

Диабетический кетоацидоз и окислительный стресс: патофизиологические механизмы

Ю.В. Быков^{1,2}

¹ *Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310*

² *Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского
355002, г. Ставрополь, ул. Пономарева, 5*

Резюме

Сахарный диабет (СД) – распространенная эндокринная патология с большим количеством острых и хронических осложнений, среди которых диабетический кетоацидоз (ДКА) является наиболее частым и тяжелым осложнением, особенно у детей и подростков с СД 1 типа. Окислительный стресс (ОС) – патологическое состояние, которое возникает в результате дисбаланса между образованием свободных радикалов и неэффективностью антиоксидантной системы. ОС служит мощным фактором риска развития многих диабетических осложнений. В последнее время он рассматривается как важная составляющая ДКА, патофизиологические механизмы развития которого изучены еще недостаточно хорошо. Описаны гипотезы, согласно которым ОС не только провоцирует и утяжеляет проявления ДКА, но и представляет собой тяжелое последствие самого ДКА, что приводит к прогрессированию многих микро- и макроскопических диабетических осложнений. Среди основных патофизиологических механизмов развития ОС при ДКА рассматриваются образование конечных продуктов гликирования, активация протеинкиназы С, полиолового и гексозаминового путей. Улучшение понимания патогенеза ОС при ДКА позволит оптимизировать диагностику ОС и подходы к коррекции ДКА за счет своевременного назначения антиоксидантов.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетический кетоацидоз, окислительный стресс, свободные радикалы.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Быков Ю.В. e-mail: yubykov@gmail.com

Для цитирования: Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз и окислительный стресс: патофизиологические механизмы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(6):6–13. doi: 10.18699/SSMJ20230601

Diabetic ketoacidosis and oxidative stress: pathophysiological mechanisms

Yu.V. Bykov^{1,2}

¹ *Stavropol State Medical University of Minzdrav of Russia
355017, Stavropol, Mira st., 310*

² *Children's City Clinical Hospital named G.K. Filippsky
355002, Stavropol, Ponomareva st., 5*

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a common endocrine disease with a large number of acute and chronic complications, among which diabetic ketoacidosis (DKA) is the most frequent and severe, especially in children and adolescents with type 1 DM. Oxidative stress (OS) is a pathological condition that develops due to an imbalance between free radicals formation and inefficiency of the antioxidant system. OS is a strong risk factor for the development of numerous diabetic complications. Recently OS has been considered as an important component of DKA, the pathophysiological mechanisms of which have not yet been fully elucidated. This paper describes hypotheses according to which OS not only triggers and exacerbates manifestations of DKA, but itself represents a severe consequence of DKA, leading to the progression of numerous micro- and macroscopic diabetic complications. The formation of glycation end products, activation of protein kinase C, polyol and hexosamine pathways are considered among the key pathophysiological mechanisms of OS

development in DKA. Achieving a better understanding of OS pathogenesis in DKA will optimize the diagnosis of OS and approaches to DKA correction through timely prescription of antioxidants.

Key words: diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, oxidative stress, free radicals.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Correspondence author: Bykov Yu.V., e-mail: yubykov@gmail.com

Citation: Bykov Yu.V. Diabetic ketoacidosis and oxidative stress: pathophysiological mechanisms. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(6):6–13. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230601

Введение

Сахарный диабет (СД) – хроническое эндокринное заболевание, которое характеризуется гипергликемией, возникающей из-за дефектов секреции инсулина, действия инсулина или того и другого [1, 2]. Согласно современным данным, распространенность СД стремительно растет и уже достигает масштабов эпидемии [3–6]. Данные, предоставленные Международной диабетической федерацией, показывают, что в 2019 г. во всем мире у 463 млн человек был диагностирован СД, а по оценкам экспертов к 2045 г. это число может увеличиться до 700 млн (с преобладанием пациентов, у кого будет выявлен СД 2 типа) [7]. Поскольку СД связан с повышенным риском развития микрососудистых и макрососудистых осложнений, связанных с поражением сердца, цереброваскулярных и периферических артерий, прогнозируемый рост заболеваемости СД приведет к увеличению затрат на медицинскую помощь, снижению качества жизни пациентов и повышению смертности [4, 8–10].

