Оценка оксидативного статуса у детей с сахарным диабетом 1-го типа

Быков Ю. В.[1]
к.м.н., ассистент, кафедра анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи

Батурин В. А.[1]
д.м.н., профессор, заведующий, кафедра клинической фармакологии

Воробьева А. П.[2]
врач анестезиолог-реаниматолог

Вартанян А. А.[1]
м.н.с., лаборатория фармакологии центра морфологии, фармакологии и биотехнологии НИО; врач-ординатор, кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом бактериологии

1 – ФГБУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь, Российская Федерация
2 – ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского», г. Ставрополь, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: *Воробьёва Анна Павловна;* ***e-mail:*** *a.v.955@yandex.ru*
Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*
Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Актуальность. Сахарный диабет (СД) 1-го типа является одним из распространенных эндокринологических заболеваний в детском возрасте. Оксидативный стресс (ОС) играет важную роль в развитии СД и его осложнений. **Цель исследования.** Изучение маркеров ОС у детей с впервые выявленным и хроническим течением СД 1-го типа. **Материалы и методы.** Обследовано 73 ребёнка в возрасте от 3 до 17 лет. Группу исследования составили 49 пациентов с СД 1-го типа, контрольную группу – 24 ребенка (условно здоровые дети). Исследуемая группа была разделена на 2 подгруппы в зависимости от длительности заболевания: 1 подгруппа – дети с впервые выявленным СД 1-го типа, 2 подгруппа – дети с хроническим течением заболевания. В сыворотке крови определяли следующие маркеры ОС: 8-изопростан (8 IS; Pg/ml), продукты окисления протеинов (AOPP; Ng/ml), малоновый диальдегид (MDA; Ng/ml) и 8-OH дезоксигуанозин (8-OHdG; Pg/ml). Достоверность определяли при помощи критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. **Результаты.** Выявлены существенные различия в средних показателях маркеров ОС между пациентами с СД 1-го типа и условно здоровыми детьми. Средние уровни 8 IS – 89,53 [81,96-106,4] Pg/ml были достоверно выше в исследуемой группе, по сравнению с контролем – 78,21500 [65,235-88,135] Pg/ml (p=0,0006), как и средние уровни 8-OHdG – 480,3 [413,8000-560,3000] Pg/ml в исследуемой группе; 417,9000 [361,7500-460,7] Pg/ml – в контрольной группе (p=0,01). Выявлены максимальные значения в уровнях 8 IS и 8-OHdG, в группе детей с хроническим течением СД 1-го типа: 510,1 [440,9-594,4] Pg/ml (p =0,0053) для 8-OHdG и 95,59 [86,32-197,5] Pg/ml (p=0,0001) для 8 IS. Средние уровни MDA и AOPP не показали достоверных различий между исследуемой группой и контролем. **Выводы.** У пациентов с СД 1-го типа имеются отчетливые проявления ОС. Эти проявления максимально выражены именно в группе пациентов с хроническим течением СД 1-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, дети и подростки, оксидативный стресс, изопростаны, малоновый диальдегид

doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-4-31-41

Для цитирования: Быков Ю. В., Батурин В. А., Воробьева А. П., Вартанян А. А. Оценка оксидативного статуса у детей с сахарным диабетом 1-го типа. *Медицина* 2022; 10(4): 31-41.

Введение

Сахарный диабет (СД) 1-го типа является хроническим аутоиммунным заболеванием, которое приводит к разрушению бета-клеток поджелудочной железы, продуцирующих инсулин [1]. В настоящее время многие страны находятся на пороге глобальной «эпидемии» СД, в том числе среди детей и подростков [2]. Примерно 542 000 детей в возрасте до 14 лет имеют СД 1-го типа, при этом ежегодно во всем мире диагностируется около 86 000 новых случаев данного заболевания [3]. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов и тканей, развитием микро- (ретинопатия, нефропатия и невропатия) и макрососудистых (сердечно-сосудистые нарушения) осложнений [4].

