

- contractile properties of the human diaphragm following standardized magnetic stimulation. *ERJ Open Research*. 2019;5:P67. <https://doi.org/10.1183/23120541>
30. Schepens T., Fard S., Goligher E. C. Assessing Diaphragmatic Function. *Respir. Care*. 2020;65(6):807-819. <https://doi.org/10.4187/respcare.07410>
 31. Elshafie G., Acosta J., Aliverti A., Bradley A., Kumar P. [et al.]. Chest wall mechanics before and after diaphragm plication. *J. Cardiothorac. Surg.* 2016;11:25. <https://doi.org/10.1186/s13019-016-0419-x>
 32. DiMarco A. F. Diaphragm Pacing. *Clin. Chest Med.* 2018;39(2):459-471. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.01.008>
 33. Dres M., Goligher E. C., Heunks L. M. A., Brochard L. Critical illness-associated diaphragm weakness. *J. Intensive Care Med.* 2017;43(10):1441-1452. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4928-4>
 34. González-Bermejo J., Morélot-Panzini C., Tanguy M. L., Meininger V., Pradat P. F., Lenglet T. Early diaphragm pacing in patients with amyotrophic lateral sclerosis (RespiStimALS): a randomised controlled triple-blind trial. *Lancet Neurol.* 2016;15:1217-1227. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)30233-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)30233-2)
 35. Kaufman M. R., Bauer T., Onders R. P., Brown D. P., Chang E. I. [et al.]. Interact Treatment for bilateral diaphragmatic dysfunction using phrenic nerve reconstruction and diaphragm pacemakers. *Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2021;32(5):753-760. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivaa324>
 36. Le Pimpec-Barthes F., Legras A., Arame A., Pricopi C., Boucherie J. C., Badia A. Diaphragm pacing: the state of the art. *J. Thorac. Dis.* 2016;8(Suppl. 4):S376-S386. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.03.97>
 37. Schepens T., Dianti J. Diaphragm protection: what should we target? *Curr. Opin. Crit. Care.* 2020;26(1):35-40. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000683>
 38. Schepens T., Dres M., Heunks L., Goligher E. Diaphragm-protective mechanical ventilation. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2019;25(1):77-85. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000578>
 39. Vaporidi K. NAVA and PAV+ for lung and diaphragm protection. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2020;26(1):41-46. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000684>
 40. Yoshihara T., Deminice R., Hyatt H. W., Ozdemir M., Nguyen B. L., Powers S. K. Angiotensin 1-7 protects against ventilator-induced diaphragm dysfunction. *Clin. Transl. Sci.* 2021;14(4):1512-1523. <https://doi.org/10.1111/cts.13015>

Поступила 18.01.2020

Сведения об авторах:

Урясьев Олег Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. профессора В. Я. Гармаша; тел.: 89209536981; e-mail: uryasev08@yandex.ru

Глотов Сергей Иванович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры; тел.: 89105077310; e-mail: sergeyglot@mail.ru

Пономарева Ирина Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры; тел.: 89105753931; e-mail: docib@yandex.ru

Алмазова Елена Викторовна, кандидат медицинских наук, заведующая пульмонологическим отделением; тел.: 89209502379; e-mail: ev_almazova@mail.ru

Жукова Лидия Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры; тел.: 89109033812; e-mail: lidiyazhukova1949@yandex.ru

Алексеева Елена Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры; тел.: 89106269611; e-mail: ms.elena.alex@mail.ru

© Ю. В. Быков, 2022

УДК 616-008.9

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17080>

ISSN – 2073-8137

РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Ю. В. Быков^{1, 2}

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация

² Детская городская клиническая больница им. Г. К. Филиппского, Ставрополь, Российская Федерация

ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Bykov Yu. V.^{1, 2}

¹ Stavropol State Medical University, Russian Federation

² G. K. Filippovsky City Clinical Children's Hospital, Stavropol, Russian Federation

