

Глутатионпероксидаза и супероксиддисмутаза как маркеры мозговой дисфункции при диабетическом кетоацидозе у подростков

Юрий Витальевич Быков✉

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия
Ставропольская детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского, Ставрополь, Россия
✉ yubykov@gmail.com

Аннотация

Введение. Диабетический кетоацидоз (ДКА) – наиболее частое и тяжелое острое осложнение сахарного диабета (СД) 1 типа в детском и подростковом возрасте. Оксидативный стресс (ОС) рассматривается как возможное патофизиологическое звено в развитии данного осложнения и как важный триггер при формировании мозговой дисфункции у пациентов с СД 1 типа. **Цель работы** – определить содержание АФ у подростков с СД 1 типа на фоне ДКА и установить связь между концентрацией глутатионпероксидазы (ГП), супероксиддисмутаза (СОД) и мозговой дисфункцией после манифестации ДКА. **Материалы и методы.** Обследовано 52 подростка (средний возраст – $(16,7 \pm 1,25)$ лет), из них 26 пациентов с СД 1 типа, осложненным ДКА (группа исследования, длительность заболевания – $(6,5 \pm 0,46)$ лет) и 26 условно здоровых подростков (контрольная группа). Уровень когнитивной функции оценивали по Монреальской когнитивной шкале (МКШ). Концентрацию ГП и СОД определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Для оценки различия средних величин применяли критерий Манна – Уитни, корреляционную связь рассчитывали при помощи коэффициента Спирмена. **Результаты.** Показано достоверное снижение когнитивной функции у подростков после перенесенного ДКА по МКШ ($p = 0,0001$). Также на фоне ДКА зафиксированы достоверно меньшие средние показатели как для ГП ($p = 0,0031$), так и для СОД ($p = 0,0173$). Выявлена отрицательная корреляционная связь между низкими показателями МШК и длительностью заболевания, количеством поступлений с ДКА в анамнезе, между низкими показателями ГП и количеством поступлений с ДКА в анамнезе. Обнаружена положительная корреляционная связь между низкими значениями ГП и СОД. **Обсуждение.** У пациентов после манифестации ДКА обнаружено снижение антиоксидантной функции и проявления мозговой дисфункции. Нарушение антиоксидантной функции при ДКА является одним из патофизиологических механизмов формирования когнитивной дисфункции у подростков с СД 1 типа. **Заключение.** Установлена связь между низким содержанием ГП, СОД и снижением когнитивной функции у пациентов с СД 1 типа после манифестации ДКА, что позволяет рассматривать данные маркеры как показатели мозговой дисфункции. **Ключевые слова:** диабетический кетоацидоз, подростки, оксидативный стресс, мозговая дисфункция, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза

Для цитирования: Быков Ю.В. Глутатионпероксидаза и супероксиддисмутаза как маркеры мозговой дисфункции при диабетическом кетоацидозе у подростков. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(4):77–84. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-77-84>

Glutathione peroxidase and superoxide dismutase as markers of brain dysfunction in adolescents with diabetic ketoacidosis

Yuri V. Bykov✉

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia
City Children's Clinical Hospital named after G. K. Filippov, Stavropol, Russia
✉ yubykov@gmail.com