СД 2 типа является наиболее распространенной формой заболевания (до 90 % пациентов), возникает из-за инсулинорезистентности и является одной из ведущих причин преждевременной смерти в мире [2, 7]. СД 1 типа, на долю которого приходится лишь 5–10 % от общего числа данной эндокринопатии [11], возникает преимущественно в результате аутоиммунного поражения β -клеток поджелудочной железы [2]. Наиболее частым осложнением СД 1 типа является диабетический кетоацидоз (ДКА), который хотя и фиксируется при СД 2 типа, но в меньшем объеме [12]. Несмотря на то что патогенез ДКА достаточно хорошо известен и изучен, в последнее годы появляется все больше информации о вовлеченности в патофизиологические механизмы данного осложнения – окислительного стресса (ОС) – патологического состояния, которое может не только утяжелять течение ДКА, но и являться мощным триггером возникновения осложнений после его манифестации [13, 14]. Целью данного обзора стало освещение вопросов, связанных

с патофизиологическими механизмами формирования ОС при ДКА.

ДКА как острое осложнение СД 1 типа

ДКА – наиболее частое острое осложнение СД 1 типа, особенно у детей и подростков [4, 12, 15–17], он диагностируется почти у каждого второго ребенка с данной эндокринной патологией [12]. Несмотря на то что в педиатрической практике ДКА чаще всего встречается у пациентов с СД 1 типа, в определенных условиях он может возникать и у взрослых пациентов с другими типами СД [18]. ДКА представляет собой сложное нарушение обмена веществ, вызванное абсолютным или относительным снижением эффективной концентрации инсулина и повышением уровня катехоламинов, кортизола, глюкагона и гормонов роста [19–21]. ДКА характеризуется неконтролируемой гипергликемией, кетозом и последующим метаболическим ацидозом [22]. Острая неконтролируемая гипергликемия на фоне ДКА объясняется тремя основными механизмами: усилением глюконеогенеза, ускорением гликогенолиза и нарушением утилизации глюкозы периферическими тканями [12, 23].

Снижение содержания инсулина и повышение уровня контррегуляторных гормонов при ДКА ускоряют липолиз, что приводит к высвобождению свободных жирных кислот (СЖК) в кровотоке из жировой ткани и стимулирует превращение СЖК в кетоны путем окисления в печени [24]. Резкое увеличение концентрации СЖК и кетонов сопровождается дальнейшим увеличением выраженности гипергликемии за счет индукции резистентности к инсулину, что в конечном итоге приводит к кетонемии и метаболическому ацидозу [24]. Классическая клиническая картина ДКА, как правило, включает полиурию, полидипсию, потерю веса, астенический синдром, рвоту и боль в животе, неврологический дефицит, вплоть до развития коматозного состояния и отека головного мозга [22].

Основные патофизиологические механизмы ОС

Согласно современным представлениям, ОС – это патологическое состояние, возникаю-

щее из-за дисбаланса между образованием свободных радикалов (СР) и нарушением антиоксидантной защиты организма [1, 14, 25–28]. То есть ОС является результатом усиленной выработки СР и/или снижения способности организма нейтрализовать их, что приводит к окислительному повреждению клеток и тканей [1, 19]. Термин «окислительный стресс» наиболее широко стал применяться с 1985 г., когда Хельмут Зис определил его как нарушение баланса между прооксидантами и антиоксидантами в пользу первых. Сегодня уже не вызывает сомнения тот факт, что ОС является важным провоцирующим триггером при ряде заболеваний, включая эндокринопатии (метаболический синдром, СД 1 и 2 типа), нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), а также при старении [1, 25, 29].

