

УДК 616-008.9

Маркёры оксидативного стресса и антиоксидантной защиты у детей с сахарным диабетом 1-го типа

Быков Ю.В.^{1,2}, Батурин В.А.¹, Воробьева А.П.², Вартанян А.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского» города Ставрополь. 355002, Ставрополь, ул. Пономарева, 5

Актуальность. Сахарный диабет (СД) 1-го типа является одним из распространенных хронических заболеваний в детском возрасте. Оксидативный стресс (ОС) рассматривается не только как один из триггеров возникновения диабетических осложнений, но и как важное звено в патофизиологии СД 1-го типа. Маркёры ОС и антиоксидантной защиты (АОЗ) могут быть изменены при СД 1-го типа, что является важным диагностическим критерием.

Цель исследования состояла в изучении маркёров ОС и АОЗ у детей с СД 1-го типа на этапе компенсации заболевания, в зависимости от наличия или отсутствия диабетических осложнений.

Материалы и методы. В исследование вошли 58 детей: 34 пациента с СД 1-го типа (группа исследования) и 24 условно здоровых ребенка (контрольная группа). Группа исследования была разделена на две подгруппы: 1-я подгруппа (14 детей) – при наличии у них диабетических осложнений (ретинопатия, нейропатия, нефропатия), и 2-я подгруппа (20 детей) – без осложнений. У всех детей проводился забор крови на маркёры ОС: 8-ОН дезоксигуанозин (8-ОНдГ; пг/мл); 8-изопростан (8 IS; пг/мл); малоновый диальдегид (MDA; нг/мл); продукты окисления протеинов (AOPP_x10; нг/мл) и на маркёры АОЗ: глутатионпероксидаза (GPX1; нг/мл); супероксиддисмутаза (SOD_{3x}50; нг/мл). При статистической обработке данных применялись критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса.

Результаты. Показано увеличение двух маркёров ОС у детей с СД 1-го типа по сравнению с условно здоровыми детьми: 8 IS и 8-ОНдГ. Показатели MDA и AOPP_x10 увеличены не были. Отмечено снижение маркёров АОЗ: SOD_{3x}50 и GPX1. При наличии диабетических осложнений (1-я подгруппа) показатели маркёров ОС были значимо выше, а маркёры АОЗ – значимо ниже, по сравнению с детьми без диабетических осложнений (2-я подгруппа).

Заключение. Выявлены проявления ОС и снижение АОЗ у детей с СД 1-го типа. При наличии диабетических осложнений, данные проявления были более выраженными.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа; оксидативный стресс; антиоксидантная защита; диабетические осложнения; дети и подростки.

Для цитирования: Быков Ю.В., Батурин В.А., Воробьева А. П., Вартанян А.А. Маркёры оксидативного стресса и антиоксидантной защиты у детей с сахарным диабетом 1-го типа. Патогенез. 2023; 21(1): 62-68.

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.01.62-68

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

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 22.11.2022

Markers of oxidative stress and antioxidant defense in children with type 1 diabetes mellitus

Bykov Yu.V.^{1,2}, Baturin V.A.¹, Vorobyeva A.P.², Vartanyan A.A.¹

¹ Stavropol State Medical University, Mira St. 310, Stavropol 355017, Russian Federation

² G.K. Filippovsky City Children's Clinical Hospital, Ponomareva St. 5, Stavropol 355002, Russian Federation

Background. Type 1 diabetes mellitus (DM1) is one of the most prevalent chronic diseases of childhood. Oxidative stress (OS) is viewed not only as one of the triggers of diabetic complications but as an important pathophysiological step in the development of DM1. In patients with DM1, markers of OS and antioxidant defense (AOD) may be changed, which is a valuable diagnostic criterion.

Aim of the study: to analyze markers of OS and AOD in children with adequately controlled DM1, including the markers' association with the presence or absence of diabetic complications.