Abstract

Introduction Diabetic ketoacidosis (DKA) is the most prevalent and severe acute complication of type 1 diabetes mellitus (DM) in children and adolescents. Oxidative stress (OS) is viewed on the one hand as a possible pathophysiological element in the development of this complication, and on the other, as an important factor that triggers the development of cerebral insufficiency in patients with type 1 DM. **Aim:** to study the content of antioxidant enzymes in adolescents with type 1 DM in the setting of DKA and determine the correlation between the concentration of glutathione peroxidase (GP) and superoxide dismutase (SOD) and brain dysfunction after the manifestation of DKA. **Materials and methods** The study involved 52 adolescents (mean age – (16.7 ± 1.25) years), of whom 26 were patients with type 1 DM complicated by DKA (study group; duration of disease – (6.5 ± 0.46) years) and 26 were apparently healthy adolescents (control group). Cognitive functioning was assessed using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test. Concentration of GP and SOD was assessed in serum samples by ELISA. Mann-Whitney test was used to assess differences between means, and Spearman's coefficient was used to calculate correlations. **Results** Assessment using the MoCA tool showed a statistically significant cognitive decline in adolescents who had an episode of DKA ($p = 0.0001$). Another statistically significant finding in DKA was the lower mean levels of both GP ($p = 0.0031$) and SOD ($p = 0.0173$). Negative correlation was discovered between values obtained in the MoCA test and duration of disease and number of hospital admissions with DKA, and between GP levels and number of admissions with DKA, as reflected in patient history. Positive correlation was discovered between GP and SOD levels and values obtained in the MoCA test. **Discussion** Patients were found to have decreased antioxidant defense, along with brain dysfunction, after the manifestation of DKA. DKA-associated impairment of antioxidant defense is one of the pathophysiological mechanisms underpinning the development of cognitive dysfunction in adolescents with type 1 DM. **Conclusion** GP and SOD can be viewed as markers of DKA-associated brain dysfunction in patients with type 1 DM.

Keywords: diabetic ketoacidosis, adolescents, oxidative stress, brain dysfunction, glutathione peroxidase, superoxide dismutase

For citation:

Bykov YuV. Glutathione peroxidase and superoxide dismutase as markers of brain dysfunction in adolescents with diabetic ketoacidosis. *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):77–84. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-77-84>

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 1 типа является одним из наиболее распространенных хронических эндокринологических заболеваний в детском и подростковом возрасте [1, 2]. СД 1 типа представляет собой многофакторное аутоиммунное заболевание, характеризующееся разрушением инсулин-продуцирующих β -клеток поджелудочной железы, что приводит к нарушению регуляции гомеостаза уровня циркулирующей глюкозы [3, 4]. Диабетический кетоацидоз (ДКА) – наиболее частое острое осложнение СД 1 типа, особенно у детей и подростков [5, 6]. Известно, что ДКА диагностируется почти у каждого второго ребенка с данной эндокринной патологией [7]. ДКА представляет собой сложное нарушение обмена веществ, вызванное абсолютным или относительным снижением эффективной концентрации инсулина, повышени-

ем уровня катехоламинов, кортизола и глюкагона [7, 8]. Несмотря на то что патофизиология этого острого осложнения хорошо изучена, в последние годы появляется новые научные данные о вовлеченности в патогенетические механизмы ДКА – оксидативного стресса (ОС) [9, 10]. Согласно современным представлениям ОС определяется как дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами в пользу оксидантов и ведет к нарушению окислительно-восстановительного равновесия [11, 12]. Оксиданты или свободные радикалы в основном представлены активными формами кислорода (АФК) и активными формами азота (АФА), которые в высоких концентрациях вызывают нарушение функции клеток [13]. Для защиты от вредного воздействия свободных радикалов клетки организма вырабатывают антиоксидантные ферменты (АФ), в первую очередь, – супероксиддисмутазу (СОД),

глутатионпероксидазу (ГП), каталазу и другие, которые снижают или полностью ингибируют процесс окисления, тем самым купируя проявления ОС [2]. В последнее время именно ОС рассматривается как важный триггер развития нейродегенеративных заболеваний и когнитивной дисфункции различного генеза, в том числе и при СД [14].