Оксидативный стресс (ОС) характеризуется дисбалансом между образованием свободных радикалов и антиоксидантной защиты организма [5]. В настоящее время имеются убедительные доказательства прямого участия гипергликемии в инициировании сосудистых осложнений СД, в то время как ОС, связанный с усиленной генерацией активных форм кислорода, играет решающую роль в их патогенезе [6]. Определены основные молекулярные механизмы, связанные с ОС при СД, и они в первую очередь связаны с метаболизмом глюкозы и липидов [7].

Определение маркеров ОС, в дополнение к стандартным лабораторным показателям, было рекомендовано для оценки прогрессирования заболевания у пациентов с СД 1-го типа [8]. Среди наиболее значимых маркеров ОС наиболее часто изучается малоновый диальдегид (MDA), который образуется в результате перекисного окисления липидов (ПОЛ) [5]. Это один из нескольких низкомолекулярных конечных продуктов, образующихся при разложении некоторых первичных и вторичных продуктов ПОЛ, специфический маркер перекисного окисления жирных кислот омега-3 и омега-6 [9].

Изопростаны, которые являются стабильными продуктами окисления арахидоновой кислоты, увеличиваются при окислительном повреждении и считаются достоверными индикаторами ОС [10]. 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG) – продукт модификации оснований ДНК, образующийся при окислении дезоксигуанозина, считается наиболее чувствительным и полезным биомаркером окислительного повреждения ДНК [11]. Белки плазмы, преимущественно альбумин и фибриноген, подвергаются молекулярным модификациям в результате окисления, которые могут быть измерены как продукты повышенного окисления белков (AOPP), которые впервые были идентифицированы Витко-Сарсатом с соавторами в качестве эффективных биомаркеров ОС [12].

Работы по суммарной оценке маркеров ОС являются редкими, особенно в практике СД 1-го типа у детей и подростков, что послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования

Цель исследования – изучить маркеры ОС у детей с СД 1-го типа на разных этапах заболевания.

Материалы и методы исследования

Контролируемое, слепое исследование было проведено на базе детской городской больницы им. Г.К. Филиппского (г. Ставрополь). В исследование включены 73 ребёнка, в возрасте от 3-х до 17 лет (средний возраст 11 [6-14] лет), среди них 38 девочек (52,05%) и 35 мальчиков (47,95%). Группу исследования составили 49 детей с СД 1-го типа: 25 девочек (51,02%) и 24 мальчика (48,98%), средний возраст 10 [7-14] лет. Группа исследования была разделена на 2 подгруппы: 1 подгруппа – пациенты с дебютом СД 1-го типа (впервые выявленная форма, стадия компенсации); 2 подгруппа – пациенты с хроническим течением СД 1-го типа (стадия компенсации). 1 подгруппу пациентов составили 20 детей, среди них 10 девочек (50%) и 10 мальчиков (50%). 2 подгруппу составили 29 человек, среди них 15 девочек (51,7%) и 14 мальчиков (48,3%). Все дети из группы исследования были госпитализированы в эндокринологическое отделение, для подбора инсулинсодержащих препаратов (1 подгруппа, дебют заболевания) или коррекции доз, ранее назначенных инсулинсодержащих препаратов (2 подгруппа, хроническое течение).

В контрольную группу вошли 24 ребенка: 14 девочек (58,3%) и 10 мальчиков (41,7%), средний возраст 12 [5-14] лет), которые были госпитализированы в клинику по поводу планового грыжесечения (условно здоровые дети). Забор венозной крови на маркеры ОС всем проводили детям в утренние часы (9:00-10:00).

Критерии включения в группу исследования:

- Диагноз СД 1-го типа, подтвержденный клинико-лабораторными критериями.
- Возраст детей от 3-х до 17 лет.
- Компенсированная стадия СД 1-го типа.

Критерии исключения из группы исследования:

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

Критерии включения в контрольную группу:

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

- Возраст детей от 3-х до 17 лет.