Materials and methods. The study included 58 children: 34 patients with DM1 (study group) and 24 apparently healthy children (control group). The study group was divided into two subgroups: patients with diabetic complications (retinopathy, neuropathy, nephropathy) were included into subgroup 1 (14 children), while subgroup 2 (20 children) consisted of participants without complications. All children had their blood sampled to assess the following OS markers: 8-oxo-2'-deoxyguanosine (8-OHdG; pg/ml); 8-isoprostane (8 IS; pg/ml); malonic dialdehyde (MDA; ng/ml); advanced oxidation protein products (AOPP_x10; ng/ml), and AOD markers, glutathione peroxidase (GPX1; ng/ml) and superoxide dismutase (SOD_{3x}50; pg/ml). Statistical analysis included the Mann-Whitney U-test and the Kruskal-Wallis test.

Results. In children with DM1, some OS markers were elevated compared to apparently healthy children. MDA and AOPP_x10 were not increased. The AOD markers were decreased. In patients with diabetic complications (subgroup 1), OS markers were significantly higher and AOD markers were significantly lower than in patients without diabetic complications

(subgroup 2).

Conclusion. Manifestations of OS and decreased AOD were found in children with DM1. These changes were significantly more pronounced in patients with diabetic complications.

Key words: type 1 diabetes mellitus; oxidative stress; antioxidant defense; diabetic complications; children and adolescents.

For citation: Bykov Yu.V., Baturin V.A., Vorobyeva A.P., Vartanyan A.A. [Markers of oxidative stress and antioxidant defense in children with type 1 diabetes mellitus]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2023; 21(1): 62-68. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.01.62-68

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

Financing. The study has no sponsorship.

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

Received: 22.11.2022

Введение

Сахарный диабет (СД) 1-го типа является одной из наиболее распространенных эндокринопатий у детей и подростков [1]. СД 1-го типа – хроническое заболевание, возникающее в результате недостаточной выработки инсулина вследствие аутоиммунного разрушения β -клеток поджелудочной железы [2]. Хроническая гипергликемия по ходу течения заболевания вызывает макро- и микрососудистые осложнения, такие как диабетическая нейропатия, нефропатия и ретинопатия и др. [3]. Все больше данных свидетельствуют о том, что окислительный стресс (ОС) играет центральную роль не только в развитии осложнений данного заболевания, но и в патогенезе самого СД [3, 4].

ОС характеризуется дисбалансом между образованием свободных радикалов и антиоксидантной защиты (АОЗ) организма [3, 5]. В физиологических условиях негативное и кумулятивное действие свободных радикалов нейтрализуется эндогенными биологическими антиоксидантами, такими как глутатион, каталаза, цистеин, витамины и супероксиддисмутаза, которые формируют антиоксидантную защиту (АОЗ) [3]. ОС усиливается при СД 1-го типа на фоне хронической гипергликемии различными путями, включая повышенную продукцию активных форм кислорода в митохондриях, аутоокисление глюкозы, усиленный полиольный путь и образование конечных продуктов ускоренного гликирования [5]. ОС в рамках гипергликемии и аутоиммунного воспаления способствует биомолекулярно-повреждению белков, липидов, ДНК, что приводит к апоптозу и изменению метаболической активности клеток, которые утяжеляют течение СД и способствуют прогрессированию его осложнений [6].

Сообщалось о более высоких концентрациях маркеров ОС у детей и подростков с СД 1-го по сравнению со здоровыми сверстниками [7]. Среди наиболее значимых маркеров ОС наиболее часто изучается малоновый диальдегид, который образуется в результате перекисного окисления липидов [3] и изопростаны, которые являются стабильными продуктами окисления арахидоновой кислоты, увеличение их количества при окислительном повреждении считаются хорошими индикаторами ОС [8]. Другими авторами показана сниженная АОЗ у па-

циентов с СД в детском возрасте [6]. Работы по суммарной оценке как маркеров ОС, так и АОЗ являются редкими, особенно в практике СД 1-го типа у детей и подростков, что послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования: изучить маркеры ОС и АОЗ у детей с СД 1-го типа на этапе компенсации заболевания, в зависимости в том числе и от наличия или отсутствия диабетических осложнений.