Цель исследования – определить содержание АФ у подростков с СД 1 типа на фоне ДКА и установить связь между концентрацией ГП, СОД и когнитивной дисфункцией после перенесенного ДКА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое сравнительное исследование были включены 52 подростка в возрасте от 14 до 18 лет (средний возраст – $(16,7 \pm 1,25)$ лет), из них 22 мальчика (42,4 %) и 30 девочек (57,6 %). I группу (группа исследования) составили 26 подростков с СД 1 типа, осложненным ДКА, из них 10 мальчиков (38,4 %) и 16 девочек (61,6 %). Другие 26 подростков без СД 1 типа составили II группу (контрольная группа): 12 мальчиков (46,1 %) и 14 девочек (53,9 %). Все подростки, вошедшие в группу исследования, были госпитализированы в круглосуточном режиме в палаты реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ) в связи с тяжелым состоянием на фоне ДКА. Клинические проявления ДКА включали: сухость кожных покровов и слизистых, тошноту и рвоту, боли в животе, тахикардию, тахипноэ, запах ацетона изо рта, выраженный астенический синдром. Средний уровень гипергликемии в I группе в первые сутки при поступлении составил $(16,8 \pm 0,43)$ ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – $(8,9 \pm 0,22)$ %. При экстренной госпитализации в клинику подросткам из группы исследования была оказана неотложная помощь согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [15], которая включала: инсулинотерапию внутривенно, инфузионную терапию, гепатопротекторы, сорбенты, щелочное питье и клизмы. Все дети из группы исследования были проконсультированы эндокринологом, окулистом, неврологом и педиатром. Согласно дополнительным анамнестическим данным было выявлено, что длительность СД 1 типа в I группе составила – $6,5 \pm 0,46$ лет, а среднее количество госпитализаций в ПРИТ с проявлениями ДКА в анамнезе, – 4 [3–5] раз.

Критерии включения в группу I:

- диагноз СД 1 типа, подтвержденный клинико-лабораторными критериями (среднесуточная гипергликемия – $(16,8 \pm 0,43)$ ммоль/л, HbA1c – $(8,98 \pm 0,22)$ %);
 - хроническое течение СД 1 типа (длительность заболевания от 1 года и выше);
 - наличие ДКА как острого осложнения СД 1 типа;
 - возраст пациентов – от 14 до 18 лет;
- Критерии исключения из группы I:
- наличие впервые выявленной формы СД 1

типа с проявлениями ДКА;

- наличие любой сопутствующей неврологической или психиатрической патологии;
- наличие любой хронической патологии, в стадии обострения;
- возраст пациентов менее 14 лет;
- отказ родителей или их законных представителей от участия в исследовании.

Критерии включения в группу II:

- отсутствие сопутствующих хронических соматических и эндокринных (в том числе СД) заболеваний;

- возраст подростков от 14 до 18 лет.

Критерии исключения из группы II:

- наличие сопутствующей неврологической или психиатрической патологии;
- наличие любой хронической патологии, в стадии обострения;
- возраст пациентов младше 14 лет;
- отказ родителей или их законных представителей от участия в исследовании.

Контрольную группу составили подростки, госпитализированные на плановое малое оперативное вмешательство (грыжесечение) в хирургическое отделение.

Уровень когнитивной функции оценивали по Монреальской когнитивной шкале (МКШ) [16] в утренние часы, при помощи заполнения специального опросника. МКШ оценивает различные когнитивные функции: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, концептуальное мышление, счет и ориентированность. Опросник представляет собой односторонний тест из 30 пунктов (1 пункт = 1 балл). Согласно общепринятым рекомендациям оценку в 26 баллов и более считали нормой [16]. Подростков из группы исследования оценивали по МКШ при стабилизации состояния по СД 1 типа (купирование ДКА), при переводе из ПРИТ в эндокринологическое отделение (на 3–4 сутки пребывания в стационаре). Подростков из контрольной группы по МКШ тестировали в день планового поступления в стационар до проведения хирургического вмешательства.

Пробы венозной крови на концентрацию АФ (ГП и СОД) брали всем подросткам при поступлении в стационар. Детям из I группы забор крови проводили в круглосуточном режиме при экстренной госпитализации, детям из II группы (контроль) – в утренние часы в день планового поступления в клинику. Анализ показателей проводился при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов компании Cloud – Clone Corp (США). При определении концентрации маркеров АФ применялись общепринятые методики, которые основаны на конкурентном ИФА с моноклональными антителами, специфичными к определяемым антигенам [26]. За показатели «условной нормы» принимали средние показатели маркеров АФ у подростков из контрольной группы.

Уровни ГП определялись в Ng/ml, СОД – в Pg/ml.

