4, 5, 9]. Аутоиммунный процесс против  $\beta$ -клеток, запускается как триггерами окружающей среды: экологические факторы, инфекции, воздействие определенных токсинов (например, нитраты) [10], так и генетической предрасположенностью [2, 4, 6].

СД 1-го типа в детском и подростковом возрасте имеет достаточно большое количество осложнений, которые резко увеличивают затраты здравоохранения и повышают смертность у данного контингента пациентов [11, 12]. Осложнения при данной патологии делят на острые (гипогликемия, диабетический кетоацидоз) и хронические: микро- и макрососудистые (диабетическая нефропатия, ретинопатия, нейропатия, энцефалопатия и др) [5, 7]. Хотя существует множество исследований, направленных на выяснение молекулярных механизмов, лежащих в основе развития осложнений СД, их точная патофизиология до конца ещё не изучена [12]. Патогенез диабетических осложнений является многофакторным и, вероятно, представляет собой комбинацию, опосредованную хронической гипергликемией, оксидативным стрессом, и токсическим эффектом конечных продуктов гликирования [13]. Точное понимание патофизиологических механизмов при СД и его осложнениях может помочь клиницистам как можно раньше проводить диагностические мероприятия и в последующем своевременно назначать необходимую терапию [13].

### **Оксидативный стресс: основные патофизиологические звенья**

ОС характеризуется дисбалансом между образованием и деградацией активных форм кислорода (АФК) или активных форм азота (АФА) и сниженным уровнем антиоксидантов, вызывающих патологический эффект на работу клеточных механизмов [14-18]. Этот эффект может быть опосредован генетическим недостатком антиоксидантных ферментов, а также факторами окружающей среды (например, вирусные инфекции) [6]. Другими словами, ОС развивается, когда скорость образования свободных радикалов (СР) превышает возможности систем антиоксидантной защиты организма, что приводит к токсическому воздействию СР на клетки [12, 19]. Источниками образования этих СР могут быть либо экзогенные факторы (ионизирующее излучение, ультрафиолетовый свет, ионы тяжелых металлов, озон, загрязнение воздуха и т.д.), либо эндогенные факторы (дисфункция митохондрий, пероксисомы, двойная оксидаза, липоксигеназа и др) [14, 15].

Наиболее эффективные СР образуются из молекулярного кислорода: супероксидный анион ( $O_2^-$ ), перекись водорода ( $H_2O_2$ ), пероксильный радикал ( $ROO\cdot$ ), гидроксильный радикал ( $\cdot OH$ ) и пероксинитрит ( $ONOO^-$ ), которые и называются активными формами кислорода (АФК) [16, 17]. То есть АФК – это молекулы, химический состав которых придает им высокую реакционную способность, и они могут образовываться в результате метаболизма кислорода или азота [16]. Двойственность СР в биологических системах заключается в том, что на физиологическом уровне они играют решающую роль в клеточных процессах (защита от инфекционных агентов, индукция митогенного ответа и созревание клеточной структуры), тогда как их повышенный уровень уже вызывает патологический эффект [15]. Во время ОС происходит резкое повышение образования АФК/АФА, что приводит к окислительному повреждению клеточных компонентов, включая разрушение ДНК, повреждение белков и липидов [15, 16, 20].

Защита организма от ОС обеспечивается с помощью большого количества антиоксидантных веществ и ферментов, устраняющих ранее возникшие повреждения на фоне усиленной выработки АФК/АФА [21]. Антиоксидантная система состоит из ферментативных и неферментативных антиоксидантов [16]. Антиоксидантные ферменты включают: супероксиддисмутазу, глутатионпероксидазу и каталазу и другие ферменты, которые могут катализировать деградацию АФК/АФА [6, 16]. Неферментативные антиоксиданты включают: глутатион, полиамин и билирубин, которые могут непосредственно улавливать и поглощать СР, что приводит к устранению и уменьшению клеточных нарушений [20]. Когда антиоксидантная защита не в состоянии должным образом нейтрализовать АФК/АФА, они накапливаются в большом количестве и окисляют биомолекулы [16].