Материалы и методы исследования

Контролируемое, слепое исследование было проведено на базе детской городской больницы имени Г.К. Филиппского (г. Ставрополь). В исследование включены 58 детей, в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст $10,08 \pm 0,44$ лет), среди них 28 девочек и 30 мальчиков. Группу исследования составили 34 ребенка с СД 1-го типа: 14 девочек и 20 мальчиков, средний возраст $10,4 \pm 0,5$ лет. Общая продолжительность заболевания варьировала от 3 до 11 лет, средняя продолжительность составила $4,8 \pm 0,65$ лет. Пациенты были госпитализированы в эндокринологическое отделение, в стадии ремиссии («медовый месяц»), в плановом порядке, с целью коррекции дозировки инсулиносодержащих препаратов. Дети получали плановую инсулинотерапию: инсулины ультракороткого действия – Хумалог лизпро или Аспарт, + инсулины пролонгированного действия – Гларгин и Дегемир. Дозы препаратов инсулина и схема введения для подростков подбиралась индивидуально для каждого пациента исходя из возраста, профиля действия инсулина, индивидуальной переносимости, а также на основании данных гликемического контроля (показателей уровней гликемии и HbA1c).

В качестве осложнений СД 1-го типа у детей были диагностированы: диабетическая ретинопатия – 8 детей (23,5%), из них у 5 детей – непролиферативная форма, у 3 – препролиферативная форма; диабетическая нейропатия – 5 детей (14,7%), у 3 детей была диагностирована хроническая сенсомоторная (дистальная) полинейропатия; нефропатия (стадия микроальбуминурии) – 1 ребенок (2,9%). В зависимости от наличия или отсутствия хронических осложнений, группа исследования была разделена на две подгруппы: 1-я подгруппа – 14 детей

(6 девочек и 8 мальчиков, средний возраст $12,1 \pm 0,49$ лет) – с СД 1-го типа имеющих хронические осложнения, и 2-я подгруппа – 20 детей (8 девочек и 12 мальчиков, средний возраст $9,5 \pm 0,35$ лет) не имеющих хронических осложнений.

В контрольную группу вошли 24 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет (14 девочек и 10 мальчиков, средний возраст $9,3 \pm 0,8$ лет), которые были госпитализированы по поводу планового грыжесечения (условно здоровые дети).

Критерии включения в группу исследования:

– Диагноз СД 1-го типа, подтвержденный лабораторными критериями: показатели гликированного гемоглобина (HbA1c) – $8,09 \pm 0,91\%$; глюкозы плазмы натощак – $8,51 \pm 0,73$ ммоль/л; постпрандиального уровня глюкозы – $12,3 \pm 1,12$ ммоль/л.

– Возраст пациентов от 3 до 17 лет.

– Компенсированная стадия СД 1-го типа (стадия ремиссии). Под ремиссией СД 1-го типа понимали минимальную потребность в экзогенном инсулине (период «медового месяца»), при которой среднесуточная доза инсулина не превышала 1,0–1,5 ЕД/кг массы тела.

– Длительность заболевания от 3 лет.

Критерии исключения из группы исследования:

– Декомпенсация по основному заболеванию (СД 1-го типа), с проявлениями диабетического кетоацидоза и неконтролируемой гипергликемии.

– Любая сопутствующая хроническая патология (соматическая, неврологическая или дополнительная эндокринная).

– Длительность заболевания СД менее 2 лет.

Критерии включения в контрольную группу:

– Отсутствие любых сопутствующих хронических соматических, неврологических и эндокринных (в том числе СД) заболеваний.

– Возраст детей от 3 до 17 лет.

Критерии исключения из контрольной группы:

– Подростки, имеющие любую сопутствующую соматическую, неврологическую или эндокринную патологию.

– Возраст младше 3 лет.

Пробы венозной крови на маркёры к ОС брали всем пациентам в утренние часы, в день планового поступления в стационар. Оценка биомаркёров ОС проводили анализом показателей уровней: 8-ОН дезоксигуаноина (8-ОНdG; пг/мл), 8-изопростаина (8 IS; пг/мл), малонового диальдегида (MDA; нг/мл) и продуктов окисления протеинов (AOPPx10; нг/мл). Оценка биомаркёров АОЗ проводили анализом показателей уровней: глутатионпероксидазы (GPX1; нг/мл) и супероксиддисмутазы (SOD3x50; пг/мл). Анализ показателей проводился при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов компании Cloud (Clone Corp. USA). 8-изопростаин (8 IS) определяли ИФА тест-системой компании BLUEGENE Biotech, China. Исследования проводились на базе лаборатории ООО «Центра клинической фармакологии и фармако-

терапии» (научный руководитель – проф. Батури В.А.). При определении концентрации маркёров применялись общепринятые методы, которые были основаны на конкурентном ИФА с моноклональными антителами, специфичными к определяемым антигенам [9]. При проведении анализа пробы были «ослеплены». За показатели «условной нормы» принимались средние показатели маркёров ОС и АОЗ у детей из контрольной группы (условно здоровые дети).