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

Обработку данных проводили с использованием статистического программного пакета STATISTICA 10.0 (США). С помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка оценивали нормальность распределения и в зависимости от распределения (параметрическое или непараметрическое), средние данные были представлены в виде среднего арифметического и ошибки средней ($M \pm m$) или в виде медианы и межквартильного размаха (Me [25–75%]). Для оценки различия средних величин двух несвязанных выборок применяли критерий Манна – Уитни. С учетом непараметрического распределения, для изучения взаимосвязей между исследуемыми признаками, рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Уровень статистической значимости (p -value) был принят за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ средних баллов по МКШ показал, что пациенты с СД 1 типа после перенесенного ДКА имели достоверное снижение когнитивной функции по сравнению с условно здоровыми подростками (табл. 1). У подростков с СД 1 типа после манифестации ДКА имели место проявления мозговой дисфункции.

Таблица 1

Сравнительная оценка показателей по МКШ у пациентов с ДКА и здоровых детей

Признак	Me (Q 25-75%)		p
	Группа I, $n = 26$	Группа II, $n = 26$	
МКШ, баллы	22 [21–24]	29 [28–30]	0,0001

При оценке средних показателей АФ было выявлено, что у пациентов с СД 1 типа на фоне ДКА были зафиксированы достоверно меньшие средние показатели ГП и СОД (табл. 2). Следовательно, можно говорить о снижении антиоксидантной функции, как проявление ОС, у пациентов с СД 1 типа после манифестации ДКА.

Таблица 2

Средние показатели маркеров АФ у пациентов с СД 1 типа и условно здоровых подростков

Признак	Me (Q 25-75%)		p
	Группа I, $n = 26$	Группа II, $n = 26$	
ГП, Ng/ml	45,24 [40,39–70,32]	86,90 [68,32–145,80]	0,0031
СОД, Pg/m	12182,5 [10712,5–19935,0]	17782,5 [15520,0–20480,0]	0,0173

Корреляционный анализ по Спирмену у детей с ДКА на фоне хронического течения СД 1 типа показал, что между некоторыми исследуемыми признаками, которые мы опишем ниже, имеется достоверная корреляционная связь. Так, выявлена отрицательная высокая достоверная связь между низкими значениями МШК и длительностью заболевания, а также количеством поступлений с ДКА в анамнезе (табл. 3). То есть можно говорить о том, что с увеличением длительности заболевания и количества экстренных поступлений с ДКА в анамнезе у пациентов с СД 1 типа нарастает когнитивный дефицит. Положительная корреляционная связь отмечена между средними показателями HbA1c, длительностью заболевания и количеством декомпенсаций в анамнезе, что указывает на то факт, что по ходу течения СД 1 типа показатели HbA1c нарастают (табл. 3). Умеренная отрицательная корреляционная связь была выявлена между низкими средними показателями ГП и количеством поступлений у подростков с ДКА в анамнезе, соответственно общее количество эпизодов декомпенсации на фоне течения СД 1 типа может негативно сказываться на активности данного фермента. С другой стороны, выявлена высокая положительная корреляционная связь между низкими показателями ГП и МШК, что говорит о том, что у пациентов с ДКА на фоне снижения когнитивной функции параллельно снижается и активность ГП. Также заметная положительная корреляционная связь была выявлена между низкими средними показателями ГП и СОД, что указывает на взаимосвязь между одновременным снижением двух исследуемых АФ. Заметная отрицательная корреляционная связь была зафиксирована у пациентов с ДКА между низкими значениями СОД, длительностью заболевания, а также количеством поступлений с ДКА в анамнезе, что может указывать на тот факт, что у пациентов с хроническим течением заболевания, а также частыми ДКА в анамнезе имеется тенденция к снижению данного АФ. И, наконец, положительная высокая корреляционная связь между низкими значениями СОД и МШК говорит о том, что на фоне снижения СОД параллельно снижается и когнитивная функция (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного исследования показали наличие выраженного когнитивного дефицита и параллельное снижение АФ у пациентов с хроническим течением СД 1 типа после перенесенного ДКА. Известно, что ДКА активирует процессы ОС, стимулирует выработку митохондриальных АФК, что вызывает последующую резистентность к инсулину [17]. С другой стороны, ОС на фоне ДКА вызывает дисфункцию β -клеток поджелудочной железы, которая индуцирует высвобождение гормонов, противодействующих инсулину (глюкагон, кортизол и гормон роста), что приводит к усилению печеночного глюконеогенеза и еще более вы-

