



УДК 616.379-008.64-053.2-008.935.15-06

СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ, ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ХРОНІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Майданник В.Г., Шевченко Т.А.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Резюме. Збільшення кількості ендокринної патології в наш час найбільше пов'язане з поширеністю цукрового діабету, який є однією з медико-соціальних проблем сучасного суспільства. За даними міжнародної діабетичної федерації (IDF) у 2015 р. близько 415 мільйонів населення у світі страждає від цукрового діабету (ЦД).

Метою роботи є вивчення стану перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у дітей, хворих на ЦД 1 типу, залежно від наявності хронічних ускладнень.

Матеріали та методи. Обстежено 90 дітей, хворих на ЦД 1 типу, віком $13,59 \pm 1,04$ р., із них 42 дівчинки та 48 хлопчиків, із тривалістю захворювання $4,68 \pm 3,49$ р. Усі діти лікувалися в ендокринологічному відділенні в ДКЛ №6, м. Київ. У обстежених нами дітей вивчали показники окисного гомеостазу, а саме – продукти ПОЛ – МДА визначали за методикою Стальної І.Д., антиоксидантної системи – СОД визначали за методикою Сироти Т.В., каталазу – за методикою Королюка М.А. та відновного глутатіону – за методикою Гімерха Ф.І. Дослідження проводились у НДІ експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця.

Результати досліджень. було виявлено, що у дітей із ЦД 1 типу, які не мали хронічних ускладнень, рівень МДА був нижче ніж у дітей із пізніми ускладненнями ЦД 1 типу – $3,19 \pm 0,4$ мкМоль/л і $3,84 \pm 0,28$ мкМоль/л відповідно, рівень СОД у дітей, хворих на ЦД 1 типу без ускладнень становив $1,49 \pm 0,62$ у.о. і був нижче ніж у дітей із ускладненнями – $1,59 \pm 0,34$ у.о. У дітей без ускладнень рівень каталази $3,97 \pm 2,62$ мкат/л та глутатіону $0,68 \pm 0,15$ мМоль/л були вище ніж у дітей із ускладненнями (каталаза $3,94 \pm 0,38$ мкат/л та $0,39 \pm 0,32$ мМоль/л), проте достовірної різниці між зазначеними показниками не виявлено ($p > 0,05$). Отримані дані можуть свідчити про виснаження антиоксидантної системи та підвищений рівень утворення продуктів перекисного окислення ліпідів у дітей із хронічними ускладненнями ЦД 1 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, окисний гомеостаз, оксидативний стрес, антиоксидантна система.

The state of lipid peroxidation and antioxidant system in children with type 1 diabetes depending on the presence of chronic complications.

Maidannyk V.G., Shevchenko T.

Abstract. The increase in the number of endocrine pathology in our time is most associated with the prevalence of diabetes mellitus, which is one of the medical and social problems of modern society. According to the International Diabetic Federation (IDF) in 2015, about 415 million people in the world suffer from diabetes mellitus (DM). The purpose of our work is to study the parameters of oxidative homeostasis in children with type 1 diabetes, depending on the duration of the disease and the late complications of type 1 diabetes.

Methods and materials. A total of 90 children with type 1 diabetes mellitus were diagnosed with age 13.59 ± 1.04 years, 42 of them were girls and 48 boys with a disease duration of 4.68 ± 3.49 years. All children underwent treatment at the endocrinology department at the DKL No. 6, Kyiv. In the children we examined, we studied the indexes of oxidative homeostasis, namely, the products of LPO - MDA were determined according to the method of Stalin ID, the antioxidant system - SOD was determined according to the technique of Siroty T.V., catalase by the method of Korolyuk M.A., and reducing glutathione - by the method of Hymerha F.I. The research was conducted at the Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of the O.O. Bogomolets NMU.

Result. We detected that in children with type 1 diabetes who did not have chronic complications, MDA levels were lower than in children with late complications of type 1 diabetes - 3.19 ± 0.4 $\mu\text{Mol} / \text{l}$ and 3.84 ± 0.28 $\mu\text{Mol} / \text{l}$, respectively, the level of SOD in children with type 1 diabetes without complications was 1.49 ± 0.62 cu and was lower than in children with complications - 1.59 ± 0.34 USD. In children without complications, the catalase level was 3.97 ± 2.6 mA / L and glutathione was 0.68 ± 0.15 m Mol / l higher than in children with

complications (catalase 3.94 ± 0.38 mA / l and $0,39 \pm 0.32$ mmol / L), but no significant difference was found between the indicated indices ($p > 0.05$). The obtained data may indicate an extinction of the antioxidant system and an elevated level of formation of lipid peroxidation products in children with chronic complications of type 1 diabetes.