Критерии исключения из контрольной группы:

- Дети, имеющие любую сопутствующую соматическую, неврологическую или эндокринную патологию.

- Возраст пациентов младше 3-х лет.

Лабораторно оценивали такие показатели ОС, как: малоновый диальдегид (MDA; Ng/ml), продукты окисления протеинов (AOPPx10; Ng/ml), 8-OH дезоксигуанозин (8-OHdG; Pg/ml) и 8-изопрастан (8 IS; Pg/ml). Для оценки показателей использовали иммуноферментный анализ (ИФА) с использованием наборов реагентов компании Cloud-Clone Corp., USA. 8-изопрастан (8 IS) определяли ИФА тест-системой компании BLUEGENE Biotech, China. При определении концентрации маркеров применялись общепринятые методы, которые были основаны на конкурентном ИФА с моноклональными антителами, специфичными к определяемым антигенам [13]. При проведении анализа лаборанты лаборатории были «ослеплены». За показатели «условной нормы» принимались средние показатели маркеров ОС у детей из контрольной группы (условно здоровые дети).

Обработка данных проводилась с использованием статистического программного пакета STATISTICA (StatSoft Inc., США) 10.0. С помощью критерия Шапиро-Уилка оценивали нормальность распределения. При нормальном распределении, первичные данные представлены в виде средних значений с указанием среднего арифметического и ошибки средней (M±m). Данные, которые имели распределение, отличное от нормального, были представлены в виде медианы (Me 25–75‰). Для оценки различия средних величин двух несвязанных выборок применяли критерий Манна-Уитни. Для оценки средних величин трех выборок использовался критерий Краскела-Уоллиса. Уровень статистической значимости (p-value) был принят за $p \leq 0{,}05$.

Родители или официальные представители детей оформляли добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании. На проведение исследование было получено разрешение локального этического комитета Ставропольского Государственного медицинского Университета (протокол № 100 от 17.06.2021).

Результаты исследования

Исследование выявило существенные различия в средних показателях маркеров ОС между пациентами с СД 1-го типа и контрольной группой. Показатели двух биомаркеров ОС из четырех исследуемых имели достоверные различия (табл. 1). Выявлено значительное повышение уровня 8-изопрастана (8 IS) у пациентов исследуемой группы в сравнении со здоровыми детьми: 89,53 [81,96-106,4] Pg/ml и 78,21500 [65,235-88,135] Pg/ml соответственно (p=0,0005). Также выявлены существенные различия в средних показателях 8-ОН дезоксигуанозина (8-OHdG): 480,3 [413,8000-560,3000] Pg/ml у пациентов с СД 1-го типа и 417,9000 [361,7500-460,7] Pg/ml у пациентов контрольной группы (p=0,0110126204). Сравнение уровня малонового диальдегида (MDA) и продуктов окисления протеинов (AOPPx10) у детей с СД 1-го типа, в сравнении с контролем не выявило существенных различий. Средние значения MDA у пациентов первой группы составили – 692,3 [646,4-717,4000] Ng/ml, у второй группы – 699,45 [672,7-721,1] Ng/ml, показатели AOPPx10 – 194170 [185860-199940] Ng/ml у исследуемой группы, по сравнению с 191245 [185445-194445] Ng/ml у условно здоровых детей (табл. 1).

Таблица 1. Средние показатели (Me 25–75‰) маркеров ОС у пациентов с СД 1-го типа и условно здоровых детей

Группы детей	MDA Ng/ml	AOPPx10 Ng/ml	8 IS Pg/ml	8-OHdG Pg/ml
СД 1-го типа, n=49	692,3 [646,4-717,4000]	194170 [185860-199940]	89,53 [81,96-106,4] [А]	480,3 [413,8000-560,3000][Б]
Контроль, n=24	699,45 [672,7-721,1]	191245 [185445-194445]	78,21500 [65,235-88,135]	417,9000 [361,7500-460,7]

Примечание: достоверные различия по критерию Манна-Уитни между двумя группами исследования: А - p=0,0006 (8 IS); Б - p=0,01 (8-OHdG).