Корреляция по Спирмену (r_s) между изучаемыми признаками у пациентов с ДКА на фоне хронического течения заболевания ($n = 26$)

Показатель	Возраст	Длительность заболевания	Количество поступлений с ДКА в анамнезе	Глюкоза	HbA1c	Баллы по МШК	ГП	СОД
Возраст	1,000	0,281 $p = 0,164$	0,145 $p = 0,477$	0,071 $p = 0,727$	0,125 $p = 0,539$	-0,227 $p = 0,263$	-0,158 $p = 0,438$	-0,162 $p = 0,428$
Длительность заболевания	0,281 $p = 0,164$	1,000	0,783 $p = 0,000$	0,265 $p = 0,190$	0,578 $p = 0,001$	-0,735 $p = 0,000$	-0,369 $p = 0,063$	-0,620 $p = 0,000$
Количество поступлений с ДКА в анамнезе	0,145 $p = 0,477$	0,783 $p = 0,000$	1,000	0,147 $p = 0,471$	0,574 $p = 0,002$	-0,769 $p = 0,000$	-0,481 $p = 0,012$	-0,578 $p = 0,001$
Глюкоза	0,071 $p = 0,727$	0,265 $p = 0,190$	0,147 $p = 0,471$	1,000	0,335 $p = 0,094$	-0,173 $p = 0,397$	-0,003 $p = 0,988$	-0,141 $p = 0,489$
HbA1c	0,125 $p = 0,539$	0,578 $p = 0,001$	0,574 $p = 0,002$	0,335 $p = 0,094$	1,000	-0,363 $p = 0,067$	-0,189 $p = 0,354$	-0,349 $p = 0,080$
МШК	-0,227 $p = 0,263$	0,735 $p = 0,000$	0,769 $p = 0,00$	-0,173 $p = 0,397$	-0,363 $p = 0,067$	1,000	0,743 $p = 0,000$	0,846 $p = 0,000$
ГП	-0,158 $p = 0,438$	-0,369 $p = 0,063$	-0,481 $p = 0,012$	-0,003 $p = 0,988$	-0,189 $p = 0,354$	0,743 $p = 0,000$	1,000	0,521 $p = 0,001$
СОД	-0,162 $p = 0,428$	-0,620 $p = 0,000$	-0,578 $p = 0,001$	-0,141 $p = 0,489$	-0,349 $p = 0,080$	0,846 $p = 0,000$	0,521 $p = 0,006$	1,000

раженной гипергликемии [18].

ОС является провоцирующим фактором церебральной недостаточности на фоне СД, в том числе и при СД 1 типа в детском возрасте [19, 20]. ОС приводит к снижению метаболизма глюкозы в головном мозге и способствует дисфункции нейронов и синапсов, что приводит к когнитивной дисфункции [21, 22].

ГП является одним из самых активных и широко представленным в организме АФ [23]. ГП использует глутатион в качестве субстрата для катализа перекиси водорода, перекиси липидов и пероксинитрита, тем самым ингибируя внутриклеточный ОС [23]. ГП защищает клеточные белки и мембраны от окислительного повреждения, в том числе и при СД [24]. СОД – универсальный антиоксидантный фермент организма, который контролирует уровни АФК/АФА, тем самым ограничивая потенциальную токсичность данных свободных радикалов [25]. СОД обеспечивает первую линию защиты от повреждения β -клеток поджелудочной железы от ОС [25].