### **Оксидативный стресс в патофизиологии СД 1-го типа**

Известно, что ОС участвует в патогенезе широкого спектра заболеваний [15, 22]. Неудивительно, что на сегодняшний день ОС рассматривается в качестве одного из возможных компонентов патогенеза не только СД 2-го, но и СД 1-го типа [6]. Показано, что ОС играет ключевую роль в патофизиологии инсулинорезистентности при СД 1-го типа [20]. ОС может непосредственно повреждать  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, продуцирующие инсулин, и снижать чувствительность к инсулину, что впоследствии приводит к развитию СД [20, 23]. ОС может снижать периферическую чувствительность к инсулину по меньшей мере через пять основных молекулярных механизмов: 1) через дисфункцию  $\beta$ -клеток, 2) воспалительные реакции, 3) подавление и/или локализацию GLUT-4 (инсулинзависимый белок-переносчик глюкозы), 4) митохондриальную дисфункцию и 5) нарушение нормальных путей передачи сигналов инсулина [12, 20, 24].

Известно, что  $\beta$ -клетки поджелудочной железы особенно чувствительны к ОС из-за их высокой эндогенной продукции АФК и низкой антиоксидантной способности, что позволяет предположить, что ОС может играть важную роль в разрушении  $\beta$ -клеток [20, 23, 24].  $\beta$ -клетки экспрессируют низкие уровни антиоксидантных ферментов и тем самым повышают свою восприимчивость к ОС, что приводит к их повреждению и запускают «порочный круг» [21, 25, 26]. Приводятся данные свидетельствующие о роли АФК в нарушении функции  $\beta$ -клеток именно на фоне СД 1-го типа в детском возрасте, вызванном аутоиммунными реакциями, повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов, факторов роста, прокоагулянтных факторов, молекул адгезии и снижением высвобождения оксида азота, что приводит к эндотелиальной дисфункции при СД [6, 23, 27]. Более того, ОС возникает из-за нарушения биохимических процессов распада глюкозы, которая подвергается аутоокислению, генерируя АФК, которые, в свою очередь, могут непосредственно окислять и повреждать ДНК, РНК, белки и липиды, активируя ряд клеточных чувствительных к стрессу путей, которые вызывают повреждение в эндотелиальных клетках [28].

### **Роль оксидативного стресса в развитии осложнений при СД 1-го типа**

Одним из возможных механизмов развития осложнений на фоне СД 1-го типа в детском возрасте, может рассматриваться именно ОС [12, 29]. Неудовлетворительный гликемический контроль на фоне хронического течения СД 1-го типа часто приводит к усилению ОС, увеличению выработки СР, что может провоцировать возникновение диабетических осложнений [30-32]. Нарушение динамического окислительно-восстановительного баланса на фоне длительно протекающего СД у детей и подростков в конечном итоге приводит к повреждению клеток органов-мишеней, таких как головной мозг, почки, сердце, сетчатка и др. [17]. Показано, что ОС в первую очередь вызывает эндотелиальную дисфункцию, которая является основным патологическим фундаментом, на котором происходит развитие и прогрессирование осложнений при СД 1-го типа [26]. Сообщалось, что эндотелиальная дисфункция проявляется уже на ранних стадиях у пациентов с данной эндокринопатией, еще до начала клинических проявлений микро- и макрососудистых осложнений [26].

Был предложен ряд патофизиологических механизмов, способствующих увеличению и утяжелению диабетических осложнений на фоне ОС, включая аутоокисление глюкозы, нарушение выработки и активности оксида азота, активация протеинкиназы С и повышенная продукция супероксида [30, 31, 33]. Приводятся данные, что дефектная система антиоксидантной защиты провоцирует развитие осложнений на фоне СД 1-го типа из-за низкого уровня антиоксидантов в  $\beta$ -клетках (особенно чувствительных к АФК), а сама гипергликемия исто-

щает глутатион, вызывая усиленное неферментативное гликирование [23, 34]. Кроме того, ОС приводит к дисфункции эритроцитов, разрушению тромбоцитов, что может повлиять на функцию клеток крови и системы свертывания, приводя к различным микро- и макрососудистым осложнениям [33].