СР представлены главным образом активными формами кислорода (АФК), активными формами азота (АФА) и активными формами хлора [26, 30]. Считается, что именно повышенное производство АФК/АФА является наиболее важным активатором ОС, при этом активные формы хлора играют второстепенную роль [26]. АФК являются неизбежным побочным продуктом метаболизма [29], их основным источником в клетках млекопитающих является «стекание» электронов из митохондриальной дыхательной цепи и последующий перенос на молекулярный кислород с образованием супероксидного анион-радикала [29]. Супероксид представляет собой один из основных «первичных» АФК, будучи предшественником других АФК, обнаруживаемых в клетках в дальнейших реакциях [29]. В нормальных физиологических условиях производство АФК и АФА происходит в достаточно умеренных концентрациях, и антиоксидантная система быстро удаляет их, прежде чем они вызовут какие-либо структурные и функциональные повреждения на клеточном уровне [28]. Однако этот баланс достаточно хрупок, потому как СР очень нестабильны и крайне реакционноспособны [26]. Для нейтрализации негативного эффекта гиперпродукции СР служит система антиоксидантов, которые удаляют избыток СР и защищают клетки от их токсического воздействия [26]. Другими словами, антиоксиданты – это соединения, которые купируют проявления ОС [1]. Антиоксиданты могут быть эндогенными (например, восстановленный глутатион и антиоксидантные ферменты, такие как каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза) или экзогенными (например, антиоксидантные витамины А, С и Е) [1].

ОС как фактор риска диабетических осложнений

Одним из основных механизмов развития и прогрессирования осложнений СД является ОС [4, 13, 14, 16, 25, 31], чему способствуют развитие резистентности к инсулину, дисфункция β -клеток поджелудочной железы, воспаление и митохондриальные нарушения [13, 16]. Считается, что при СД основной вклад в развитие ОС вносят именно митохондрии [26]. Известно, что образование СР при СД в результате неферментативного гликирования белков, окисления глюкозы и усиления перекисного окисления липидов приводит к повреждению основных антиоксидантных ферментов и инсулинорезистентности [26].

Повышение продукции СР при СД также может быть связано со снижением активности и содержания антиоксидантных ферментов, таких как каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза [3, 26], что делает ткани восприимчивыми к ОС и приводит к развитию основных острых и хронических диабетических осложнений (в том числе ДКА) [3, 26]. Помимо этого, увеличение поступления СЖК в клетки эндотелия макрососудов сопровождается их окислением в митохондриях, что в конечном итоге приводит к повышению концентрации FADH и последующему увеличению продукции АФК [32, 33].

ДКА и ОС: синдром порочного круга?

Показано, что острая гипергликемия и повышение уровня кетоновых тел на фоне ДКА являются важными триггерами активации ОС [4, 16, 34–36]. ДКА стимулирует выработку митохондриальных АФК, что вызывает внутриклеточный ОС и последующую резистентность к инсулину, способствуя снижению регуляции экспрессии рецептора инсулина на поверхности клеток [4]. Кроме того, АФК при ДКА стимулируют секрецию провоспалительных молекул, таких как цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6), факторы роста и факторы транскрипции (например, NF- κ B и семейство рецепторов, активируемых пролиферацией пероксисом) [37]. Несколько экспериментальных и клинических исследований показали, что развитие острой гипергликемии на фоне ДКА приводит к выраженному воспалительному ответу, характеризующемуся повышением уровня провоспалительных цитокинов и маркеров ОС [19, 38]. Индуцированная тяжелой гипергликемией при ДКА продукция макрофагами провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β , С-реактивный белок, приводит к нарушению секреции инсулина, а также снижению чувствительности к инсулину [39]. Инсулиноре-

зистентность в данном случае, по-видимому, обусловлены выраженной глюкозотоксичностью при ДКА на фоне сильной воспалительной реакции, в результате чего снижается выработка инсулина [39]. Показано, что значительное повышение уровня ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α и других цитокинов после манифестации ДКА существенно снижает ответ на инсулинотерапию [19].

Выраженная воспалительная реакция, ОС и образование АФК могут приводить к поражению капилляров и повреждению липидов, мембран, белков (альбумины, рибосомные белки) и ДНК [40]. Важную роль в патофизиологии ОС играет именно окислительная модификация белков, чья роль в клеточном повреждении гораздо более значима, чем при перекисном окислении липидов, особенно при ДКА [40]. С другой стороны, ОС, вызванный ДКА, способствует дисфункции β -клеток поджелудочной железы, которые индуцируют высвобождение гормонов, противодействующих инсулину (глюкагон, кортизол и гормон роста), что приводит к активации печеночного глюконеогенеза и еще более выраженной гипергликемии (т.е., по сути, усилению клинических проявлений ДКА) [41]. Повышенный липолиз на фоне ОС ускоряет доставку СЖК в печень для синтеза кетонных тел: ацетоацетата и β -гидроксibuтирата, что приводит к метаболическому ацидозу, по сути формируя синдром почечного круга [42].