Обработка данных проводилась с использованием статистического программного пакета STATISTICA (StatSoft Inc., США) 10.0. С помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова оценивали нормальность распределения. Первичные данные представлены в виде средних значений с указанием среднего арифметического и ошибки средней ($M \pm m$). При распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы ($Me [25\%; 75\%]$). Для оценки различия средних величин двух несвязанных выборок применяли критерий Манна-Уитни. Для оценки средних величин трех выборок использовался критерий Краскела-Уоллиса. Уровень статистической значимости был принят как $p \leq 0,05$.

Родители или официальные представители детей оформляли добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Соответствие исследования международному (в том числе Хельсинкской декларации в редакции 2013 г) и российскому законодательству о правовых и этических принципах проведения научных исследований с участием человека подтверждено решением локального этического комитета Ставропольского Государственного медицинского Университета (протокол № 100 от 17.06.2021).

Результаты исследования

Сравнительный анализ средних показателей маркёров ОС и АОЗ между пациентами с СД 1-го типа и условно здоровыми детьми выявил существенные различия. Если говорить о маркёрах ОС, то два из четырех исследуемых показателей плазмы крови имели значимые изменения (**рис. 1**). Так, уровни 8-изопростаина (8 IS) были значительно выше у детей с СД 1-го типа, по сравнению с детьми из контрольной группы: ($p=0,0005$). Средние значения 8-ОН дезоксигуаноина (8-ОНdG) также существенно различались ($p=0,00005$). Показатели содержания малонового диальдегида (MDA) и продуктов окисления протеинов (AOPPx10) у пациентов с СД 1-го типа, практически не отличались от значений «условной нормы» выявленные у детей из контрольной группы.

Сравнение маркёров АОЗ показало достоверное снижение этих показателей в плазме крови у пациентов с СД 1-го типа (**рис. 2**). Средние значения супероксиддисмутазы (SOD3x50) были значительно ниже у детей из группы исследования, по сравнению со значениями условно здоровых детей ($p=0,04$). Показатели другого маркёра АОЗ – глутатионпероксидазы (GPX1), были

ниже практически в два раза у пациентов с СД 1-го типа по сравнению с контролем ($p=0,0004$).

После разделения основной группы исследования, на две подгруппы, в зависимости от наличия (1-я подгруппа) или отсутствия (2-я подгруппа) диабетических осложнений, был проведен дополнительный сравнительный анализ по содержанию маркёров

ОС и АОЗ защиты у пациентов с СД 1-го типа. Выявлено достоверное увеличение двух из четырех маркёров ОС в плазме крови у пациентов с наличием диабетических осложнений, по сравнению с детьми с СД 1-го типа, без осложнений (рис. 3). Средние значения 8-изопрастана (8 IS) у детей из 1-ой подгруппы имели максимальные показатели, по сравнению