Длительный ОС из-за хронической гипергликемии и аутоиммунного воспаления способствует повреждению биомолекул (белков, липидов и ДНК) с дальнейшими патогенетическими процессами, такими как некроз клеток, изменения метаболической активности клеток и клеточной сигнализации, что усиливает запуск развития осложнений на фоне СД [21]. Также во время прогрессирования СД гипергликемия способствует дисфункции митохондрий и индуцирует все новое образование АФК, которые вызывают ОС уже в других органах и тканях [35].

### **Биомаркёры оксидативного стресса**

Некоторые биомаркёры ОС в виде продуктов окисления липидов, белков и нуклеиновых кислот были изучены у пациентов с СД 1-го типа, как на клинической, так и доклинической стадии заболевания [23]. Установлено, что хроническая гипергликемия и усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне ОС, тесно связаны [15]. Индикаторами ПОЛ являются изопростаны, такие как: 8-изо-простагландин F<sub>2a</sub> (8-изо-PGF<sub>2a</sub>), малоновый диальдегид (МДА), реакционноспособные вещества тиобарбитуровой кислоты и гидроксинонал [23]. Изопростаны считаются хорошими биомаркёрами ОС на фоне СД, поскольку они стабильны, образуются в процессе окисления арахидоновой кислоты АФК и повышаются при окислительном повреждении [36, 37]. МДА образуется в результате ПОЛ, который можно использовать в качестве биомаркёра при его реакции с тиобарбитуровой кислотой, и он играет важную роль в диагностике микрососудистых осложнений при СД 1-го типа [33, 34].

Известно, что АФК реагируют с некоторыми аминокислотами, что приводит к образованию модифицированных, денатурированных и нефункционирующих белков, которые могут служить маркёрами ОС [37]. Хроническая гипергликемия в результате образования СР вызывает модификацию белка (его гликирование и окислительную дегенерацию), а степень такого гликирования белка можно оценить при помощи определенных биомаркёров, таких как уровни гликированного гемоглобина и фруктозамина [37]. Миелопероксидаза катализирует превращение l-тирозина в 3,3-дителирозина, который формирует перекрестную связь между полипептидными цепями белков, что делает его перспективным биомаркёром для окисления белков при СД [34].

Определенные биомаркёры ОС полезны в диагностике окисления нуклеиновых кислот [38]. Так, каталаза является маркером метаболизма перекиси водорода, которая в избытке может вызвать серьезные повреждения



РНК и ДНК [34]. Показано, что на фоне СД выявляется дефицит каталазы  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что является диагностическим критерием повреждения  $\beta$ -клеток на фоне ОС [34]. Кроме того, АФК могут повреждать структуру ДНК, когда они вступают в реакцию с гуаниновыми основаниями, в результате чего при окислении гуанина образуется 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин, который также является биомаркером ОС [38, 39].

Супероксиддисмутаза является антиоксидантным ферментом, катализируя долю супероксида, первичной АФК в метаболизме кислорода, по отношению к молекулярному кислороду и пероксиду и таким образом может являться маркером ОС при СД [40]. Также показано, что СД вызывает изменения активности ферментов глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы и любое изменение их уровней делает клетки склонными к ОС и, следовательно, данные ферменты могут служить диагностическим критерием ОС [41].