Таким образом, гиперкетонемия и острая гипергликемия могут вызвать окислительно-восстановительный дисбаланс и активировать провоспалительные сигнальные пути, которые участвуют в возникновении и утяжелении микро- и макрососудистых диабетических осложнений после перенесенного эпизода ДКА [5, 19, 34, 38, 43–45]. Показано, что увеличение уровня кетонных способствует активации сигнальных путей MAPK (mitogen-activated protein kinase, митоген-активируемая протеинкиназа) и транскрипционного фактора NF- κ B, способствуя усилению ОС, который может быть связан с развитием сосудистых осложнений и атеросклероза [46]. Повышение содержания СЖК приводит к нарушению выработки оксида азота в эндотелиальных клетках и вызывает эндотелиальную дисфункцию [38].

Основные патофизиологические механизмы развития ОС при ДКА

Предполагается, что острая гипергликемия на фоне ДКА индуцирует образование СР и ослабляет эндогенные системы антиоксидантной защиты посредством нескольких патофизиологических механизмов: образование конечных продуктов гликирования (КПГ), активация протеинкиназы

С, полиолового и гексозаминового пути [3]. Рассмотрим их более подробно.

Образование КПГ

Острая гипергликемия, гиперкетонемия и повышение продукции АФК на фоне ДКА инициируют неферментативное гликирование аминокислот с образованием токсичных α -дикарбониллов и, в последующем – гетерогенной группы КПГ [29, 47, 48]. КПГ модифицируют внутриклеточные белки, в том числе участвующие в регуляции транскрипции генов [49]. В белках в первую очередь гликированию подвергаются остатки аргинина и лизина, и одним из наиболее распространенных КПГ является N(6)-карбоксиметиллизин [47]. КПГ могут нарушать межклеточную передачу сигналов и функции клеток, стимулируя выделение провоспалительных цитокинов и факторов роста [32, 48, 50]. Это вызывает гибель и дифференцировку клеток или снижение их адгезии и миграции [29]. КПГ распознаются несколькими клеточными рецепторами и запускают множество сигнальных путей, связанных с воспалением и ОС [51]. Продукция АФК/АФА индуцируется за счет связывания с рецептором КПГ, что приводит к активации протеинкиназы С наряду с активацией NF- κ B (ядерный фактор κ B) и НАДФН-оксидазы, что в свою очередь вызывает ухудшение передачи сигналов MAPK и приводит к усилению ОС [48].

Активация протеинкиназы С

Протеинкиназа С относится к самому большому семейству киназ, представленному 11 изоформами серин/треонинкиназ, которые играют решающую роль в сигнальных путях, активируемых фосфатидилсерином, кальцием и диацилглицерином [48]. Протеинкиназа С обладает уникальными структурными особенностями, которые делают ее чрезвычайно восприимчивой к окислительным модификациям [52]. В зависимости от места окисления и степени модификации фермент может быть либо активирован, либо инактивирован H_2O_2 [52]. Известно, что активация протеинкиназы С участвует в нескольких патологических клеточных реакциях, таких как экспрессия различных факторов роста, индукция сигнальных путей и усиление ОС [53]. Острая гипергликемия на фоне ДКА резко увеличивает выработку диацилглицерина за счет активации изоформ протеинкиназы С [32]. Фермент угнетает экспрессию ряда генов, что приводит к увеличению генерации СР и снижению производства соединений, необходимых для нормального функционирования клеток и продукции сосудосуживающего эндотелина-1 [32]. Таким образом, активация протеинкиназы С играет ключевую роль в усилении ОС при ДКА [48].