Увеличение распространенности и рост количества осложнений сахарного диабета негативно влияют на качество жизни больных и показатели летальности. К основным осложнениям сахарного диабета относятся сердечно-сосудистые заболевания, диабетическая полинейропатия, нефропатия, ретинопатия и энцефалопатия, патогенез которых до конца не изучен. Одним из перспективных направлений поиска патофизиологических механизмов сахарного диабета является теория оксидативного стресса. Известно, что сахарный диабет провоцирует и усиливает оксидативный стресс с накоплением продуктов свободнорадикального окисления за счет хронической гипергликемии

и нарушения выработки инсулина, что приводит к прогрессии осложнений. Биомаркеры окислительного стресса могут быть полезны в диагностике осложнений сахарного диабета, включая дисфункцию головного мозга. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение оксидативного стресса, что улучшит качество диагностики и лечения сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, оксидативный стресс, свободные радикалы, осложнения

An increase in the prevalence and growth of the number of complications of diabetes mellitus affect the quality of life of patients and mortality indicators. The main complications of diabetes include cardiovascular diseases, diabetic polyneuropathy, nephropathy, retinopathy and encephalopathy, the pathogenesis of which has not been fully studied. One of the promising areas of the search for pathophysiological mechanisms of diabetes is the theory of oxidative stress. It is known that diabetes provokes and enhances oxidative stress with the accumulation of free radical oxidation products due to chronic hyperglycemia and insulin production disorders, which leads to a progression of complications. Oxidizing stress biomarkers can be useful in the diagnosis of diabetes complications, including brain dysfunction. Further research is needed to study oxidative stress, which will improve the quality of diagnosis and treatment of diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, oxidative stress, free radicals, complications

Для цитирования: Быков Ю. В. РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(3):322-327.
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17080>

For citation: Bykov Yu. V. ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(3):322-327.
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17080> (In Russ.)

АТФ – аденозинтрифосфат
АФА – активные формы азота
АФК – активная форма кислорода
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДКА – диабетический кетоацидоз
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБС – ишемическая болезнь сердца
НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидаза
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОС – оксидативный стресс
ПЖ – поджелудочная железа
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
ПОЛ – перекисное окисление липидов
РНК – рибонуклеиновая кислота
СД – сахарный диабет
СОД – супероксиддисмутаза
СР – свободные радикалы
ЦНС – центральная нервная система

Согласно современным данным [1, 2] распространенность СД стремительно растет по всему миру и уже достигает масштабов эпидемии. Так, по данным ВОЗ, мировая популяция пациентов с СД увеличилась с 108 миллионов (статистика на 1980 год) до 422 миллионов (статистика на 2014 год) [3]. Недавние данные, представленные Международной федерацией СД, показывают, что в 2019 году во всем мире СД был диагностирован уже у 463 миллионов человек, и, по оценкам экспертов, это число увеличится до 700 миллионов к 2045 году [1]. Поскольку СД связан с повышенным риском микро- и макрососудистых осложнений (таких как ретинопатия, диабетическая полинейропатия и нефропатия, а также сердечно-сосудистые заболевания), прогнозируемый рост заболеваемости при СД приведет к значительному увеличению расходов на лечение данного контингента больных [4, 5], к параллельному снижению качества жизни [6] и увеличению смертности [7]. Так, прогноз ВОЗ указывает на то, что к 2030 году СД станет седьмым заболеванием в рейтинге общемировой летальности среди всех нозологий [8]. Текущие рекомендации по лечению СД направлены на стабилизацию уровня глюкозы в крови при помощи фармакотерапии с одновременным мониторингом и лечением вышеуказанных осложнений [9]. Однако, несмотря на современные терапевтические подходы, бремя СД остается высоким, и у многих пациентов развиваются серьезные осложнения, что создает значительную нагрузку не только на пациентов, но и на систему здравоохранения в целом [10].