### Заключение

Несмотря на доказанную аутоиммунную природу СД 1-го типа в детском возрасте, поиск новых патофизиологических механизмов в развитии данного заболевания является актуальной проблемой современной эндокринологии. ОС может являться не только одним из важных компонентов в патофизиологии самого СД, но и играть ключевую роль в возникновении диабетических осложнений по ходу прогрессирования данного заболевания. Определение биомаркеров микро- и макрососудистых осложнений у детей с СД 1-го типа является крайне важной диагностической задачей [13]. Поиск и разработка новых биомаркеров ОС может помочь в диагностике выраженности диабетических осложнений у детей и подростков [30]. Своевременная диагностика выраженности ОС на фоне СД 1-го типа может предотвратить развитие диабетических осложнений и как можно раньше произвести терапевтические вмешательства, направленные на лечение и профилактику осложнений у данного контингента больных.

### Список литературы / References

1. Mayer-Davis E.J., Kahkoska A.R., Jefferies C., Dabelea D., Balde N., Gong C.X., Aschner P., Craig M.E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes*. 2018; 19(27): 7–19. DOI: 10.1111/pedi.12773
2. Margaritis K., Margioulas-Siarkou G., Giza S., Kotanidou E.P., Tsinopoulou V.R., Christoforidis A. Micro-RNA Implications in Type-1 Diabetes Mellitus: A Review of Literature. *A. Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(22): 12165. DOI: 10.3390/ijms22212165
3. Patterson C.C., Karuranga S., Salpea P., Saedi P., Dahlquist G., Soltesz G., Ogle G.D. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019; 157: 107842. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107842
4. Predieri B., Bruzzi P., Bigi E., Ciancia S., Madeo S.F., Lucaccioni L., Iughetti L. Endocrine Disrupting Chemicals and Type 1 Diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(8): 2937. DOI: 10.3390/ijms21082937
5. Turton J.L., Raab R., Rooney K.B. Low-carbohydrate diets for type 1 diabetes mellitus: A systematic review. *PLoS One*. 2018; 13(3): e0194987. DOI: 10.1371/journal.pone.0194987
6. Abdel-Moneim A., El-Senousy W.M., Abdel-Latif M. Association between antioxidant enzyme activities and enterovirus-infected type 1 diabetic children. *Med. Princ. Pract.* 2018; 27: 86–91. DOI: 10.1159/000486718
7. Sekercioglu N., Lovblom L.E., Bjornstad P., Lovshin J.A., Lytvyn Y., Boulet G., Farooqi M.A., Orszag A., Lai V., Tse J., Cham L., Keenan H.A., Brent M.H., Paul N., Bril V., Perkins B.A., Cherneny D.Z. Risk Factors for Diabetic Kidney Disease in Adults With Longstanding Type 1 Diabetes: Results From the Canadian Study of Longevity in Diabetes. *Ren. Fail.* (2019); 41: 427–33. DOI: 10.1080/0886022X.2019.1614057
8. von Scholten B.J., Kreiner F.F., Gough S.C.L., von Herrath M. Current and future therapies for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2021; 64(5): 1037–1048. DOI: 10.1007/s00125-021-05398-3
9. Mandura R.A., Meligy O.A.E., Attar M.H., Alamoudi R.A. Diabetes Mellitus and Dental Health in Children: A Review of Literature. *Int. J. Clin. Pediatr. Dent.* 2021; 14(5): 719–725. DOI: 10.5005/jp-journals-10005-2006