Активация полиолового пути

В ходе двухстадийного полиолового пути глюкоза восстанавливается до сорбита, который затем превращается во фруктозу [48]. Известно, что в физиологических условиях, чтобы вступить в гликолитический путь, клеточная глюкоза преимущественно подвергается фосфорилированию гексокиназой с образованием глюкозо-6-фосфата [48, 54]. В физиологических условиях только следовые количества нефосфорилированной глюкозы (~ 3 %) входят в полиоловый путь [48, 54]. Однако в условиях острой гипергликемии на фоне ДКА происходит насыщение гексокиназой, что приводит к повышению уровня глюкозы и ее усиленному вступлению в полиоловый путь [48]. Показано, что при ДКА полиоловый путь активизируется и утилизирует около 30 % всей глюкозы в организме [55]. Этот путь включает две основные реакции, катализируемые альдозоредуктазой и сорбитолдегидрогеназой [55]. Альдозоредуктаза восстанавливает глюкозу до сорбитола за счет NADPH, последний окисляется сорбитолдегидрогеназой с помощью NAD⁺ с образованием фруктозы [55]. Эти изменения приводят к нарушению редокс-баланса вследствие снижения внутриклеточного содержания NADPH и нарушения функционирования NAD(P)H-оксидазы, генерирующей супероксидный анион-радикал [48]. Уменьшение концентрации NADPH критически влияет на антиоксидантную систему, снижая уровень глутатиона и провоцируя ОС [48, 56].

Активация гексозаминового пути

Гексозаминовый путь – это альтернативный путь окисления глюкозы, в котором при участии глутамин-фруктозо-6-фосфат-амидотрансферазы фруктозо-6-фосфат превращается в глюкозамин-6-фосфат [48]. В физиологических условиях по этому пути утилизируется лишь небольшое количество фруктозо-6-фосфата, однако в условиях гипергликемии на фоне ДКА интенсивность работы гексозаминового пути увеличивается; повышение содержания глюкозо-6-фосфата в конечном итоге приводит к ингибированию активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, которая является ключевым ферментом, участвующим в поддержании уровня NADPH. Эта серия событий сопровождается усилением потока глюкозы по гексозаминовому пути и выраженности ОС [48].

Заключение

ДКА является острым и тяжелым осложнением при СД 1 и 2 типа с максимальной манифестацией в детском и подростковом возрасте. ОС, с одной стороны, может быть мощным триггером для возникновения ДКА, но с другой стороны,

является его грозным осложнением, что, в свою очередь, провоцирует развитие и нарастание тяжести других хронических диабетических осложнений. Патологические механизмы развития ОС при ДКА достаточно многообразны, до конца не изучены и являются актуальным направлением для исследований в области современной эндокринологии. Более детальное и глубокое изучение патогенеза возникновения ОС позволит улучшить диагностические подходы при обнаружении ОС на фоне ДКА. Максимально ранняя диагностика ОС при ДКА может дать патофизиологические обоснования для рассмотрения вопросов назначения антиоксидантов в качестве дополнительной терапии у данного контингента пациентов, что еще должно быть подтверждено дальнейшими клиническими исследованиями в рамках доказательной терапии для последующего внедрения в практику.

Список литературы / References

1. Pasupuleti V.R., Arigela C.S., Gan S.H., Salam S.K.N., Krishnan K.T., Rahman N.A., Jeffree M.S. A review on oxidative stress, diabetic complications, and the roles of honey polyphenols. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020;2020:8878172. doi: 10.1155/2020/8878172
2. Black H.S. A synopsis of the associations of oxidative stress, ROS, and antioxidants with diabetes mellitus. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(10):2003. doi: 10.3390/antiox11102003
3. Papachristoforou E., Lambadiari V., Maratou E., Makrilakis K. Association of glycemic indices (hyperglycemia, glucose variability, and hypoglycemia) with oxidative stress and diabetic complications. *J. Diabetes Res.* 2020;2020:7489795. doi: 10.1155/2020/7489795
4. Li J., Shen X. Leptin concentration and oxidative stress in diabetic ketoacidosis. *Eur. J. Clin. Invest.* 2018;48(10):e13006. doi: 10.1111/eci.13006
5. Li J., Shen X. Oxidative stress and adipokine levels were significantly correlated in diabetic patients with hyperglycemic crises. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2019;11:13. doi: 10.1186/s13098-019-0410-5
6. Mayer-Davis E.J., Lawrence J.M., Dabelea D., Divers J., Isom S., Dolan L., Imperatore G., Linder B., Marcovina S., Pettitt D.J., ... SEARCH for Diabetes in Youth Study. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002–2012. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(15):1419–1429. doi: 10.1056/NEJMoa1610187
7. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., Colagiuri S., Guariguata L., Motala A.A., Ogurtsova K., ... IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843