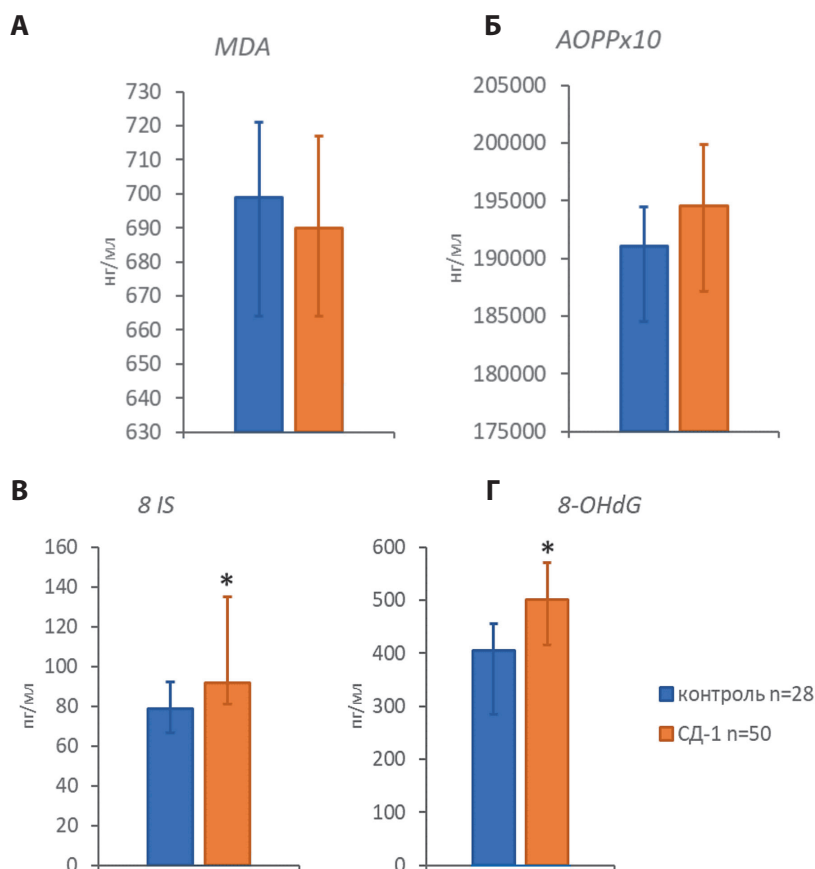


Рис. 1. Средние показатели (Me [25%; 75%]) маркёров ОС у пациентов с СД 1-го типа и условно здоровых детей: А – малонового диальдегида (MDA), Б – AOPPx10, В – 8-изопрастана (8 IS), Г – 8-ОН дезоксигуанозина (8-OHdG). Статистическая значимость межгрупповых различий: * – $p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни.

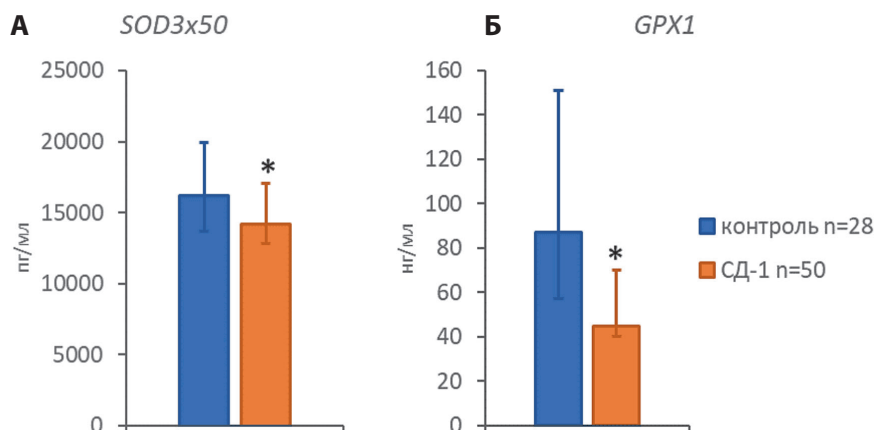


Рис. 2. Средние показатели (Me [25%; 75%]) маркёров АОЗ у пациентов с СД 1-го типа и условно здоровых детей: А – супероксиддисмутазы (SOD3x50), Б – глутатионпероксидазы (GPX1). Обозначения статистической значимости – как на рис. 1.

с детьми из 2-й подгруппы, и детьми из контрольной группы ($p=0,003$). Показатели 8-ОН дезоксигуанозина (8-ОНdG) также были достоверно выше у пациентов с СД 1-го типа при наличии диабетических осложнений ($p=0,048$). Интересно, что средние значения малонового диальдегида (MDA) и продуктов

окисления протеинов (AOPP \times 10) практически не отличались в трёх группах исследования.