На втором этапе исследования был проведен дополнительный сравнительный анализ по содержанию маркеров ОС у пациентов с СД 1-го типа в зависимости от длительности заболевания. Выявлены достоверно более высокие уровни двух из четырех маркеров ОС у пациентов с хроническим течением СД 1-го (2 подгруппа) в сравнении с пациентами с впервые выявленным СД 1-го типа (1 подгруппа). Так, средние значения 8-изопрастана (8 IS) у детей с хроническим течением СД 1-го имели максимальные показатели – 95,59 [86,32-197,5] Pg/ml (p=0,0001). Уровни 8-ОН дезоксигуанозина (8-OHdG) также были максимально высокими во 2 подгруппе – 510,1 [440,9-594,4] Pg/ml, (p=0,0053). Нами не выявлено достоверных отличий в средних значениях малонового диальдегида (MDA) и продуктов окисления протеинов (AOPPx10) в трех группах исследования (табл. 2).

Таблица 2 . Средние показатели (Me 25–75‰) маркеров ОС пациентов с СД 1-го типа, в зависимости от срока течения заболевания и условно здоровых детей

Группы детей	MDA Ng/ml	AOPPx10 Ng/ml	8 IS (BG) Pg/ml	8-OHdG Pg/ml
1 подгруппа (впервые выявленный СД) (n=20)	678,2000 [628,8-724,7]	196405 [187205,0-199365]	86,605 [79,9-93][А]	446,55 [364,3-527,9][Б]
2 подгруппа (хроническое течение СД) (n=29)	704,95 [648,0-719,65]	190005 [184435-200650]	95,59 [86,32-197,5]	510,1 [440,9-594,4]
Контроль (n=24)	699,45 [672,75-721,15]	191245 [185445-194445]	78,215 [65,235-88,135]	417,9 [361,75-460,7]

Примечание: достоверные различия по критерию Краскела-Уоллиса между тремя подгруппами исследования: А – p=0,0001 (8 IS); Б – p =0,0053 (8-OHdG).

Обсуждение

Проведенное исследование позволило сделать вывод о наличии выраженных проявлений ОС у пациентов с СД 1-го. В плазме крови исследуемых были повышены такие маркеры ОС, как 8-изопростан (8 IS) и 8-OH дезоксигуанозин (8-OHdG). Некоторыми авторами уже были описаны повышенные уровни 8-изопростана в выдыхаемом воздухе у пациентов с СД 1-го типа [14]. Также в литературе есть указания на повышенные уровни 8-изопростана в моче у пациентов с СД 1-го типа [15]. Выявленные же нами повышенные уровни 8-изопростана в именно в плазме крови у детей с СД 1-го типа, по-видимому, не были описаны в литературе ранее.

Санчес и коллеги [16,17] сообщают о том, что повышенные уровни 8-OHdG могут быть ассоциированы с развитием осложнений (почечная недостаточность) у пациентов с СД 1-го типа. Результаты нашего исследования также показывают высокие уровни 8-OHdG у пациентов с СД 1-го типа в сравнении с контрольной группой, что говорит о том, что повышение 8-OHdG может быть маркером ОС при СД 1-го типа в детском возрасте. Следует отметить, что показатели 8-OHdG были максимально повышены именно в подгруппе пациентов с хроническим течением СД 1-го типа в сравнении с пациентами, которым диагноз был поставлен впервые.

Если говорить о динамике MDA, то в литературе были отмечены повышенные уровни данного маркера ОС у пациентов с СД 1-го типа [18,19]. Однако другие исследователи, как и в нашем случае, не выявили повышения значений MDA у пациентов с СД 1-го типа [20]. Вероятнее всего здесь следует учитывать дополнительные данные в течении СД 1-го типа (уровень гликемии, количество декомпенсаций), которые могут оказывать дополнительное влияние на уровни MDA. На данный момент в литературных источниках нет достаточных данных, о том какие именно факторы влияют на уровень MDA, что является предпосылкой для дополнительных исследований данной темы.