Различают четыре основных типа СД [11]. СД 1-го типа (около 10 % случаев) – это аутоиммунное заболевание, которое возникает в результате прогрессирующего разрушения инсулин-продуцирующих β -клеток ПЖ Т-клетками и активированными макрофагами, что приводит к дефициту инсулина в организме [8]. СД 1-го типа чаще развивается в детском возрасте и вызывает тяжелые долгосрочные осложнения, включая ретинопатию, полинейропатию и нефропатию [7, 12]. СД 2-го типа, или «СД взрослого возраста» (около 90 % случаев), характеризуется нарушением гомеостаза глюкозы и инсулина, с развитием инсулинорезистентности, связанной с компенсаторной гиперинсулинемией и последующей дисфункцией β -клеток ПЖ [8, 11]. Гестационный СД характеризуется гипергликемией, которая впервые выявляется во время беременности, но не соответствует критериям «манифестного СД» [11]. В 4-ю группу относят «другие специфические типы СД» [11].

В центре внимания текущих научных исследований лежит понимание сложных молекулярных механизмов, лежащих в основе осложнений СД [10], с целью разработки новых терапевтических стратегий профилактики и лечения этой патологии [10]. Хотя существуют некоторые исследования, проливающие свет на молекулярные механизмы, ответственные за развитие осложнений при СД [13, 14], их патофизиологические процессы не до конца понятны [13].

В последние годы одной из областей, вызывающих растущий интерес, является роль ОС и воспаления в развитии осложнений при СД [14]. Появляется все больше доказательств связи ОС с множеством патологических состояний, включая сердечно-сосуд-

дистые заболевания, хронические воспалительные заболевания, ОНМК и СД [15, 16]. Известно, что хроническая гипергликемия, запуская ОС и воспаление, приводит к прогрессированию осложнений при СД [17], таких как диабетическая ретинопатия, нефропатия, полинейропатия и энцефалопатия [10, 15, 18].

Определение и типология оксидативного стресса

ОС – это патологическое состояние, которое возникает из-за дисбаланса между образованием АФК и АФА (усиленная продукция) и недостаточной способностью антиоксидантной системы нейтрализовать эти соединения (снижение способности поглощать АФК и АФА) [3, 15, 19, 20], что приводит к повреждению клеток и тканей за счет токсического действия СР [15, 21, 22]. ОС можно разделить на эндогенный (патологические процессы происходят за счет митохондрий, пероксисом, липоксигеназ, НАДФН-оксидаз и цитохрома P450) и экзогенный (патологические процессы стимулируются за счет ультрафиолетового и ионизирующего излучения, при назначении химиотерапевтических препаратов, влиянии токсинов окружающей среды) [23]. СР являются активированными и реактивными небольшими молекулами, либо производными АФК (супероксид – O_2^- ; пероксид – ROO ; гидроксил – OH и пероксид водорода – H_2O_2) [24], либо АФА (например, пероксинитрит – $ONOO$) [5]. СР являются важными физиологическими компонентами биологического гомеостаза [5, 25], но при их чрезмерной продукции, превышающей физиологический диапазон, возникает ОС [5, 26]. Показано, что АФК и АФА образуются во время нормальной метаболической активности в различных биохимических реакциях и клеточных функциях, однако их физиологические эффекты проявляются только при низких концентрациях [19]. Например, СР играют важную физиологическую роль во многих молекулярных механизмах, включая передачу клеточных сигналов, синаптическую пластичность, формирование памяти, защиту от патогенных агентов и аутофагию [5, 26]. Однако СР также могут окислять белки, липиды и нуклеиновые кислоты и производить токсичные побочные продукты, что приводит к изменению структуры биологических молекул и к разрушению клеток [27, 28].

Взаимодействие АФК с ПНЖК клеточной мембраны вызывает цепную реакцию перекисного окисления липидов с образованием токсичных и высокореакционных метаболитов альдегида, таких как малоновый диальдегид [29]. Малоновый диальдегид приводит к снижению текучести и функции клеточных мембран [30]. АФК вызывают окислительное повреждение белков путем прямого взаимодействия либо с аминокислотными остатками или кофакторами, либо путем непрямого окисления через конечные продукты ПОЛ [31]. Аналогичным образом АТФ нацелены на пиримидиновые и пуриновые основания, а также дезоксирибозный фрагмент геномной и митохондриальной ДНК, вызывая клеточные повреждения, такие как разрыв цепи, удаление нуклеотидов и связывание ДНК с белками [23]. Обширные повреждения, которые невозможно исправить с помощью репарации клеточной ДНК, могут привести к необратимым нарушениям с последующим апоптозом [32].