8. American Diabetes Association. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes care*. 2019;43(Suppl 1):S37–S47. doi: 10.2337/dc20-S004
9. Baynest H.W. Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolism*. 2015;6(5):1–9. doi: 10.4172/2155-6156.1000541
10. Bommer C., Heeseemann E., Sagalova V., Manne-Goehler J., Atun R., Bärnighausen T., Vollmer S. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):423–430. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30097-9
11. Быков Ю.В., Батурич В.А. Когнитивные нарушения при сахарном диабете 1 типа. *Сиб. науч. мед. ж.* 2023;43(1):4–12. doi: 10.18699/SSMJ20230101
- Bykov Yu.V., Baturin V.A. Cognitive impairment in type 1 diabetes mellitus. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(1):4–12. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230101
12. Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз у детей и подростков: от патофизиологии до профилактики. *Забайк. мед. вестн.* 2021;(2):85–95. doi: 10.52485/19986173_2021_2_85
- Bykov Yu.V. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents: from pathophysiology to prevention. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = The Transbaikalian Medical Bulletin*. 2021;(2):85–95. [In Russian]. doi: 10.52485/19986173_2021_2_85
13. Yaribeygi H., Sathyapalan T., Atkin S.L., Sahebkar A. Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2020;2020:8609213. doi: 10.1155/2020/8609213
14. 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. doi: 10.1002/jcp.27603
15. Ziegler R., Neu A. Diabetes in childhood and adolescence. *Dtsch. Arztebl. Int*. 2018;115(9):146–156. doi: 10.3238/arztebl.2018.0146
16. Otal Y., Kahraman F.A., Haydar F.G., Erel Ö. Dynamic thiol/disulfide homeostasis as oxidative stress marker in diabetic ketoacidosis. *Turk. J. Med. Sci*. 2021;51(2):743–748. doi: 10.3906/sag-1904-55
17. Быков Ю.В., Батурич В.А. Патофизиологические механизмы отека головного мозга при диабетическом кетоацидозе в детской практике. *Медицина*. 2021;(1):116–127. doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-116-127
- Bykov Yu.V., Baturin V.A. Pathophysiological mechanisms of cerebral edema in diabetic ketoacidosis in children's practice. *Meditsina = Medicine*. 2021;(1):116–127. [In Russian]. doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-116-127
18. Misra S., Oliver N.S. Diabetic ketoacidosis in adults. *BMJ*. 2015;351:h5660. doi: 10.1136/bmj.h5660
19. Aldhaefi M., Aldardeer N.F., Alkhani N., Alqarni S.M., Alhammad A.M., Alshaya A.I. Updates in the management of hyperglycemic crisis. *Front. Clin. Diabetes Healthc*. 2022;2:820728. doi: 10.3389/fcdhc.2021.820728
20. Barski L., Golbets E., Jotkowitz A., Schwarzfuchs D. Management of diabetic ketoacidosis. *Eur. J. Intern. Med*. 2023;S0953–6205(23)00231-5. doi: 10.1016/j.ejim.2023.07.005
21. Mays J.A., Jackson K.L., Derby T.A., Behrens J.J., Goel S., Molitch M.E., Kho A.N., Wallia A. An evaluation of recurrent diabetic ketoacidosis, fragmentation of care, and mortality across Chicago, Illinois. *Diabetes Care*. 2016;39(10):1671–1676. doi: 10.2337/dc16-0668
22. Rugg-Gunn C.E., Deakin M., Hawcutt D.B. Update and harmonisation of guidance for the management of diabetic ketoacidosis in children and young people in the UK. *BMJ Paediatr. Open*. 2021;5(1):e001079. doi: 10.1136/bmjpo-2021-001079
23. Karslioglu French E., Donihi A.C., Korytkowski M.T. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ*. 2019;365:l1141. doi: 10.1136/bmj.l1114
24. Fayfman M., Pasquel F.J., Umpierrez G.E. Management of hyperglycemic crises. *Med. Clinics. North. Am*. 2017;101(3):587–606. doi: 10.1016/j.mcna.2016.12.011
25. Inci K., Gokcen T., Aylin B., Serdar U. Acute hyperglycemia causes oxidative stress which is prevented by vitamin E pretreatment in healthy rabbits. *Journal of Research in Pharmacy*. 2022; 26(3):534–542. doi:10.29228/jrp.150
26. Asmat U., Abad K., Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress – A concise review. *Saudi Pharm. J*. 2016;24(5):547–553. doi: 10.1016/j.jsps.2015.03.013
27. Yaribeygi H., Farrokhi F.R., Rezaee R., Sahebkar A. Oxidative stress induces renal failure: a review of possible molecular pathways. *J. Cell. Biochem*. 2018;119(4):2990–2998. doi: 10.1002/jcb.26450
28. Rajlic S., Treede H., Münzel T., Daiber A., Durrer G.D. Early detection is the best prevention-characterization of oxidative stress in diabetes mellitus and its consequences on the cardiovascular system. *Cells*. 2023;12(4):583. doi: 10.3390/cells12040583
29. Nowotny K., Jung T., Höhn A., Weber D., Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules*. 2015;5(1):194–222. doi: 10.3390/biom5010194
30. Halliwell B., Gutteridge J.M. Free radicals in biology and medicine. Oxford University Press, 2015. 896 p.
31. Sindhu S., Akhter N., Kochumon S., Thomas R., Wilson A., Shenouda S., Tuomilehto J., Ahmad R. Increased expression of the innate immune receptor