Продукты окисления протеинов (AOPPx10), как маркёр ОС, в нашем случае, также не были повышены у пациентов с СД 1-го типа в сравнении с контролем. В литературных источниках описывают повышение данного маркера лишь у пациентов с СД 2-го типа [21], а также у взрослых пациентов с осложнённым течением СД 2-го типа [22,23].

Оценка параметров ОС у пациентов с СД 1-го типа выявила максимально высокие уровни маркеров именно у пациентов с хроническим течением заболевания. Это позволяет сделать вывод о том, что проявления ОС более выражены у пациентов с хроническим течением заболевания, по ходу течения заболевания, в сравнении с детьми, с впервые выявленным СД 1-го типа. Можно резюмировать что у пациентов с СД 1-го типа имеются выраженные проявления ОС за счет увеличения концентрации в плазме 8 IS и 8-OHdG, которые более выражены у пациентов с хроническим течением заболевания.

Заключение

ОС участвует в прогрессировании СД 1-го типа и его осложнений. Существует потребность в своевременном определении маркеров ОС у пациентов с данной патологией, что позволит улучшить диагностику выраженности данного заболевания. Также актуален вопрос о своевременном назначении антиоксидантной терапии пациентом с СД 1-го, чтобы уменьшить проявления ОС у данной группы больных.

Литература

1. Saxby N., Beggs S., Kariyawasam N., Battersby M., Lawn S. Do guidelines provide evidence-based guidance to health professionals on promoting developmentally appropriate chronic condition self-management in children? A systematic review. *Chronic Illn* 2020; 16(4): 239-252.

2. Selvin E., Juraschek S., Diabetes epidemiology in the COVID-19 pandemic. *Diabetes Care* 2020; 43(8) :1690-1694, *doi:* 10.2337/dc20-1295

3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th Edition, 2015. *Available at:* www.diabetesatlas.org

4. Harding J.L., Pavkov M.E,. Magliano D.J., Shaw J.E., Gregg E.W. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia* 2019; 62(1): 3-16, *doi:* 10.1007/s00125- 018-4711-2

5. Kostopoulou E., Livada I., Partsalaki I., Lamari F., Skiadopoulos S., Rojas Gil A.P., Spiliotis B.E. The role of carbohydrate counting in glycemic control and oxidative stress in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Hormones (Athens)* 2020; 19(3): 433-438, *doi:* 10.1007/s42000-020-00189-8

6. Bigagli E., Lodovici M. Circulating oxidative stress biomarkers in clinical studies on type 2 diabetes and its complications. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 12:5953685, *doi:* 10.1155/2019/5953685

7. 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

8. Dalle-Donne I., Rossi R., Colombo R., Giustarini D., Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem* 2006; 52: 601-623.

9. Moussa S. Oxidative stress in diabetes mellitus. *Romanian J. Biophys* 2008; 18: 225-236.

10. Colomo N., López-Siguero J.P., Leiva I., Fuentes N., Rubio-Martín E., Omiste A., Guerrero M., Tapia M.J., Martín-Tejedor B., Ruiz de Adana M.S., Olveira G. Relationship between glucose control, glycemic variability, and oxidative stress in children with type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2019; 66(9): 540-549.

11. Tuzgen S., Hanimoglu H., Tanriverdi T. Relationship between DNA damage and total antioxidant capacity in patients with glioblastoma multiforme. *Clin Oncol* 2007; 19: 177-181.

12. Selmeci L., Szekely M., Soos P., Seres L., Klinga N., Geiger A., Acsady G. Human blood plasma advanced oxidation protein products (AOPP) correlates with fibrinogen levels. *Free Radic Res* 2006, 40: 952-958.