Чтобы противостоять негативным последствиям токсического влияния АФК, организм имеет эндогенные антиоксидантные системы или получает экзогенные антиоксиданты с пищей, которые

нейтрализуют ОС и поддерживают гомеостаз [18]. Большинство биологических клеток имеют внутренний защитный механизм с участием различных ферментов, таких как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатион, которые защищают клетки от атаки СР [5, 33]. Таким образом, в физиологических условиях устойчивое образование АФК и АФА обычно уравновешивается аналогичной скоростью потребления антиоксидантов [19].

Оксидативный стресс как важное звено в патогенезе сахарного диабета

СД рассматривается как расстройство, тесно связанное с ОС, вызванное дисбалансом между образованием СР и нарушенной способностью естественных антиоксидантов организма [3, 16]. Показано, что ОС вызывает патофизиологические молекулярные нарушения и инициирует каскад патологических реакций, ведущих к инсулинорезистентности при СД и связанных с ним осложнений [5, 34], что приводит к дисфункции β -клеток [35]. Однако взаимодействие между воспалительными реакциями и СД сложно и на сегодняшний день до конца не выяснено [36]. Известно, что существует множество механизмов развития ОС при СД, включая ферментативные, неферментативные и митохондриальные пути [15, 16]. Доминирующими механизмами, с помощью которых гипергликемия приводит к образованию АФК, являются аутоокисление глюкозы, которое приводит к образованию СР [3, 15, 16], а также образование гликозилированного белка и гликирование антиоксидантных ферментов, которые ограничивают способность антиоксидантов детоксифицировать СР [11, 15, 16, 19]. Отмечено, что повышенные внеклеточные и внутриклеточные уровни глюкозы приводят к ОС как в экспериментах на животных, так и у пациентов с СД [15].

Большинство исследований показывают, что ОС в патогенезе СД связан с изменением ферментативных систем, перекисным окислением липидов и нарушением метаболизма глутатиона [18]. Помимо этого, ОС связан с повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов, факторов роста, прокоагулянтных факторов, молекул адгезии и снижением высвобождения оксида азота, что приводит при СД к эндотелиальной дисфункции [37, 38]. Одна из функций инсулина – влияние на воспалительные реакции путем воздействия на ОС и высвобождение цитокинов [39]. Во время прогрессирования СД гипергликемия способствует дисфункции митохондрий и индуцирует образование АФК, которые вызывают ОС в тканях, особенно в кровеносных сосудах и β -клетках ПЖ [40]. Так, ДКА как острое осложнение СД 1-го типа может усиливать образование СР у пациентов с СД [15].

Таким образом, на фоне течения СД усугубляются процессы ОС, что может приводить к формированию и прогрессированию осложнений [15].

Оксидативный стресс и повреждение системы антиоксидантной защиты в β -клетках

ОС нарушает функцию β -клеток посредством нескольких молекулярных механизмов [41, 42]. Основная функция β -клеток – «определение» уровня глюкозы и выделение пропорционального количества инсулина [43]. Это достигается за счет сложной системы клеточной передачи сигналов, которая состоит из поглощения глюкозы и последующего окисления глюкозы с образованием АТФ [44]. Эта синхронизация требует, чтобы поглощение

глюкозы β -клетками ПЖ было тесно связано с производством АТФ за счет увеличения потребления кислорода и окислительного фосфорилирования митохондрий [44]. Так как митохондриальный окислительный метаболизм является значительным источником внутриклеточных АФК (включая супероксиды, перекись водорода и др.), β -клетки подвергаются токсическому воздействию внутриклеточных АФК [44].