Маркёры АОЗ в плазме крови имели минимальные значения именно в 1-ой подгруппе детей при наличии диабетических осложнений (рис. 4) ($p<0,001$). Значения глутатионпероксидазы (8-ОНdG), еще од-

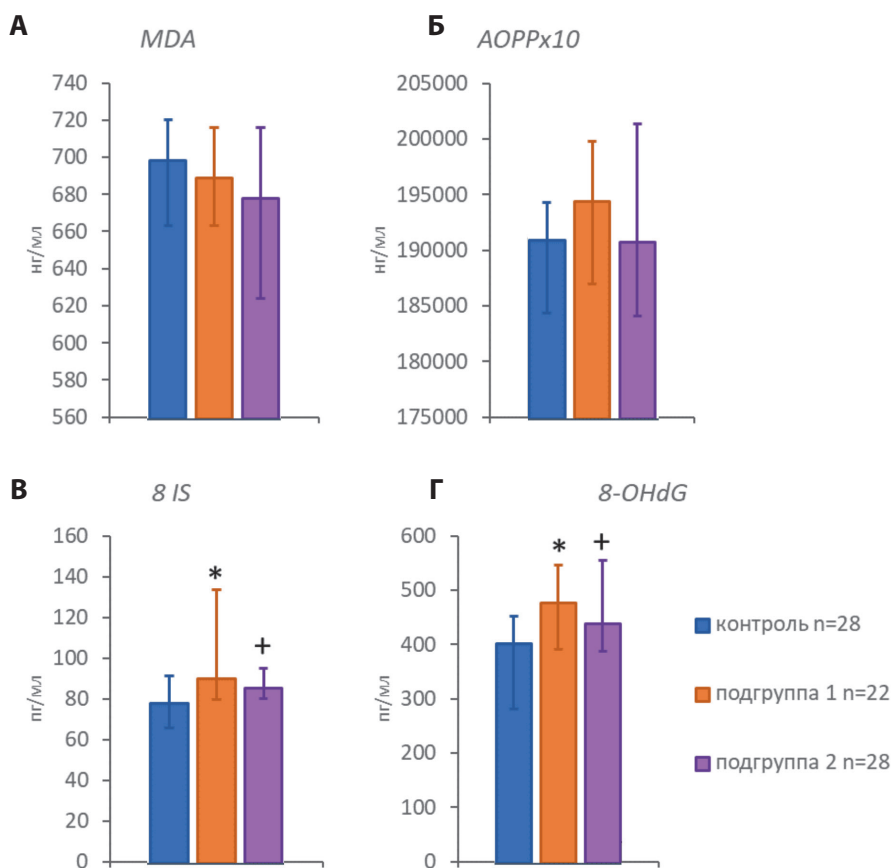


Рис. 3. Средние показатели (Me [25%; 75%]) маркёров ОС пациентов с СД 1-го типа, в зависимости от наличия или отсутствия диабетических осложнений и условно здоровых детей: А – малонового диальдегида (MDA), Б – AOPP \times 10, В – 8-изопрастана (8 IS), Г – 8-ОН дезоксигуанозина (8-ОНdG). Статистическая значимость межгрупповых различий по критерию Краскела-Уоллиса: * – $p < 0,05$ – по сравнению с контролем, + – $p < 0,05$ – по сравнению с 1-й подгруппой (с осложнениями).

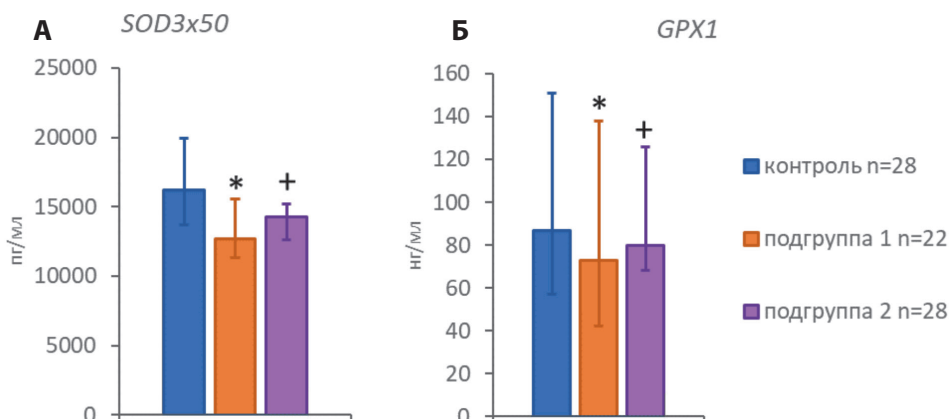


Рис. 4. Средние показатели (Me [25%; 75%]) маркёров АОЗ у пациентов с СД 1-го типа, в зависимости от наличия или отсутствия диабетических осложнений и условно здоровых детей: А – супероксиддисмутазы (SOD3 \times 50), Б – глутатионпероксидазы (GPX1). Обозначения статистической значимости – как на рис. 3.