TLR10 in obesity and type-2 diabetes: association with ROS-mediated oxidative stress. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018;45(2):572–590. doi: 10.1159/000487034

32. Ghasemi M., Amini-Khoei H., Lorigooini Z., Rafieian-Kopaei M. Oxidative stress and antioxidants in diabetes mellitus. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine.* 2020;13(10):431–438. doi: 10.4103/1995-7645.291036

33. Tibaut M. Oxidative stress genes, antioxidants and coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc. Agent. Med. Chem.* 2016;14(1):23–38. doi: 10.2174/1871525714666160407143416

34. Kanikarla-Marie P., Jain S.K. Hyperketonemia and ketosis increase the risk of complications in type 1 diabetes. *Free Radic. Biol. Med.* 2016;95:268–277. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.03.020

35. Yazıcı M.U., Ayar G., Savas-Erdeve S., Azağası E., Neşelioğlu S., Erel Ö., Çetinkaya S. Role of ischemia modified albumin serum levels as an oxidative stress marker in children with diabetic ketoacidosis. *Comb. Chem. High. Throughput. Screen.* 2019;22(8):577–581. doi: 10.2174/1386207322666191008214919

36. 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. doi: 10.1155/2014/102158

37. Jha J.C., Banal C., Chow B.S.M., Cooper M.E., Jandeleit-Dahm K. Diabetes and kidney disease: role of oxidative stress. *Antioxid. Redox. Signal.* 2016;25(1):657–684. doi: 10.1089/ars.2016.6664

38. Li J., Huang M., Shen X. The association of oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in diabetic patients with hyperglycemic crisis. *J. Diabetes Complications.* 2014;28(5):662–666. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.06.008

39. Glaser N., Chu S., Weiner J., Zdepski L., Wulff H., Tancredi D., O'Donnell M.E. Acute and chronic neuroinflammation is triggered by diabetic ketoacidosis in a rat model. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2020;8(2):e001793. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001793

40. Li J., Pan L., Pan W., Li N., Tang B. Recent progress of oxidative stress associated biomarker detection. *Chem. Commun. (Camb).* 2023;59(48):7361–7374. doi: 10.1039/d3cc00878a

41. Sehgal M., Batra M., Jha P., Sanchez O. Risk factors and laboratory findings associated with diabetic ketoacidosis in hospitalized pediatric patients. *Cureus.* 2022;14(5):e25410. doi: 10.7759/cureus.25410

42. Paoli A., Cerullo G. Investigating the link between ketogenic diet, NAFLD, mitochondria, and oxidative stress: a narrative review. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(5):1065. doi: 10.3390/antiox12051065