Помимо этого, АФК заметно снижают выработку инсулина, нарушают включение везикул проинсулина в плазматическую мембрану и снижают их экзоцитоз в ответ на поступление глюкозы в кровоток [41]. АФК могут вызывать апоптотические процессы в клетках ПЖ, приводящие к гибели и потере β -клеток [41, 45, 46]. Известно, что хроническая гипергликемия приводит к возникновению ОС в β -клетках ПЖ, которые особенно уязвимы для повреждающего воздействия чрезмерного производства АФК из-за более низкого содержания ферментов антиоксидантной защиты по сравнению с другими тканями [38]. Из-за их способности напрямую повреждать и окислять ДНК, белки и липиды АФК приводят к дисфункции и смерти β -клеток [38]. Помимо макромолекулярного повреждения, АФК могут активировать ряд клеточных «стресс-чувствительных путей», которые связаны с инсулинорезистентностью и снижением секреции инсулина [38]. Приводятся данные, что ОС возникает из-за окисления самой глюкозы (или аутоокисления), в результате чего образуется повышенное содержание АФК, которые напрямую окисляют и повреждают ДНК, РНК, белки и липиды [47]. В результате β -клетки ПЖ, которым требуются функциональные митохондрии для поддержания синтеза инсулина, не могут генерировать достаточно высокие его уровни [40]. В отсутствие компенсаторных механизмов активируются чувствительные к стрессу внутриклеточные сигнальные молекулы и происходит повреждение β -клеток [40].

Биомаркеры окислительного стресса при сахарном диабете

На сегодняшний день известны всего несколько биомаркеров ОС, включая сами АФК [38]. Однако, поскольку АФК очень реактивны и имеют короткий период полураспада, для оценки ОС более целесообразно измерять их целевые продукты окисления, включая перекисное окисление липидов, окисленные белки и окислительное повреждение нуклеиновых кислот [38]. Клиническая значимость биомаркеров окислительного повреждения липидов и белков для прогрессирования СД 2-го типа неясна, но исследования показывают, что маркеры окислительного повреждения нуклеиновых кислот являются многообещающими для прогнозирования макрососудистых осложнений при СД [15, 38].

Рассмотрим основные биомаркеры ОС при СД более подробно.

Белки. АФК реагируют с некоторыми аминокислотами *in vitro*, что приводит к образованию модифицированных, денатурированных и нефункционирующих белков, которые в дальнейшем могут быть маркерами ОС [15]. Гликирование (или гликозилирование) обусловлено способностью глюкозы образовывать с аминокислотными группами многих белков различные соединения, которые получили название – интермедиаты [15]. Степень такого гликирования белка можно оценить с помощью некоторых биомаркеров, таких как уровни гликированного гемоглобина и фруктозамина

[18]. Согласно другим исследованиям *in vitro*, миелопероксидаза катализирует превращение L-тирозина в 3,3-дитиозин, который формирует перекрестную связь между полипептидными цепями белков, что делает его перспективным биомаркером для окисления белков при СД [18].

Липиды. СД вызывает нарушения липидного профиля организма, делая клетки более восприимчивыми к ПОЛ [15]. Критическим биомаркером ОС является перекисное окисление липидов, которое является наиболее изученной областью исследований, когда речь идет об АФК [15]. Малоновый диальдегид образуется в результате перекисного окисления липидов и его можно использовать в качестве биомаркера при реакции с тиобарбитуровой кислотой [18].

Витамины. Витамины А, С и Е действуют как антиоксиданты, выводя токсины от свободных радикалов [18]. Любое изменение их уровня является значимым биомаркером ОС при СД. Отмечено, что уровень витамина Е в организме повышается или понижается при СД [18].

Глутатион. Известно, что СД вызывает изменения активности ферментов глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы [18]. Любое изменение их уровней делает клетки склонными к ОС [18].

Каталаза. Каталаза является регулятором метаболизма перекиси водорода, избыточные количества которого могут вызвать серьезные повреждения липидов, РНК и ДНК [18]. В случае дефицита каталазы β -клетки ПЖ, содержащие большое количество митохондрий, подвергаются ОС, производя избыток АФК, что приводит к дисфункции β -клеток и к СД [18].

Супероксиддисмутаза. СОД обеспечивает первую линию защиты от повреждения клеток, опосредованного АФК, катализируя долю супероксида, первичной АФК в метаболизме кислорода, по отношению к молекулярному кислороду и пероксиду и таким образом может являться маркером ОС при СД [18].