Key words: type 1 diabetes mellitus, oxidative homeostasis, oxidative stress, antioxidant system

Вступ

Збільшення кількості ендокринної патології в наш час найбільше пов'язане з поширеністю цукрового діабету, який є однією з медико-соціальних проблем сучасного суспільства. За даними міжнародної діабетичної федерації (IDF) у 2015 р. близько 415 мільйонів населення у світі страждає на цукровий діабет (ЦД). Прогнозується, що до 2040 року ця цифра підвищиться до 642 мільйонів. Число дітей, хворих на ЦД 1 типу, становить 542 тис., а річний приріст уперше виявлених випадків – 86 тис. [17]. Всесвітня організація охорони здоров'я проголосила ЦД глобальною епідемією неінфекційного характеру.

ЦД відносять до захворювань із порушенням вільнорадикальних процесів в організмі [29]. Внаслідок дисбалансу продукції вільних радикалів та ослаблення антиоксидантного захисту розвивається оксидативний стрес (ОС), що призводить до деструкції на клітинному, тканинному і органному рівнях [4]. Окрім ЦД, ОС у зв'язку з інтенсивним виробленням продуктів вільнорадикальних процесів та послабленням функцій антиоксидантної системи (АОС) [8] сприяє виникненню багатьох патологічних станів і захворювань, таких як онкологічні захворювання, неврологічні розлади, атеросклероз, гіпертонія, ішемії/перфузії, гострий респіраторний дистрес-синдром, ідіопатичний легеневий фіброз, хронічне обструктивне захворювання легень і бронхіальна астма [15].

Формування і розвиток ОС при ЦД обумовлено низкою механізмів:

- зниженням активності АОС в організмі;
- підвищенням вмістом реактивних оксидантів, що утворилися під час окислення як самих вуглеводів, так і ліпопротеїдів, а також у результаті аутоокислення жирних кислот у тригліцеридах, фосфоліпідах та ефірах холестерину;
- порушенням ферментів поліолового обміну глюкози, мітохондріального окислення, обміну простагландинів і лейкотрієнів та зниження активності гліоксалази;

- порушенням концентрації або обміну глутатіону та іонів деяких металів.

Вплив ОС простежується на різних етапах розвитку ЦД: секреторної дисфункції та аутоімунної деструкції β -клітин, інсулінорезистентності периферичних тканин, пошкодження ендотеліоцитів і нейронів, що призводять до розвитку діабетичних ангіопатій і невропатій [19, 24]. Оксидативний стрес збільшується при ЦД внаслідок гіперпродукції вільних радикалів кисню і дефіциті АОС. Вільні радикали утворюються при ЦД непропорційно окисленню глюкози, неферментативного глікозилювання білків, а також подальшої окисної деструкції глікованих білків, внаслідок чого порушуються процеси обміну ліпідів, білків, вуглеводів, пошкоджується ДНК із подальшим розвитком патогенетичних процесів, таких як зміни метаболічної активності клітин, старіння, апоптоз клітини [23].

Ішемія і гіпоксія тканин, які спостерігаються при ЦД, є додатковими факторами, що сприяють підвищеному утворенню кількості реактивних оксидантів у різних органах і тканинах [10]. Встановлений вплив оксидативного стресу при ЦД 1 типу на посилення вільнорадикальних процесів та накопичення значної кількості активних форм кисню, які ініціюють трансформацію захисних властивостей NO у цитотоксичні [18].

При ЦД одночасно із гіперпродукцією вільних радикалів відбувається виснаження системи антиоксидантного захисту [13]. Якщо в дебюті ЦД активність антиоксидантних ферментів дещо знижена, то при тривалому перебігу захворювання у хворих різко погіршуються антиоксидантні властивості крові і значно активуються процеси ПОЛ [12]. До основних ферментів, що забезпечують антиоксидантний захист, відносяться: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза і глутатіонпероксидаза. За їх допомогою організм людини зв'язує і розщеплює молекули до перекису водню і молекулярного кисню. Таким чином, оксидативний стрес при цукровому діабеті є замкнутим порочним колом у зв'язку із збільшенням джерел утворення вільних радикалів, потенціюванням механізму їх



токсичної дії та зміною активності антиоксидантної системи, що веде до пошкодження тканин [22].