43. Быков Ю.В., Батурич В.А., Волков Е.В. Уровень аутоантител к дофаминовым и NMDA рецепторам у детей в зависимости от степени тяжести диабетического кетоацидоза. *Забайк. мед. вестн.* 2022;(3):18–26. doi: 10.52485/19986173_2022_3_18

Bykov Yu.V., Baturin V.A., Volkov E.V. Levels of autoantibodies against dopamine and NMDA receptors in children depending on the severity of diabetic ketoacidosis. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = The Transbaikalian Medical Bulletin.* 2022;(3):18–26. [In Russian]. doi: 10.52485/19986173_2022_3_18

44. Chowdhury S., Ghosh S., Das A.K., Sil P.C. Ferulic acid protects hyperglycemia-induced kidney damage by regulating oxidative insult, inflammation and autophagy. *Front. Pharmacol.* 2019;10:27. doi: 10.3389/fphar.2019.00027

45. Chen M.Y., Meng X.F., Han Y.P., Yan J.L., Xiao C., Qian L.B. Profile of crosstalk between glucose and lipid metabolic disturbance and diabetic cardiomyopathy: Inflammation and oxidative stress. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:983713. doi: 10.3389/fendo.2022.983713

46. Rains J.L., Jain S.K. Effect of hyperketonemia (Acetoacetate) on nuclear factor-kappaB and p38 mitogen-activated protein kinase activation mediated intercellular adhesion molecule 1 upregulation in endothelial cells. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2015;13:71–77. doi: 10.1089/met.2014.0101

47. Hoffman W.H., Ishikawa T., Blum J., Tani N., Ikeda T., Artlett C.M. Soluble receptor for glycation end-products concentration increases following the treatment of severe diabetic ketoacidosis. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2020;12(2):160–167. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0076

48. Singh A., Kukreti R., Saso L., Kukreti S. Mechanistic insight into oxidative stress-triggered signaling pathways and type 2 diabetes. *Molecules.* 2022;27(3):950. doi: 10.3390/molecules27030950

49. de Paula M.L.A., Rodrigues Villela A.M., Negri M.M., Kanaan S., de Carvalho Cardoso Weide L. Role of advanced glycation end products related to the onset of diabetic kidney disease complications. *Clin. Biomed. Res.* 2017;37(4):341–348.

50. Ighodaro O.M. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed. Pharmacother.* 2018;108:656–662. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.058

51. Twarda-Clapa A., Olczak A., Białkowska A.M., Koziółkiewicz M. Advanced glycation end-products (AGEs): formation, chemistry, classification, receptors, and diseases related to AGEs. *Cells.* 2022;11(8):1312. doi: 10.3390/cells11081312

52. Gopalakrishna K., McNeill T.H., Elhani A.A., Gundimeda U. Methods for studying oxidative regulation of protein kinase C. *Methods. Enzymol.* 2013;528:79–98. doi: 10.1016/B978-0-12-405881-1.00005-7

53. Lien C.F., Chen S.J., Tsai M.C., Lin C.S. Potential role of protein kinase C in the pathophysiology of diabetes-associated atherosclerosis. *Front. Pharmacol.* 2021;12:716332. doi: 10.3389/fphar.2021.716332

54. Behl T., Kaur I., Kotwani A. Implication of oxidative stress in progression of diabetic retinopathy.

Surv. Ophthalmol. 2016;61(2):187–196. doi: 10.1016/j.survophthal.2015.06.001

55. Yan L.J. Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway. *Animal Model Exp. Med.* 2018;1(1):7–13. doi: 10.1002/ame2.12001

56. Kilanczyk E., Saraswat Ohri S., Whittemore S.R., Hetman M. Antioxidant protection of

NADPH-depleted oligodendrocyte precursor cells is dependent on supply of reduced glutathione. *ASN Neuro.* 2016;8(4):1759091416660404. doi: 10.1177/1759091416660404

Сведения об авторе:

Быков Юрий Витальевич, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4705-3823, e-mail: yubikov@gmail.com

Information about the author:

Yuri V. Bykov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4705-3823, e-mail: yubikov@gmail.com

Поступила в редакцию 21.05.2023

После доработки 08.09.2023

Принята к публикации 06.10.2023

Received 21.05.2023

Revision received 08.09.2023

Accepted 06.10.2023