Окислительный стресс и дисфункция головного мозга при сахарном диабете

Головной мозг – один из наиболее чувствительных органов к ОС [11]. Вызванная гипергликемией гиперпродукция АФК рассматривается как ключевой патологический фактор нейрональной дисфункции, ведущей к когнитивным нарушениям при СД [11]. Повреждение головного мозга при СД может проявляться от легких до умеренных когнитивных нарушений, в частности замедлением психомоторного развития и снижение умственной деятельности, которые лучше всего назвать как «ускоренное старение головного мозга» [48].

Показано, что у пациентов с СД хроническая гипергликемия способствует высокой частоте клеточного дыхания пероцитов и астроцитов, что приводит к высокому производству АФК и развитию ОС [49]. Помимо этого, повышенная продукция АФК стимулирует активацию воспалительных цитокинов, которые проникают через ГЭБ [50]. Высокая концентрация АФК также ингибирует денатурацию белков [11]. В конечном итоге эти нарушения облегчают поступление большого количества глюкозы в ЦНС через ГЭБ [11].

Заключение

Таким образом, несмотря на доступность различных противодиабетических препаратов, СД остается

одним из наиболее распространенных хронических заболеваний и представляет собой глобальную проблему. Дисфункция и потеря β -клеток ПЖ являются центральным механизмом в развитии СД, хотя понимание основных молекулярных механизмов остается не до конца выясненным. Хроническая гипергликемия, характерная для СД, в значительной степени приводит к образованию АФК, вызывая ОС, а также к многочисленным клеточным и молекулярным модификациям, таким как митохондриальная дисфункция, влияющим на нормальные физиологические функции организма. ОС является одним из важнейших