13. Voller A., Bartlett A., Bidwell D.E. Enzyme immunoassays with special reference to ELISA techniques. *J. Clin. Pathol.* 1978; 31(6): 507–520, *doi:* 10.1136/jcp.31.6.507

14. Pękala-Wojciechowska A., Poznański M., Szyszow K., Antczak A. Concentration of 8-isoprostanes in the exhaled breath condensate as a marker of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Adv Respir Med* 2018; 86(1): 3-6, *doi:* 10.5603/ARM.2018.0002

15. Flores L., Rodela S., Abian J., Clària J., Esmatjes E. F2 isoprostane is already increased at the onset of type 1 diabetes mellitus: effect of glycemic control. *Metabolism* 2004; 53(9): 1118-20, *doi:* 10.1016/j.metabol.2004.04.005

16. Sanchez M., Roussel R., Hadjadj S., Moutairou A., Marre M., Velho G., Mohammedi K. Plasma concentrations of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and risk of kidney disease and death in individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2018; 61(4): 977-984, *doi:* 10.1007/s00125-017-4510-1

17. Soliman A., Awad E., Abdelghffar A., Emara I. Assessment of 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine (8-OHdG) as a Diagnostic Marker for Diabetic Nephropathy in Type 1 Egyptian Diabetic Patients. *Journal of Diabetes & Metabolism* 2019; 10(4), *doi:* 10.35248/2155-6156.19.10.826

18. Firoozrai M., Nourbakhsh M., Razzaghy-Azar M. Erythrocyte susceptibility to oxidative stress and antioxidant status in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77(3): 427-32, *doi:* 10.1016/j.diabres.2007.02.001

19. Kostopoulou E., Kalaitzopoulou E., Papadea P., Skipitari M., Gil A.P., Spiliotis B.E., Georgiou C.D. Oxidized lipid-associated protein damage in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: New diagnostic/prognostic clinical markers. *Pediatr Diabetes* 2021; 22(8): 1135-1142, *doi:* 10.1111/pedi.13271

20. Reis J.S., Veloso C.A., Volpe C.M., Fernandes J.S., Borges E.A., Isoni C.A., Dos Anjos P.M., Nogueira-Machado J.A. Soluble RAGE and malondialdehyde in type 1 diabetes patients without chronic complications during the course of the disease. *Diab Vasc Dis Res* 2012; 9(4): 309-14, doi: 10.1177/1479164111436316

21. Conti G., Caccamo D., Siligato R., Gembillo G, Satta E., Pazzano D., Carucci N., Carella A., Del Campo G., Salvo A., Santoro D. Association of Higher Advanced Oxidation Protein Products (AOPPs) Levels in Patients with Diabetic and Hypertensive Nephropathy. *Medicina* 2019; 55(10): 675, *doi:* 10.3390/medicina55100675

22. Shi X., Hou F., Niu H., Wang G., Xie D., Guo Z., Zhou Z., Yang F., Tian J., Zhang X. Advanced oxidation protein products promote inflammation in diabetic kidney through activation of renal nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase. *Endocrinology* 2008; 149(4): 1829-39, *doi:* 10.1210/en.2007-1544

23. Domínguez C., Ruiz E., Gussinye M., Carrascosa A. Oxidative Stress at Onset and in Early Stages of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. *Diabetes Care* 1998; 21(10): 1736-1742.

Assessment of the Oxidative Status in Children with Type 1 Diabetes Mellitus

Bykov Yu. V.[1]
MD, PhD, Assistant, Chair for Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medicine

Baturin V. A.[1]
Doctor of Medicine, Professor, Head, Chair for Clinical Pharmacology

Vorobyeva A. P.[2]
MD, Anesthesiologist-Resuscitator

Vartanyan A. A.[1]
MD, Junior Researcher, м.н.с., Laboratory of Pharmacology of the Center for Morphology, Pharmacology and Biotechnology; Resident Physician, Chair for Clinical Laboratory Diagnostics

1 – Stavropol State Medical University, 355017, Stavropol, Russian Federation
2 – G.K. Filippsky City Children's Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