10. Toren E., Burnette K.S., Banerjee R.R., Hunter C.S., Tse H.M. Partners in Crime: Beta-Cells and Autoimmune Responses Complicit in Type 1 Diabetes Pathogenesis. *Front. Immunol.* 2021; 12: 756548. DOI: 10.3389/fimmu.2021.756548
11. Bommer C., Heesemann E., Sagalova V., Manne-Goehler J., Atun R., Bärnighausen T., Vollmer S. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5(6): 423–430. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30097-9
12. Yarıbeygi H., Sathyapalan T., Atkin S.L., Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020; 2020: 8609213. DOI: 10.1155/2020/8609213
13. Wołoszyn-Durkiewicz A., Myśliwiec M. The prognostic value of inflammatory and vascular endothelial dysfunction biomarkers in microvascular and macrovascular complications in type 1 diabetes. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2019; 25(1): 28–35. DOI: 10.5114/pedm.2019.84710
14. Pang L., Lian X., Liu H., Zhang Y., Li Q., Cai Y., Ma H., Yu X. Understanding Diabetic Neuropathy: Focus on Oxidative Stress. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020; 2020: 9524635. DOI: 10.1155/2020/9524635
15. Singh A., Kukreti R., Saso L., Kukreti S. Molecules. Mechanistic Insight into Oxidative Stress-Triggered Signaling Pathways and Type 2. *Diabetes*. 2022; 27(3): 950. DOI: 10.3390/molecules27030950
16. García-Sánchez A., Miranda-Díaz A.G., Cardona-Muñoz E.G. The Role of Oxidative Stress in Physiopathology and Pharmacological Treatment with Pro- and Antioxidant Properties in Chronic Diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020; 2020: 2082145. DOI: 10.1155/2020/2082145
17. Kang Q., Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox. Biol.* 2020; 37: 101799. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101799
18. Chu PM, Yu CC, Tsai KL, Hsieh PL. Regulation of Oxidative Stress by Long Non-Coding RNAs in Vascular Complications of Diabetes. *Life (Basel)*. 2022; 12(2): 274. DOI: 10.3390/life12020274
19. Yarıbeygi H., Farrokhi F. R., Rezaee R., Sahebkar A. Oxidative stress induces renal failure: a review of possible molecular pathways. *J. Cell. Biochem.* 2018; 119(4): 2990–2998. DOI: 10.1002/jcb.26450
20. Xu Y., Tang G., Zhang C., Wang N., Feng Y. Gallic Acid and Diabetes Mellitus: Its Association with Oxidative Stress. *Molecules*. 2021; 26(23): 7115. DOI: 10.3390/molecules26237115
21. Varvarovská J., Racek J., Stetina R., Sýkora J., Pomahacová R., Rusavý Z., Lacigová S., Trefil L., Siala K., Stozický F. Aspects of oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus. *Biomed. Pharmacother.* 2004; 58(10): 539–545. DOI: 10.1016/j.biopha.2004.09.011
22. Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., Gargiulo G., Testa G., Cacciatore F., Bonaduce D., Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin. Interv. Aging*. 2018; 13: 757–772. DOI: 10.2147/CIA.S158513
23. Bigagli E., Lodovici M. Circulating Oxidative Stress Biomarkers in Clinical Studies on Type 2 Diabetes and Its Complications. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019: 5953685. DOI: 10.1155/2019/5953685
24. Eguchi N., Vaziri N.D., Dafoe D.C., Ichii H. The Role of Oxidative Stress in Pancreatic  $\beta$  Cell Dysfunction in Diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(4): 1509. DOI: 10.3390/ijms22041509