Обнаруженные нами когнитивные нарушения после манифестации ДКА были отмечены и другими авторами у пациентов детского, а также подросткового возраста [26, 27]. Так, выявленная отрицательная динамика мозговой функции после ДКА при наличии частых декомпенсаций в анамнезе, а также связанная с длительностью заболевания, совпадает с результатами S. Ghetti с соавт., которые указывают на увеличение когнитивных нарушений после перенесенного ДКА, которые нарастают при повторных эпизодах данного осложнения у детей в возрасте от 6 до 18 лет [26]. F.J. Cameron с соавт. показали наличие «незначительных нару-

шений в психическом статусе» (по Краткой шкале оценки психического статуса) между 48 часами и 5 днями после эпизода ДКА у детей в возрасте 6–18 лет [27]. С учетом того, что в данное исследование были включены дети более младшего возраста, а также применением иной оценочной шкалы (Краткой шкалы оценки психического статуса) достаточно сложно экстраполировать эти данные с полученными нами результатами, где когнитивный дефицит примерно в этот же временной промежуток у подростков после манифестации ДКА был выражен гораздо в большей степени и определялся по другой методике (МКШ). Исследовательских работ с использованием МКШ при оценке мозговой дисфункции у детей и подростков после перенесенного ДКА в научной литературе обнаружено не было, это позволяет предположить, что данная методика при диагностике когнитивного дефицита у данного контингента пациентов была использована нами впервые.

Идея измерения уровня и активности АФ (в том числе за счет измерения концентрации ГП и СОД) у детей с СД 1 типа не нова и была использована во многих исследованиях [28–31]. Например, в исследовании Л.А. Литвиненко с соавт. показано, что у детей с впервые выявленной формой СД 1 типа имела тенденция к снижению активности СОД эритроцитов, в то время как в группе детей на этапе с компенсированным уровнем глюкозы она была выше, даже по сравнению с контролем [29]. В работе Л.Н. Щербачевой с соавт. также обнаружено увеличение активности СОД и ГП в эритроцитах детей с СД 1 типа на стадии с удовлетворительным контролем глюкозы, что, по мнению авторов, имело компенсаторный характер [30]. Однако в

зарубежных исследованиях отмечалось снижение ГП и СОД у детей с СД 1 типа без ДКА [28]. Так, A. Likidilid с соавт. отмечают, что снижение активности ГП у детей с данной эндокринопатией может быть связано с более высокой скоростью потребления глутатиона под действием инсулина, что приводит к уменьшению рециркуляции ГП [31]. Таким образом, данные об активности ГП и СОД у детей с СД 1 типа имеют неоднозначные результаты и в основном проводились на этапах заболевания, не осложненного ДКА.

Если говорить об анализе уровня АФ (ГП и СОД) после перенесенного ДКА, то имеются единичные работы 30-летней давности, где показано снижение концентрации ГП и СОД на фоне СД 1 типа при данном осложнении [32]. Однако данная работа была проведена у взрослых пациентов с данной эндокринопатией, к тому же при достаточной малой выборке ($n = 16$). Можно сделать вывод, что анализ данных ферментов у подростков после манифестации ДКА до настоящего момента не проводился.

Новыми и важными аспектами данного исследования является обнаружение наличия достоверной корреляционной связи между снижением функции АФ и выявленного когнитивного дефицита, что, по-видимому, у подростков с СД 1 типа и ДКА ранее не исследовалось.

Таким образом, нами впервые показано, что у подростков с СД 1 типа, после манифестации ДКА имеется снижение АФ и параллельное нарушение когнитивной функции. Это подтверждает гипотезу о том, что проявления ОС (в данном случае за счет снижения ГП и СОД) могут быть существенным триггером в развитии когнитивного дефицита на фоне СД 1 типа [19].

Следовательно, полученные нами результаты позволяют предположить, что нарушение анти-

оксидантной функции после манифестации ДКА является одним из патофизиологических механизмов формирования церебральной недостаточности у подростков с СД 1 типа. Причем выраженность нарушения антиоксидантной функции напрямую связана с длительностью заболевания и частотой декомпенсаций в анамнезе. Внедрение в диагностический арсенал при ДКА, определение уровней ГП и СОД позволит своевременно выявлять проявления ОС, а тестирование по МКШ позволит находить и фиксировать когнитивный дефицит. С учетом выявленной взаимосвязи между низким содержанием АФ и когнитивным дефицитом можно предположить, что своевременно назначенная антиоксидантная терапия в рамках ДКА позволит предотвратить мозговую дисфункцию.