Як показують дослідження останніх років, перекисне окислення ліпідів має тісний зв'язок із високим глікемічним рівнем і оксидативним стресом при цукровому діабеті [20, 26]. Внаслідок ПОЛ утворюються стабільні кінцеві продукти, такі як альфа-, бета-ненасичені реактивні альдегіди: малоновий діальдегід (МДА), 4-гідрокси-2-ноненаль (гідроксіноненаль), 2-акролеїн та ізопростани [5]. Порівняно з вільними радикалами, альдегіди відносно стабільні, можуть виходити з клітини і атакувати цілі клітини далеко від місця утворення. Альдегіди є не тільки кінцевими продуктами і залишками процесів ПОЛ, а й можуть виступати в ролі «вторинних цитотоксичних месенджерів» для первинних реакцій [2]. Тому продукти ПОЛ можуть бути використані як біомаркери окисного стресу [11].

Отже, результати експериментальних та клінічних досліджень свідчать, що оксидативний стрес відіграє важливу роль у патогенезі і розвитку ускладнень ЦД 1 типу [25, 28]. Проте точний механізм, за допомогою якого оксидативний стрес може сприяти і прискорити розвиток ускладнень при ЦД, вивчений лише частково і потребує подальшого дослідження. З'ясування особливостей функціонування системи антиоксидантного захисту та NO-залежних сигнальних шляхів дозволить розширити уявлення про механізми виникнення і розвитку ангіопатій за умов ЦД 1 типу.

Ускладнення, що розвиваються при цукровому діабеті, розподіляють на дві групи: а) метаболічні гострі – короткострокові і включають гіпоглікемію, кетоацидоз і гіперосмолярні без кетонові коми; б) системні пізні: ретинопатія, що проявляється порушенням зору, сліпотою; нефропатія – недостатністю нирок і гіпертензією; нейропатія, проявами якої може бути біль, парестезії, м'язова слабкість і вегетативна дисфункція та макросудинні захворювання, зокрема серцево-судинні, захворювання периферичних судин, інсульт [27]. У дитячому та підлітковому віці клінічні прояви судинних ускладнень, що пов'язані з ЦД, трапляються нечасто. Проте ранні функціональні і структурні зміни можуть з'являтися через кілька років від початку захворювання.

Дитинство і юність це періоди, протягом яких організм дитини інтенсивно росте і розвивається, і лікування, розпочате в цей час, може запобігти або затримати початок і прогресування ускладнень у подальшому в дорослому житті [9].

Мета дослідження

Вивчити стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у дітей, хворих на ЦД 1 типу залежно від наявності хронічних ускладнень у дітей.

Методи та матеріали

Нами обстежено 90 дітей, хворих на ЦД 1 типу, віком $13,59 \pm 1,04$ р., із них 42 дівчинки та 48 хлопчиків, із тривалістю захворювання $4,68 \pm 3,49$ р. Усі діти лікувалися в ендокринологічному відділенні в ДКЛ №6, м. Київ. Усім пацієнтам було проведено загальноклінічне обстеження, відповідно протоколу ведення хворих із цукровим діабетом 1 типу [6, 7].

Ми вивчали показники окисного гомеостазу, а саме – продукти перекисного окислення (ПОЛ) – малоновий діальдегід (МДА), що визначали за методикою Стальної І.Д., антиоксидантної системи – супероксиддисмутази (СОД), визначали за методикою Сироти Т.В., каталазу – за методикою Королюка М.А. та відновного глутатіону – за методикою Гімерха Ф.І. Дослідження проводились у НДІ експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця. Середньовікові нормативи цих показників у здорових дітей було визначено у попередніх дослідженнях [3].

Статистичну обробку даних проводили методом описової статистики в програмі SPSS 17.0. За достовірну різницю брали результат при $p < 0,05$.

Результати досліджень

У результаті обстеження було виявлено, що серед обстежених нами дітей 26 (28,9%) не мали хронічних ускладнень, а у 64-х (71,1%) були виявлені хронічні ускладнення ЦД 1 типу, серед яких у 18 (28%) дітей – діабетичний гепатоз, у 41 (64,1%) дитини – діабетична невропатія, у 12 (18,8%) дітей – діабетична нефропатія, у 38 (59,4%) дітей – ліподистрофія, у 6 (9,4%) дітей – діабетична ангіопатія, у 1 (1,6%) дитини – синдром Нобекура (рис. 1).