Corresponding Author: *Vorobyova Anna;* ***e-mail:*** *a.v.955@yandex.ru*
Conflict of interest. *None declared.*
Funding. *The study had no sponsorship.*

Abstract

Background. Type 1 diabetes mellitus (DM) is one of the most prevalent chronic diseases in children. Oxidative stress (OS) plays an important role in the development of diabetes and its complications. **Aim of the study.** To analyze markers of OS in children with newly diagnosed and chronic course of type 1 DM. **Materials and methods.** The study included 73 children aged 3 to 17 years. The study group consisted of 49 patients with type 1 DM, the control group included 24 children (apparently healthy children). The study group was split into 2 subgroups depending on the duration of the disease: 1 subgroup – children with newly diagnosed type 1 DM, 2 subgroup – children with a chronic course of DM. All children had their blood sampled to assess the following OS markers: 8-Oxo-2'-deoxyguanosine (8-OHdG; Pg/ml); 8-isoprostane (8 IS; Pg/ml); malondialdehyde (MDA; Ng/ml); advanced oxidation protein products (AOPPx10; Ng/ml). Statistical processing of data involved the use of the Mann–Whitney U test and the Kruskal–Wallis test. **Results.** Significant differences in the average values of OS markers between patients with type 1 DM and control group were revealed. The average levels of 8 IS – 89.53 [81.96-106.4] Pg/ml were significantly higher in the study group, compared with the control – 78.21500 [65.235-88.135] Pg/ml ($p=0.0006$), as were the average levels of 8-OHdG – 480.3 [413.8000-560.3000] Pg/ml in the study group; 417,9000 [361,7500-460.7] Pg/ml – in the control group ($p=0.01$). The maximum values were found in the levels of 8 IS and 8-OHdG, in the group of children with chronic type 1 diabetes: 510.1 [440.9-594.4] Pg/ml ($p=0.0053$) for 8-OHdG and 95.59 [86.32-197.5] Pg/ml ($p=0.0001$) for 8 IS. The average levels of MDA and AOPP did not show significant differences between the study and the control groups. **Conclusion**. Patients with type 1 DM have distinct manifestations of OS. These manifestations are most pronounced in the group of patients with chronic type 1 DM.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, oxidative stress, children and adolescents, isoprostane, malondialdehyde

References

1. Saxby N., Beggs S., Kariyawasam N., Battersby M., Lawn S. Do guidelines provide evidence-based guidance to health professionals on promoting developmentally appropriate chronic condition self-management in children? A systematic review. *Chronic Illn* 2020; 16(4): 239-252.

2. Selvin E., Juraschek S., Diabetes epidemiology in the COVID-19 pandemic. *Diabetes Care* 2020; 43(8) :1690-1694, *doi:* 10.2337/dc20-1295

3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th Edition, 2015. *Available at:* www.diabetesatlas.org

4. Harding J.L., Pavkov M.E,. Magliano D.J., Shaw J.E., Gregg E.W. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia* 2019; 62(1): 3-16, *doi:* 10.1007/s00125- 018-4711-2

5. Kostopoulou E., Livada I., Partsalaki I., Lamari F., Skiadopoulos S., Rojas Gil A.P., Spiliotis B.E. The role of carbohydrate counting in glycemic control and oxidative stress in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Hormones (Athens)* 2020; 19(3): 433-438, *doi:* 10.1007/s42000-020-00189-8

6. Bigagli E., Lodovici M. Circulating oxidative stress biomarkers in clinical studies on type 2 diabetes and its complications. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 12:5953685, *doi:* 10.1155/2019/5953685

7. 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

8. Dalle-Donne I., Rossi R., Colombo R., Giustarini D., Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem* 2006; 52: 601-623.

9. Moussa S. Oxidative stress in diabetes mellitus. *Romanian J. Biophys* 2008; 18: 225-236.

10. Colomo N., López-Siguero J.P., Leiva I., Fuentes N., Rubio-Martín E., Omiste A., Guerrero M., Tapia M.J., Martín-Tejedor B., Ruiz de Adana M.S., Olveira G. Relationship between glucose control, glycemic variability, and oxidative stress in children with type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2019; 66(9): 540-549.