25. Dinić S., Grdović N., Uskoković A., Đorđević M., Mihailović M., Jovanović J.A., Poznanović G., Vidaković M. CXCL12 protects pancreatic  $\beta$ -cells from oxidative stress by a Nrf2-induced increase in catalase expression and activity. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2016; 92: 436–454. DOI: 10.2183/pjab.92.436
26. Colomo N., López-Siguero J.P., Leiva I., Fuentes N., Rubio-Martín E., Omiste A., Guerrero M., Tapia M.J., Martín-Tejedor B., Ruiz de Adana M.S., Oliveira G. Relationship between glucose control, glycaemic variability, and oxidative stress in children with type 1 diabetes. *Endocrinol. Diabetes Nutr. (Engl. Ed.)*. 2019; 66(9): 540–549. DOI: 10.1016/j.endinu.2018.12.010
27. Kaur R., Kaur M., Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovascular Diabetology*. 2018; 17(1): 121. DOI: 10.1186/s12933-018-0763-3
28. Schwartz S. S., Epstein S., Corkey B. E., Grant S.F., Iii J.R., Aguilar R.B., Herman M.E. A unified pathophysiological construct of diabetes and its complications. *Trends Endocrinol. Metab.* 2017; 28(9): 645–655. DOI: 10.1016/j.tem.2017.05.005
29. Yarıbeygi H., Farrokhi F. R., Butler A. E., Sahebkar A. Insulin resistance: review of the underlying molecular mechanisms. *J. Cell. Physiol.* 2019; 234(6): 8152–8161. DOI: 10.1002/jcp.27603
30. Sharma G., Muller D.P., O’Riordan S.M., Bryan S., Dattani M.T., Hindmarsh P.C., Mills K. Urinary conjugated  $\alpha$ -tocopheronolactone—a biomarker of oxidative stress in children with type 1 diabetes. *Free Radic. Biol. Med.* 2013; 55: 54–62. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.09.012
31. Alkholy U.M., Abdalmonem N., Zaki A., Elkoumi M.A., Hashim M.I.A., Basset M.A.A., Salah H.E. The antioxidant status of coenzyme Q10 and vitamin E in children with type 1 diabetes. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2019; 95(2): 224–230. DOI: 10.1016/j.jped.2017.12.005
32. Alghobashy A.A., Alkholy U.M., Talat M.A., Abdalmonem N., Zaki A., Ahmed I.A., Mohamed R.H. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2018; 11: 85–92. DOI: 10.2147/DMSO.S157348
33. Abdel-Moneim A., Zanaty M.I., El-Sayed A., Khalil R.G., Rahman H.A. Relation Between Oxidative Stress and Hematologic Abnormalities in Children With Type 1 Diabetes. *Can. J. Diabetes.* 2020; 44(3): 222–228. DOI: 10.1016/j.jcjd.2019.07.153
34. Asmat U., Abad K., Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi. Pharm. J.* 2016; 24(5): 547–553. DOI: 10.1016/j.jsps.2015.03.013
35. Daryabor G., Atashzar M. R., Kabelitz D., Meri S., Kalantar K. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1582. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01582
36. Colomo N., Tapia M.J., Vallejo M.R., García-Torres F., Rubio-Martín E., Caballero F.F., Jiménez J.M., Pelaez M.J., Gómez A.M., Sánchez I., López-Siguero J.P., Soriguer F., Ruiz de Adana M.S. [Glycemic variability and oxidative stress in children, with type 1 diabetes attending a summer camp] [Article in Spanish]. *An. Pediatr. (Barc.)*. 2014; 81(3): 174–180. DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.09.007
37. Pasupuleti V. R., Arigela C. S., Gan S. H., Salam S. K. N., Krishnan K. T., Rahman N. A., Jeffree M. S. A Review on Oxidative Stress, Diabetic Complications, and the Roles of Honey Polyphenols. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020; 2020: 8878172. DOI: 10.1155/2020/8878172
38. McMurray F., Patten D. A., Harper M.E. Reactive oxygen species and oxidative stress in obesity—recent findings and empirical approaches. *Obesity*. 2016; 24(11): 2301–2310. DOI: 10.1002/oby.21654
39. Ba X., Boldogh I. 8-Oxoguanine DNA glycosylase 1: beyond repair of the oxidatively modified base lesions. *Redox Biology*. 2018; 14: 669–678. DOI: 10.1016/j.redox.2017.11.008
40. Ikelle L., Naash M.I., Al-Ubaidi M.R. Oxidative Stress, Diabetic Retinopathy, and Superoxide Dismutase 3. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1185: 335–339. DOI: 10.1007/978-3-030-27378-1\_55
41. Likidlilid A., Patchanans N., Poldee S., Peerapatdit T. Glutathione and glutathione peroxidase in type 1 diabetic patients. *J. Med. Assoc. Thai.* 2007; 90(9): 1759–1767.

#### Сведения об авторах:

**Быков Юрий Витальевич** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

**Батулин Владимир Александрович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-6892-3552>