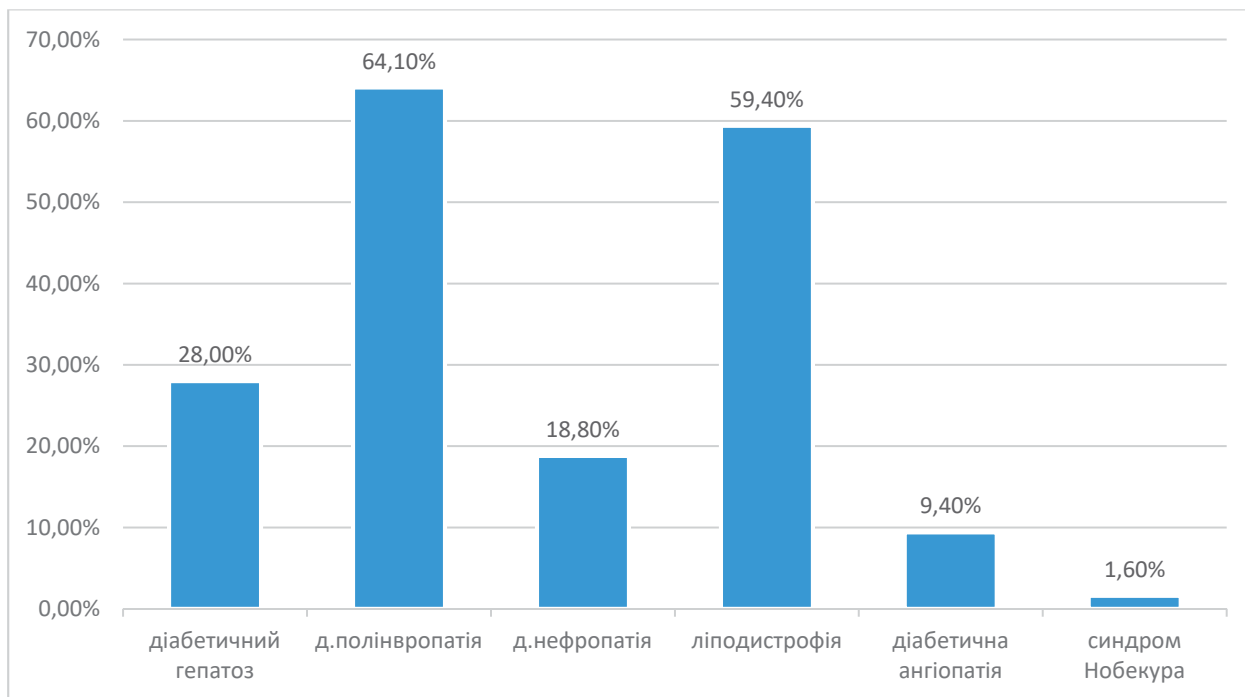


Рис. 1. Структура хронічних ускладнень у дітей, хворих на ЦД 1 типу.

Стан компенсації вуглеводного обміну у дітей, хворих на ЦД 1 типу, визначали за допомогою рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c, %). Згідно з міжнародними критеріями компенсації вуглеводного обміну [25] рівень HbA1c 6,05 - 7,5% відповідає оптимальному глікемічному контролю ЦД 1 типу; показник HbA1c від 7,5 до 9% - субоптимальний гліке-

мічний контроль хвороби; показник HbA1c вище 9 % – глікемічний контроль із високим ризиком для життя. Так, у 12 (13,3%) дітей рівень HbA1c становив нижче або дорівнював 7,5%; у 31 (34,5%) дитини HbA1c складав від 7,6 до 9,0% та у 47 (52,2%) дітей рівень HbA1c був вище 9,1% (рис. 2).