патофизиологических механизмов развития СД и его осложнений, таких как сердечно-сосудистые заболевания, полинейропатия, диабетическая нефропатия и ретинопатия. Головной мозг особенно подвержен влиянию ОС при СД, что приводит к выраженной его дисфункции. Лучшее понимание роли ОС в развитии осложнений при СД, а также оценка перспектив применения некоторых биологических маркеров ОС могут облегчить разработку новых терапевтических стратегий заболевания.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Papachristoforou E., Lambadiari V., Maratou E., Makrila-kis K. Association of glycemic indices (hyperglycemia, glucose variability, and hypoglycemia) with oxidative stress and diabetic complications. *J. Diabetes Res.* 2020;2020:7489795. <https://doi.org/10.1155/2020/7489795>
- American Diabetes Association 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl. S1):S14-S31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
- Dhalla N. S., Shah A. K., Tappia P. S. Role of oxidative stress in metabolic and subcellular abnormalities in diabetic cardiomyopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(7):2413. <https://doi.org/10.3390/ijms21072413>
- Bommer C., Sagalova V., Heesemann E., Manne-Goehler J., Atun R. [et al.]. Global economic burden of diabetes in adults: projections from 2015 to 2030. *Diabetes Care.* 2018;41(5):963-970. <https://doi.org/10.2337/dc17-1962>
- Yaribeygi H., Sathyapalan T., Atkin S. L., Sahebkar A. Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020;2020:8609213. <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>
- Makrila-kis K., Liatis S., Tsiakou A., Stathi C., Papachristoforou E. [et al.]. Comparison of health-related quality of Life (HRQOL) among patients with pre-diabetes, diabetes and normal glucose tolerance, using the 15D-HRQOL questionnaire in Greece: the DEPLAN study. *BMC Endocr. Disord.* 2018;18(1):32. <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0261-3>
- American Diabetes Association. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of Comorbidities: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2019;43(1):37-47. <https://doi.org/10.2337/dc20-S004>
- Belosludtsev K. N., Belosludtseva N. V., Dubinin M. V. Diabetes mellitus, mitochondrial dysfunction and Ca^{2+} -dependent permeability transition Pore. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(18):6559. <https://doi.org/10.3390/ijms21186559>
- Garber A. J., Handelsman Y., Grunberger G., Einhorn D., Abrahamson M. J. [et al.]. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 executive summary. *Endocr. Pract.* 2020;26:107-139. <https://doi.org/10.4158/CS-2019-0472>
- Charlton A., Garzarella J., Jandeleit-Dahm K. A. M., Jha J. C. Oxidative stress and inflammation in renal and cardiovascular complications of diabetes. *Biology (Basel).* 2020;10(1):18. <https://doi.org/10.3390/biology10010018>
- Liyanagamage D. S., Martinus R. D. Role of mitochondrial stress protein HSP60 in diabetes-induced neuroinflammation. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8073516. <https://doi.org/10.1155/2020/8073516>
- Feldman E. L., Callaghan B. C., Pop-Busui R., Zochodne D. W., Wright D. E. [et al.]. Diabetic neuropathy. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019;5:41. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0092-1>
- Yaribeygi H., Katsiki N., Behnam B., Iranpanah H., Sahebkar A. MicroRNAs and type 2 diabetes mellitus: molecular mechanisms and the effect of antidiabetic drug treatment. *Metabolism.* 2018;87:48-55. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.07.001>
- Yaribeygi 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. <https://doi.org/10.1002/jcp.27603>
- 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. <https://doi.org/10.1155/2020/8878172>
- 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. <https://doi.org/10.1155/2020/2082145>
- Pickering R. J., Rosado C. J., Sharma A., Buksh S., Tate M., de Haan J. B. Recent novel approaches to limit oxidative stress and inflammation in diabetic complications. *Clin. Transl. Immunol.* 2018;7:1016. <https://doi.org/10.1002/cti2.1016>
- Asmat U., Abad K., Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. *Saudi. Pharm. J.* 2016;24(5):547-553. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.013>
- Sifuentes-Franco S., Pacheco-Moisés F. P., Rodríguez-Carrizalez A. D., Miranda-Díaz A. G. The role of oxidative stress, mitochondrial function, and autophagy in diabetic polyneuropathy. *J. Diabetes. Res.* 2017;2017:1673081. <https://doi.org/10.1155/2017/1673081>
- Deng L., Du C., Song P., Chen T., Rui S. [et al.]. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic wound healing. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021;2021:8852759. <https://doi.org/10.1155/2021/8852759>
- Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M., Pallio G., Mannino F. [et al.]. Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;2017:8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
- Oguntibeju O. O. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: Examining the links. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2019;11:45-63.
- Qadir M. M. F., Klein D., Álvarez-Cubela S., Domínguez-Bendala J., Pastori R. L. The role of microRNAs in diabetes-related oxidative stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(21):5423. <https://doi.org/10.3390/ijms20215423>
- Jha J. C., Banal C., Chow B. S., Cooper M. E., Jandeleit-Dahm K. Diabetes and kidney disease: Role of oxidative stress. *Antioxid. Redox Signal.* 2016;25:657-684. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6664>
- Staveness D., Bosque I., Stephenson C. R. Free radical chemistry enabled by visible light-induced electron transfer. *Acc. Chem. Res.* 2016;49(10):2295-2306. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00270>
- Angelova P. R., Abramov A. Y. Role of mitochondrial ROS in the brain: from physiology to neurodegeneration. *FEBS Letters.* 2018;592(5):692-702. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12964>
- Sies H., Berndt C., Jones D. P. Oxidative stress. *Annu. Rev. Biochem.* 2017;86:715-748. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>
- Radi R., Denicola A., Morgan B., Zielonka J. Foreword to the free radical biology and medicine special issue on current fluorescence and chemiluminescence approaches in free radical and redox biology. *Free Radic. Biol. Med.* 2018;128:1-2. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.027>