ного маркера АОЗ, также имели минимальные значения у пациентов с СД 1-го типа при наличии диабетических осложнений ($p=0,048$).

Обсуждение

Выявленные нами изменения говорят о наличии ОС и снижении АОЗ у пациентов с хроническим течением СД 1-го типа на этапе компенсации заболевания, по сравнению с условно здоровыми детьми. Обнаружены повышение маркеров ОС 8-изопрастана (8 IS) и 8-ОН дезоксигуанозина (8-ОНdG) в плазме крови. Высокие показатели изопрастанов в моче рассматривались некоторыми авторами как индикаторы ОС у детей с данной патологией [10], однако выявленные нами высокие показатели 8 IS и 8-ОНdG в плазме крови, как маркеры ОС при СД 1-го типа в детском возрасте, по-видимому, ранее никем из исследователей отмечены не были. Зафиксированное отсутствие повышения значений малонового диальдегида, как одного из ведущих маркеров ОС, было отмечено и другими авторами, оценивающих этот показатель в плазме крови у детей с СД 1-го типа [11], однако в других работах показатели MDA при данной патологии были увеличены [12]. Вероятней всего на показатели малонового диальдегида влияют дополнительные параметры при течении СД (например, количество декомпенсаций и другие факторы), что должно быть предметом дополнительных исследований по этому вопросу. Продукты окисления протеинов (AOPP \times 10), как маркер ОС, также не были увеличены у исследуемых пациентов с СД 1-го типа, по сравнению с условно здоровыми детьми. Хотя литературные источники и указывают на повышение этого маркера при СД, данные исследования были проведены только у взрослых пациентов и при СД 2-го типа [13].

Что касается маркеров АОЗ супероксиддисмутазы (SOD3 \times 50) и глутатионпероксидазы (8-ОНdG), то их показатели были достоверно ниже у пациентов с СД 1-го типа, по сравнению с контрольной группой, что согласуется с результатами других исследований при СД 1-го типа в детской практике [12]. Таким образом можно резюмировать, что у детей с СД 1-го типа на этапе компенсации заболевания имеются выраженные проявления ОС, за счет повышения показателей 8-изопрастана (8 IS) и 8-ОН дезоксигуанозина (8-ОНdG) и снижения антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы (SOD3 \times 50) и глутатионпероксидазы (8-ОНdG).

Дополнительный анализ маркеров ОС и АОЗ выявил предельные проявления ОС именно в подгруппе детей, имеющих диабетические осложнения (ретинопатия, нефропатия и нейропатия). Именно у пациентов с диабетическими осложнениями были максимальны повышены маркеры ОС 8-изопрастана (8 IS) и 8-ОН дезоксигуанозина (8-ОНdG) и снижена АОЗ, за счет минимальных значений супероксиддисмутазы (SOD3 \times 50) и глутатионпероксидазы (8-ОНdG). Это говорит, о том, что ОС является не только специфическим триггером

диабетических осложнений, но и их надежным диагностическим маркером при СД, что было отмечено и другими авторами [14].

Следовательно, можно говорить не только о диагностируемых нами проявлениях ОС у пациентов с хроническим течением СД 1-го типа в стадии компенсации заболевания, но и о более выраженных проявлениях данного патологического состояния у пациентов с наличием диабетических осложнений.

Заключение

ОС может являться не только триггером и маркером осложнений при СД 1-го типа, но может рассматриваться как один из патофизиологических компонентов развития данного заболевания. Существует клиничко-диагностическая потребность в определении маркеров ОС в практике СД 1-го типа у детей и подростков. Своевременная оценка выраженности ОС при помощи специфических маркеров может выявлять как пациентов с повышенным риском диабетических осложнений, так и служить критерием для диагностики тяжести течения СД. Максимально ранняя оценка маркеров ОС при СД 1-го типа может ускорить диагностику диабетических осложнений, тем самым улучшив терапевтический прогноз и качество жизни у данного контингента пациентов.