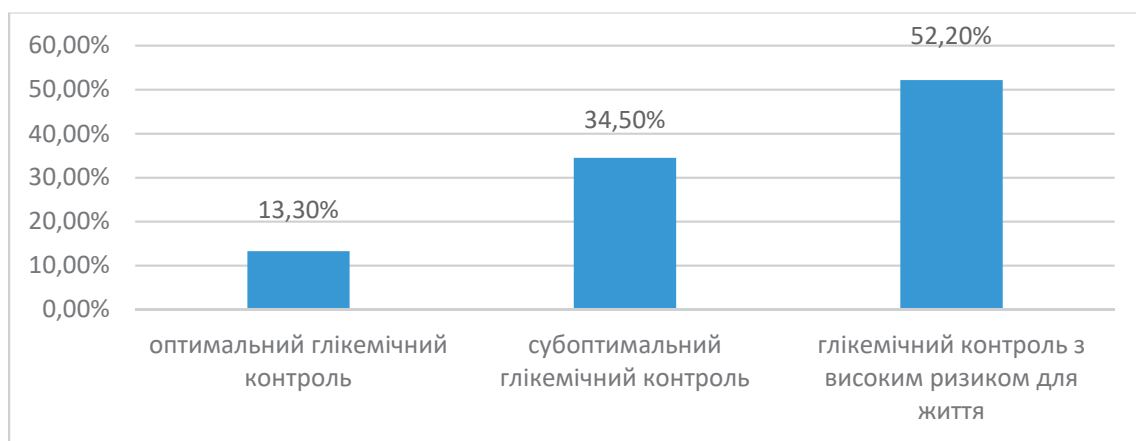


Рис. 2. Структура дітей, хворих на ЦД 1 типу на підставі HbA1c, %.

При дослідженні показників окисно-гомеостазу ми виявили, що у дітей із ЦД 1 типу, які не мали ускладнень, рівень МДА був нижче ніж у дітей із пізніми ускладненнями ЦД 1 типу – $3,19 \pm 0,4$ мкМоль/л і $3,84 \pm 0,28$ мкМоль/л відповідно. Рівень СОД у дітей, хворих на ЦД 1 типу без ускладнень, становив $1,49 \pm 0,62$ у.о. і був нижче ніж у ді-

тей із ускладненнями – $1,59 \pm 0,34$ у.о. У дітей без ускладнень рівень каталази $3,97 \pm 2,62$ мкат/л та глутатіону $0,68 \pm 0,15$ мМоль/л були вище ніж у дітей із ускладненнями (каталаза $3,94 \pm 0,38$ мкат/л та $0,39 \pm 0,32$ мМоль/л), проте достовірної різниці між зазначеними показниками не виявлено ($p > 0,05$). Дані представлені в таблиці 1.



Таблиця 1

Показники оксидативного стресу у дітей, хворих на ЦД 1 типу, залежно від наявності хронічних ускладнень

Показники оксидативного стресу	Діти, хворі на ЦД 1 типу без хронічних ускладнень (n=26)	Діти, хворі на ЦД 1 типу з хронічними ускладненнями (n=64)
МДА, мкМоль/л	3,19±0,4	3,84±0,28
СОД, у.о.	1,49±0,62	1,59±0,34
Каталаза, мкат/л	3,97±2,62	3,94±0,38
Глутатіон, мМоль/л	0,68±0,15	0,39±0,32

Отримані дані можуть свідчити про порушення рівноваги окисного гомеостазу, а саме – про виснаження антиоксидантної системи та підвищений рівень утворення продуктів перекисного окислення ліпідів у дітей із хронічними ускладненнями ЦД 1 типу та без хронічних ускладнень. Так, для покращення стану окисного гомеостазу у дітей, хворих на ЦД 1 типу, можна рекомендувати курс препаратів з антиоксидантними властивостями.

Висновки

1. Цукровий діабет одна із головних медико-соціальних проблем сучасного суспільства. Одним із пускових механізмів розвитку цукрового діабету 1 типу є дисбаланс продукції вільних радикалів та послаблення антиоксидантної системи

2. Нами було виявлено, що у дітей із ЦД 1 типу, які не мали хронічних ускладнень, рівень МДА був нижче ніж у дітей з пізніми ускладненнями ЦД 1 типу – 3,19±0,4 мкМоль/л і 3,84±0,28 мкМоль/л відповідно, рівень СОД у дітей, хворих на ЦД 1 типу без ускладнень,

становив 1,49±0,62 у.о. і був нижче ніж у дітей із ускладненнями – 1,59±0,34 у.о. У дітей без ускладнень рівень каталази 3,97±2,62 мкат/л та глутатіону 0,68±0,15 мМоль/л були вище ніж у дітей із ускладненнями (каталаза 3,94±0,38 мкат/л та 0,39±0,32 мМоль/л), проте достовірної різниці між зазначеними показниками не виявлено ($p>0,05$). Отримані дані можуть свідчити про виснаження антиоксидантної системи та підвищений рівень утворення продуктів перекисного окислення ліпідів у дітей із хронічними ускладненнями ЦД 1 типу.