Однако выводы данного исследования имеют предварительный характер. Эта работа имела определенные ограничения, а именно открытый дизайн исследования, отсутствие методик ослепления и рандомизации. Необходимы дальнейшие исследования в данной области с применением более строгих критериев доказательной медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлено низкое содержание ГП и СОД у пациентов с СД 1 типа после манифестации ДКА, которые можно рассматривать как маркеры мозговой дисфункции. Обнаружено снижение когнитивной дисфункции, которое коррелировало с низкими показателями ГП и СОД. Максимально ранняя диагностика церебральной недостаточности за счет определения ГП, СОД и дополнительного назначения антиоксидантной терапии может снизить риск формирования и прогрессирования церебральной недостаточности у пациентов с СД 1 типа, что существенно повысит их качество жизни.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Информированное согласие получено у всех участников исследования.

Conflicts of interests

The author declare no conflicts of interests.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval

The study complies is approved by the local ethics committee

Informed consent was obtained from all study participants.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Dovi KS, Bajinka O, Conteh I. Evidence and possible mechanisms of probiotics in the management of type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*. 2022;21(1):1081–1094. <https://doi.org/10.1007/s40200-022-01006-2>.
2. Grabia M, Socha K, Soroczyńska J et al. Determinants related to oxidative stress parameters in pediatric patients with Type 1 diabetes mellitus. *Nutrients*. 2023;15(9):2084. <https://doi.org/10.3390/nu15092084>.
3. Qi X, Lu XT, Sun XH et al. The regulatory effect of total flavonoids of *Sedum aizoon* L. on oxidative stress in type 1 diabetic mice. *Curr Res Food Sci*. 2022;5:1140–1147. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2022.06.010>.
4. El Sayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2022;46:S19–S40.