11. Tuzgen S., Hanimoglu H., Tanriverdi T. Relationship between DNA damage and total antioxidant capacity in patients with glioblastoma multiforme. *Clin Oncol* 2007; 19: 177-181.

12. Selmeci L., Szekely M., Soos P., Seres L., Klinga N., Geiger A., Acsady G. Human blood plasma advanced oxidation protein products (AOPP) correlates with fibrinogen levels. *Free Radic Res* 2006, 40: 952-958.

13. Voller A., Bartlett A., Bidwell D.E. Enzyme immunoassays with special reference to ELISA techniques. *J. Clin. Pathol.* 1978; 31(6): 507–520, *doi:* 10.1136/jcp.31.6.507

14. Pękala-Wojciechowska A., Poznański M., Szyszow K., Antczak A. Concentration of 8-isoprostanes in the exhaled breath condensate as a marker of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Adv Respir Med* 2018; 86(1): 3-6, *doi:* 10.5603/ARM.2018.0002

15. Flores L., Rodela S., Abian J., Clària J., Esmatjes E. F2 isoprostane is already increased at the onset of type 1 diabetes mellitus: effect of glycemic control. *Metabolism* 2004; 53(9): 1118-20, *doi:* 10.1016/j.metabol.2004.04.005

16. Sanchez M., Roussel R., Hadjadj S., Moutairou A., Marre M., Velho G., Mohammedi K. Plasma concentrations of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and risk of kidney disease and death in individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2018; 61(4): 977-984, *doi:* 10.1007/s00125-017-4510-1

17. Soliman A., Awad E., Abdelghffar A., Emara I. Assessment of 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine (8-OHdG) as a Diagnostic Marker for Diabetic Nephropathy in Type 1 Egyptian Diabetic Patients. *Journal of Diabetes & Metabolism* 2019; 10(4), *doi:* 10.35248/2155-6156.19.10.826

18. Firoozrai M., Nourbakhsh M., Razzaghy-Azar M. Erythrocyte susceptibility to oxidative stress and antioxidant status in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77(3): 427-32, *doi:* 10.1016/j.diabres.2007.02.001

19. Kostopoulou E., Kalaitzopoulou E., Papadea P., Skipitari M., Gil A.P., Spiliotis B.E., Georgiou C.D. Oxidized lipid-associated protein damage in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: New diagnostic/prognostic clinical markers. *Pediatr Diabetes* 2021; 22(8): 1135-1142, *doi:* 10.1111/pedi.13271

20. Reis J.S., Veloso C.A., Volpe C.M., Fernandes J.S., Borges E.A., Isoni C.A., Dos Anjos P.M., Nogueira-Machado J.A. Soluble RAGE and malondialdehyde in type 1 diabetes patients without chronic complications during the course of the disease. *Diab Vasc Dis Res* 2012; 9(4): 309-14, doi: 10.1177/1479164111436316

21. Conti G., Caccamo D., Siligato R., Gembillo G, Satta E., Pazzano D., Carucci N., Carella A., Del Campo G., Salvo A., Santoro D. Association of Higher Advanced Oxidation Protein Products (AOPPs) Levels in Patients with Diabetic and Hypertensive Nephropathy. *Medicina* 2019; 55(10): 675, *doi:* 10.3390/medicina55100675

22. Shi X., Hou F., Niu H., Wang G., Xie D., Guo Z., Zhou Z., Yang F., Tian J., Zhang X. Advanced oxidation protein products promote inflammation in diabetic kidney through activation of renal nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase. *Endocrinology* 2008; 149(4): 1829-39, *doi:* 10.1210/en.2007-1544

23. Domínguez C., Ruiz E., Gussinye M., Carrascosa A. Oxidative Stress at Onset and in Early Stages of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. *Diabetes Care* 1998; 21(10): 1736-1742.