3. Виявлені нами зміни у дітей, хворих на ЦД 1 типу, потребують корекції препаратами, які мають антиоксидантні властивості.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що немає конфлікту інтересів, який може сприятися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабінець Л. С. Оксидативний стрес і система антиоксидантного захисту в патогенезі формування терапевтичної патології / Л. С. Бабінець, І. М. Галабіцька // Здобутки клініч. і експерим. медицини. – 2013. – № 1. – С. 7–10.
2. Дмитриев Л. Ф. С3-альдегиды и нарушение клеточного метаболизма: возможные способы нормализации углеводного обмена / Л. Ф. Дмитриев // Клини. лаб. диагностика. – 2015. – № 2. – С. 13–19.
3. Зміни показників окисного гомеостазу у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу / Т. А. Шевченко, Є. Ю. Корнійко, К. А. Герасимчук [та ін.] // Міжнарод. журн. педіатрії, акушерства і гінекології. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 57–61.
4. Козлов Ю. П. Свободные радикалы и их роль в нормальных и патологических процессах / Ю. П. Козлов, С. В. Котелевцев, К. Н. Новиков // Медицина и высокие технологии. – 2016. – № 1. – С. 28–30.
5. Кошечкин В. А. Практическая липидология с методами медицинской генетики : руководство / В. А. Кошечкин, П. П. Малышев, Т. А. Рожкова. – М. : Гэотар-Медиа, 2015. – 106 с.

6. Про внесення змін до протоколу надання медичної допомоги дітям, хворим на цукровий діабет: наказ МОЗ України від 07.10.2013 р. № 864 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131007_0864.htm. – Назва з екрана.
7. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям, хворим на цукровий діабет: наказ МОЗ України від 27.04.2006 р. № 254 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060427_254.html. – Назва з екрана.
8. Роль свободнорадикальных и метаболических процессов в патогенезе сахарного диабета I типа / А. А. Савченко, Н. М. Титова, Т. Н. Субботина [и др.]. – Красноярск : СФУ, 2012. – 268 с.
9. Скорикова А. И. Тенденции развития сахарного диабета с осложнениями у детей / А. И. Скорикова, Л. Л. Михалева, М. Л. Золотавина // Наука и Мир. – 2014. – № 8. – С. 175–177.
10. Ступин В. А. Мультидисциплинарные подходы к лечению синдромов ишемии и гипоксии у больных сахарным диабетом / В. А. Ступин, С. А. Румянцева, Е. В. Силина. – М. : МАИ-Принт, 2011. – 107 с.
11. Шепелев А. П. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантов в норме и при патологии / А. П. Шепелев, Л. А. Шовкун. – Ростов н/Д : ГБОУ ВПО, 2012. – 363 с.
12. Antioxidant status and lipid peroxidation end products in patients of type 1 diabetes mellitus / T. Peerapatdit, A. Likidilid, N. Patchanans, A. Somkasetrin // J. Med. Assoc. Thai. – 2006. – Vol. 89, suppl. 5. – P. S141–S146.
13. Asmat U. Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review / U. Asmat, K. Abad, K. Ismail // Saudi Pharm. J. – 2016. – Vol. 24, N 5. – P. 547–553.
14. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes / M. J. Rewers, K. Pillay, C. De Beaufort [et al.] // Pediatric Diabetes. – 2014. – Vol. 15, suppl. 20. – P. 102–114. – doi: 10.1111/pedi.12190.
15. Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies / L. Rochette, M. Zeller, Y. Cottin, C. Vergely // Biochim. Biophys. Acta. – 2014. – Vol. 1840, N 9. – P. 2709–2729. – doi: 10.1016/j.bbagen.2014.05.017.
16. Elevation of oxidative stress markers in Type 1 diabetic children / A. B. Stambouli-Guerriche, N. Mokhtari-Soulimane, H. Merzouk [et al.] // J. Diabetes Endocrinol. – 2015. – Vol. 6, N 2. – P. 5–11.
17. IDF Diabetes Atlas 2015 [Electronic resource]. – 7th ed. – Way of access : URL : <http://www.diabetesatlas.org>. – Title from the screen.
18. Giacco F. Oxidative stress and diabetic complications / F. Giacco, M. Brownlee // Circ Res. – 2010. – Vol. 107, N 9. – P. 1058–1070. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545.
19. Gerber P. A. The role of oxidative stress and hypoxia in pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes mellitus / P. A. Gerber, G. A. Rutter // Antioxid. Redox Signal. – 2017. – Vol. 26, N 10. – P. 501–518. – doi: 10.1089/ars.2016.6755.
20. Glycemic variability and oxidative stress in children, with type 1 diabetes attending a summer camp / N. Colomo, M. J. Tapia, M. R. Vallejo [et al.] // An Pediatr. – 2014. – Vol. 81, N 3. – P. 174–180. – doi: 10.1016/j.anpedi.2013.09.007.
21. Kostolanská J. HbA1c and serum levels of advanced glycation and oxidation protein products in poorly and well controlled children and adolescents with type 1 diabetes mellitus / J. Kostolanská, V. Jakus, L. Barák // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 22, N 5. – P. 433–442.
22. Kurutas E. B. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state / E. B. Kurutas // Nutr. J. – 2016. – Vol. 15, N 1. – Art. No 71. – doi: 10.1186/s12937-016-0186-5.
23. Maiese K. New insights for oxidative stress and diabetes mellitus / K. Maiese // Oxid. Med. Cell Longev. – 2015. – Vol. 2015. – Art. No 875961. – doi: 10.1155/2015/875961.
24. Markers of oxidative stress during diabetes mellitus / B. K. Tiwari, K. B. Pandey, A. B. Abidi, S. I. Rizvi // J. Biomark. – 2013. – Vol. 2013. – Art. No 378790. – doi: 10.1155/2013/378790.
25. Oxidative stress and diabetic retinopathy: development and treatment / G. D. Calderon, O. H. Juarez, G. E. Hernandez [et al.] // Eye. – 2017. – Vol. 31, N 8. – P. 1122–1130. – doi: 10.1038/eye.2017.64.
26. Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and other complications / D. Pitocco, M. Tesauero, R. Alessandro [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2013. – Vol. 14, N 11. – P. 21525–21550. – doi: 10.3390/ijms141121525.
27. Peng S. Complications of diabetes diagnosed in children and adolescents / S. Peng, C. Li, X. Sun // JAMA. – 2017. – Vol. 317, N 24. – P. 2552–2553. – doi: 10.1001/jama.2017.6223.
28. Sagoo M. K. Diabetic nephropathy: Is there a role for oxidative stress? / M. K. Sagoo, L. Gnudi // Free Radic. Biol. Med. – 2018. – Vol. 116. – P. 50–63. – doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.12.040.