5. Otal Y, Kahraman FA, Haydar FG et al. Dynamic thiol/disulfide homeostasis as oxidative stress marker in diabetic ketoacidosis. *Turk J Med Sci*. 2021;51(2):743–748. <https://doi.org/10.3906/sag-1904-55>
6. Frontino G, Di Tonno R, Castorani V et al. Non-occlusive mesenteric ischemia in children with diabetic ketoacidosis: case report and review of literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:900325. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.900325>
7. Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз у детей и подростков: от патофизиологии до профилактики. Забайкальский медицинский вестник. 2021;2;85–95.
Bykov YuV. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents: from pathophysiology to prevention. *Zabajka'skij medicinskij vestnik = Zabaikalsky Medical Bulletin*. 2021;2;85–95. (In Russ.).
8. Aldhaefi M, Aldardeer NF, Alkhani N et al. Updates in the Management of Hyperglycemic Crisis. *Front Clin Diabetes Healthc*. 2022;2:820728. <https://doi.org/10.3389/fcdhc.2021.820728>.
9. Yarıbeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL et al. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:8609213. <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>.
10. Hoffman WH, Whelan SA, Lee N. Tryptophan, kynurenine pathway, and diabetic ketoacidosis in type 1 diabetes. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254116. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254116>.
11. Sies H. Oxidative stress: Concept and some practical aspects. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9:852. <https://doi.org/10.3390/antiox9090852>.
12. Olufunmilayo EO, Gerke-Duncan MB, Holsinger RMD. Oxidative Stress and Antioxidants in Neurodegenerative Disorders. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(2):517. <https://doi.org/10.3390/antiox12020517>.
13. Bourgonje AR, Feelisch M, Faber KN et al. Oxidative stress and redox-modulating therapeutics in inflammatory bowel disease. *Trends Mol Med*. 2020;26:1034–1046. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.06.00>.
14. Ionescu-Tucker A, Cotman CW. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2021;107:86–95. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.07.014>.
15. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Москва. 2021;10.
Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by II Dedov, MV Shestakova, AYU Mayorov. Moscow. 2021;10. (In Russ.).
16. Vásquez KA, Valverde EM, Aguilar DV et al. Montreal Cognitive Assessment scale in patients with Parkinson Disease with normal scores in the Mini-Mental State Examination. *Dement Neuropsychol*. 2019;13(1):78–81. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn13-010008>.
17. Li J, Shen X. Leptin concentration and oxidative stress in diabetic ketoacidosis. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(10):e13006. <https://doi.org/10.1111/eci.13006>.
18. Murunga AN, Owira PMO. Diabetic ketoacidosis: an overlooked child killer in sub-Saharan Africa? *Trop Med Int Health*. 2013;18(11):1357–1364. <https://doi.org/10.1111/tmi.12195>.
19. Быков Ю.В. Оксидативный стресс и диабетическая энцефалопатия: патофизиологические механизмы. Современные проблемы науки и образования. 2022;6(2):39.
Bykov YuV. Oxidative stress and diabetic encephalopathy: pathophysiological mechanisms. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2022;6(2):39. (In Russ.).
20. Morella IM, Brambilla R, Morè L. Emerging roles of brain metabolism in cognitive impairment and neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;142:104892. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104892>.
21. Li H, Ren J, Li Y et al. Oxidative stress: The nexus of obesity and cognitive dysfunction in diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1134025. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1134025>.
22. Yin F, Sancheti H, Patil I, Cadenas E. Energy metabolism and inflammation in brain aging and alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med*. 2016;100:108–122. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.200>.
23. Zhao Y, Wang H, Zhou J, Shao Q. Glutathione Peroxidase GPX1 and Its Dichotomous Roles in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(10):2560. <https://doi.org/10.3390/cancers14102560>.
24. Mohammedi K, Patente TA, Bellili-Muñoz N et al. Glutathione peroxidase-1 gene (GPX1) variants, oxidative stress and risk of kidney complications in people with type 1 diabetes. *Metabolism*. 2016;65(2):12–19. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.004>.
25. 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>.
26. Ghatti S, Kuppermann N, Rewers A et al. Cognitive function following diabetic ketoacidosis in children with new-onset or previously diagnosed Type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2768–2775. <https://doi.org/10.2337/dc20-0187>.
27. Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C et al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1554–1562. <https://doi.org/10.2337/dc13-1904>.
28. Varvarovská J, Racek J, Stozický F et al. Parameters of oxidative stress in children with Type 1 diabetes mellitus and their relatives. *J Diabetes Complications*. 2003;17(1):7–10. [https://doi.org/10.1016/s1056-8727\(01\)00228-8](https://doi.org/10.1016/s1056-8727(01)00228-8).
29. Литвиненко Л.А., Чайка Н.А., Данилова Л.А. Особенности антиоксидантного статуса у детей с сахарным диабетом. Медицина: теория и практика 2019;4(S):315–316.
Litvinenko LA, Chaika NA, Danilova LA. Features of the antioxidant status in children with diabetes mellitus. *Medicina: teoriya i praktika = Medicine: Theory and Practice* 2019;4(S):315–316. (In Russ.).
30. Щербачева Л.Н., Лебедев Н.Б., Князева А.П., с соавт. Активность ферментов антиоксидантной защиты при инсулинзависимом сахарном диабете у детей. Проблемы эндокринологии 1994;(5):7–9.

Shcherbacheva LN, Lebedev NB, Knyazeva AP et al. Activity of antioxidant protection enzymes in insulin-dependent diabetes mellitus in children. *Problemy endokrinologii = Problems of endocrinology*. 1994;(5):7–9. (In Russ.).

31. 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.

32. Faure P, Corticelli P, Richard MJ et al. Lipid peroxidation and trace element status in diabetic ketotic patients: influence of insulin therapy. *Clin Chem*. 1993;39(5):789–793.

Сведение об авторе

Ю.В. Быков

– кандидат медицинских наук,

yubykov@gmail.com,

<https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Information about the author

Yuri V. Bykov

– Ph.D. in medicine,

yubykov@gmail.com,

<https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Статья поступила в редакцию 05.06.2023;
одобрена после рецензирования 19.06.2023;
принята к публикации 03.07.2023.

The article was submitted 05.06.2023; approved
after reviewing 19.06.2023; accepted for publication
03.07.2023.