29. Barrera G., Pizzimenti S., Daga M., Dianzani C., Arcaro A. [et al.]. Lipid peroxidation-derived aldehydes, 4-hydroxynonenal and malondialdehyde in aging-related disorders. *Antioxidants*. 2018;7:102. <https://doi.org/10.3390/antiox7080102>
30. Ayala A., Muñoz M. F., Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014;2014:1-31. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>
31. Gaschler M. M., Stockwell B. R. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017;482:419-425. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.086>
32. Cadet J., Wagner J. R. DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013;5:a012559. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012559>
33. Calderon G., Juarez O., Hernandez G., Punzo S., de la Cruz Z. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Development and treatment. *Eye*. 2017;31:1122-1130. <https://doi.org/10.1038/eye.2017.64>
34. Sindhu S., Akhter N., Arefanian H., Abu Al-Roub A., Ali S. [et al.]. Increased circulatory levels of fractalkine (CX3CL1) are associated with inflammatory chemokines and cytokines in individuals with type-2 diabetes. *J. Diabetes. Metab. Disord.* 2017;16(1):15. <https://doi.org/10.1186/s40200-017-0297-3>
35. Gupta S., Maratha A., Siednienko J., Natarajan A., Gajayayake T. [et al.]. Analysis of inflammatory cytokine and TLR expression levels in type 2 diabetes with complications. *Sci. Rep.* 2017;7(1, article 7633). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07230-8>
36. Keane K. N., Cruzat V. F., Carlessi R., de Bittencourt P. I. H., Newsholme P. Molecular events linking oxidative stress and inflammation to insulin resistance and β -cell dysfunction. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015;2015:15. <https://doi.org/10.1155/2015/181643>
37. Kaur R., Kaur M., Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018;17(1):121. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0763-3>
38. 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. <https://doi.org/10.1155/2019/5953685>
39. Qiu Q. Y., Zhang B. L., Zhang M. Z., Wu J. H., Zhou J. W. [et al.]. Combined influence of insulin resistance and inflammatory biomarkers on type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study of inner Mongolians in China. *Biomed. Environ. Sci.* 2018;31(4):300-305. <https://doi.org/10.3967/bes2018.038>
40. Daryabor G., Atashzar M. R., Kabelitz D., Meri S., Kallantar K. The effects of type 2 diabetes mellitus on organ metabolism and the immune system. *Front. Immunol.* 2020;11:1582. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01582>
41. Gerber P. A., Rutter G. A. The role of oxidative stress and hypoxia in pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes mellitus. *Antioxid. Redox. Signal.* 2017;26(10):501-518. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6755>
42. Wang J., Wang H. Oxidative stress in pancreatic beta cell regeneration. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;2017:9. <https://doi.org/10.1155/2017/1930261>
43. Wortham M., Sander M. Mechanisms of beta-cell functional adaptation to changes in workload. *Diabet. Obes. Metab.* 2016;18(Suppl 1):S78-S86. <https://doi.org/10.1111/dom.12729>
44. Lee J., Ma K., Moulik M., Yechoor V. Untimely oxidative stress in β -cells leads to diabetes – role of circadian clock in β -cell function. *Free Radic. Biol. Med.* 2018;119:69-74. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.02.022>
45. Alarifi S., Alkahtani S., Alessia M. S. Regulation of apoptosis through bcl-2/bax proteins expression and DNA damage by nano-sized gadolinium oxide. *Int. J. Nanomedicine.* 2017;12:4541-4551. <https://doi.org/10.2147/IJN.S139326>
46. Kang B., Wang X., Xu Q., Wu Y., Si X., Jiang D. Effect of 3-nitropropionic acid inducing oxidative stress and apoptosis of granulosa cells in geese. *Biosci. Rep.* 2018;38(5, article BSR20180274). <https://doi.org/10.1042/BSR20180274>
47. Schwartz S. S., Epstein S., Corkey B. E., Grant F. A., Ili J. R. [et al.]. A unified pathophysiological construct of diabetes and its complications. *Trends. Endocrinol. Metab.* 2017;28(9):645-655. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.05.005>
48. Muriach M., Flores-Bellver M., Romero F. J., Barcia J. M. Diabetes and the brain: oxidative stress, inflammation, and autophagy. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014;2014:102158. <https://doi.org/10.1155/2014/102158>
49. Li W., Roy Choudhury G., Winters A., Prah J., Lin W. [et al.]. Hyperglycemia alters astrocyte metabolism and inhibits astrocyte proliferation. *Aging Dis.* 2018;9(4):674-684. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.1208>
50. Forrester S. J., Kikuchi D. S., Hernandez M. S., Xu Q., Griendling K. K. Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling. *Circ. Res.* 2018;122(6):877-902. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311401>

Поступила 26.03.2021

Сведения об авторе

Быков Юрий Витальевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, врач-анестезиолог-реаниматолог; тел.: 89624430492; e-mail: yubykov@gmail.com