Список литературы / References

1. Coolen M., Broadley M., Hendriexck C., Chatwin H., Clowes M., Heller S., de Galan B.E., Speight J., Pouwer F., Hypo-RESOLVE Consortium. The impact of hypoglycemia on quality of life and related outcomes in children and adolescents with type 1 diabetes: A systematic review. *PLoS One*. 2021; 16(12): e0260896. DOI: 10.1371/journal.pone.0260896
2. Green A., Hede S.M., Patterson C.C., Wild S.H., Imperatore G., Roglic G., Beran D. Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults *Diabetologia*. 2021; 64(12): 2741–2750. DOI: 10.1007/s00125-021-05571-8
3. Kostopoulou E., Livada I., Partsalaki I., Lamari F., Skiadopoulou S., Rojas Gil A.P., Spiliotis B.E. The role of carbohydrate counting in glycemic control and oxidative stress in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Hormones (Athens)*. 2020; 19(3): 433–438. DOI: 10.1007/s42000-020-00189-8
4. Ma X., Chen Z., Wang L., Wang G., Wang Z., Dong X., Wen B., Zhang Z. The Pathogenesis of Diabetes Mellitus by Oxidative Stress and Inflammation: Its Inhibition by Berberine. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 782. DOI: 10.3389/fphar.2018.00782
5. El Amrousy D., El-Affify D., Shabana A. Relationship between bone turnover markers and oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus *Pediatr. Res.* 2021; 89(4): 878–881. DOI: 10.1038/s41390-020-01197-5
6. Volpe C.M., Villar-Delfino P.H., Anjos P.M., Nogueira-Machado J.A. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. *Cell. Death Dis.* 2018; 9(2): 119. DOI: 10.1038/s41419-017-0135-z
7. Morandi A., Corradi M., Orsi S., Piona C., Zusi C., Costantini S., Marigliano M., Maffei C. Oxidative stress in youth with type 1 diabetes: Not only a matter of gender, age, and glycemic control. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2021; 179: 109007. DOI: 10.1016/j.diabetes.2021.109007
8. 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, glycemic variability, and oxidative stress in children with type 1 diabetes. [Article in English, Spanish]. *Endocrinol.*

- Diabetes Nutr. (Engl Ed)*. 2019; 66(9): 540–549. DOI: 10.1016/j.endinu.2018.12.010
9. Voller A., Bartlett A., Bidwell D.E. Enzyme immunoassays with special reference to ELISA techniques. *J. Clin. Pathol.* 1978; 31(6): 507–520. DOI: 10.1136/jcp.31.6.507
 10. Kauffman L.D., Sokol R.J., Jones R.H., Awad J.A., Rewers M.J., Norris J.M. Urinary F2-isoprostanes in young healthy children at risk for type 1 diabetes mellitus. *Free Radic. Biol. Med.* 2003; 35(6): 551–557. DOI: 10.1016/s0891-5849(03)00333-2
 11. Reis J.S., Veloso C.A., Volpe C.M., Fernandes J.S., Borges E.A., Isoni C.A., Dos Anjos P.M., Nogueira-Machado J.A. Soluble RAGE and malondialdehyde in type 1 diabetes patients without chronic complications during the course of the disease. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2012; 9(4): 309–314. DOI: 10.1177/1479164111436316
 12. Kostopoulou E., Kalaitzopoulou E., Papadea P., Skipitari M., Gil A.P., Spiliotis B.E., Georgiou C.D. Oxidized lipid-associated protein damage in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: New diagnostic/prognostic clinical markers. *Pediatr. Diabetes.* 2021; 22(8): 1135–1142. DOI:10.1111/pedi.13271
 13. Conti G., Caccamo D., Siligato R., Gembillo G., Satta E., Pazzano D., Carucci N., Carella A., Del Campo G., Salvo L., Santoro D. 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
 14. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ. Res.* 2010; 107(9): 1058–1070. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.110.223545

Сведения об авторах:

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

Батурин 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>

Воробьева Анна Павловна — врач анестезиолог-реаниматолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филлипского» города Ставрополь; <https://orcid.org/0000-0002-0082-1971>

Вартанян Альберт Ашотович — врач-ординатор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом бактериологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-3767-3164>