29. Son S. M. Reactive oxygen and nitrogen species in pathogenesis of vascular complications of diabetes / S. M. Son // *Diabetes Metab. J.* – 2012. – Vol. 36, N 3. – P. 190–198. – doi: 10.4093/dmj.2012.36.3.190.
30. Trace elements, oxidative stress and glycemic control in young people with type 1 diabetes mellitus / C. C. Lin, H. H. Huang, C. W. Hu [et al.] // *J. Trace Elem. Med Biol.* – 2014. – Vol. 28, N 1. – P. 18–22. – doi: 10.1016/j.jtemb.2013.11.001.

REFERENCES

1. Babinets L. S. and Halabitska I. M. (2013), "Oksydatyvnyi stres i systema antyoksydantnoho zakhystu v patohenezi formuvannia terapevtychnoi patolohii", *Journal of Zdobutky klin. i eksperym. Medytsyny*, Vol. 1, pp. 7–10.
2. Dmytryev L. F. (2015), "SZ-aldehydy y narushenye kletochnoho metabolizma: vozmozhnye sposoby normalyzatsyy uhlevodnoho obmena", *Journal of Klyn. lab. Dyahnostyka*, Vol 2, pp. 13–19.
3. Shevchenko T. A, Korniiiko Ye. Yu. and Herasymchuk K. A. (2016), "Zminy pokaznykiv okysnoho homeostazu u ditei khvorykh na tsukrovyy diabet 1 typu", *Mezhdunarod. zhurn. pedyatryy, akusherstva y hynekolohyy journal*, Vol. 9, № 2, pp. 57–61.
4. Kozlov Yu. P., Kotelevtsev S. V. and Novykov/ K. N. (2016), "Svobodnie radykali y ykh rol v normalnikh y patolohycheskykh protsessakh", *Journal of Medytsyna y visokyte tekhnolohyy*, Vol. 1, pp. 28–30.
5. Koshechkyn V. A., Malishev P. P. and Rozhkova T. A. (2015), «Praktycheskaia lypidolohiya s metodamy medytsynskoi henetyky», *rukovodstvo*, Heotar-Medya, Moscow, pp. 106.
6. Pro vnesennia zmin do protokolu nadannia medychnoi dopomohy ditiam, khvorym na tsukrovyy diabet: nakaz MOZ Ukrainy vid 07.10.2013 r. № 864 [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131007_0864.htm. – Nazva z ekrana.
7. Pro zatverdzhennia protokoliv nadannia medychnoi dopomohy ditiam khvorym na tsukrovyy diabet: nakaz MOZ Urainy vid 27.04.2006 r. № 254 [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu : URL : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060427_254.html. – Nazva z ekrana.
8. Savchenko A. A., Tytova N. M. and Subbotyna T. N. (2012), "Rol svobodnoradykalnykh y metabolycheskykh protsessov v patoheneze sakharnoho dyabeta I typu", *SFU, Krasnoyarsk*, pp. 268.
9. Skorykova A. Y., Mykhaleva L. L. and Zolotavyna M. L. (2014), "Tendentsyy razvytyia sakharnoho dyabeta s oslozhneniyamy u detei", *Journal of Nauka y Myr*, Vol. 8, pp. 175–177.
10. Stupyn V. A., Rumiantseva S. A. and E. V. Sylyna (2011), "Multydystsyplynarnyye podkhodi k lecheniyu sindromov yshemyy y hypoksyy u bolnikh s sakharnim dyabetom", *MAY-Prynt*, Moscow, pp. 107.
11. Shepelev A. P., Shovkun L. A. (2012), "Perekysnoe okyslenye lypidov y systema antyoksydantov v norme y pry patolohyy", *HBOU VPO, Rostov n/D*, pp. 363.
12. Peerapatdit T., Likidlilid A., Patchanans N. and Somkasetrin A. (2006), "Antioxidant status and lipid peroxidation end products in patients of type 1 diabetes mellitus", *Journal of Med. Assoc. Thai.*, Vol. 89, suppl. 5, pp. 141–146.
13. Asmat U., Abad K., Ismail K. (2016), "Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review", *Saudi Pharm. K. Abad, K. journal*, Vol. 24, N 5, pp. 547–553.
14. Rewers/ M. J., Pillay K. and De Beaufort C. (2014), "Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes", *Journal of Pediatric Diabetes*, Vol. 15, suppl. 20, pp. 102–114.
15. Rochette L., Zeller M., Cottin Y. and Vergely C. (2014), "Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies", *Journal of Biochim. Biophys. Acta.*, Vol. 1840, N 9, pp. 2709–2729.
16. Stambouli-Guerriche A. B., Mokhtari-Soulimane N. and Merzouk H. (2015), "Elevation of oxidative stress markers in Type 1 diabetic children", *Journal of Diabetes Endocrinol*, Vol. 6, N 2, pp. 5–11.
17. IDF Diabetes Atlas 2015 [Electronic resource]. – 7th ed. – Way of access : URL : <http://www.diabetesatlas.org>. – Title from the screen.
18. Giacco F. and Brownlee M. (2010), " Oxidative stress and diabetic complications", *Journal of Circ Res.*, Vol. 107, N 9, pp. 1058–1070.
19. Gerber P. A. and Rutter G. A. (2017), "The role of oxidative stress and hypoxia in pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes mellitus", *Journal of Antioxid. Redox Signal.*, Vol. 26, N 10, pp. 501–518.
20. Colomo N., Tapia M. J. and Vallejo M. R. (2014), "Glycemic variability and oxidative stress in children, with type 1 diabetes attending a summer camp", *An Pediatr journal*, Vol. 81, N 3, pp. 174–180.



21. Kostolanská J., Jakus V. and Barák L. (2009), "HbA1c and serum levels of advanced glycation and oxidation protein products in poorly and well controlled children and adolescents with type 1 diabetes mellitus", *Journal of Pediatr. Endocrinol. Metab*, Vol. 22, N 5, pp. 433–442.
22. Kurutas E. B. (2016), "The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state", *Nutr. Journal*, Vol. 15, N 1, p. 71.
23. Maiese K. (2015), "New insights for oxidative stress and diabetes mellitus", *Oxid. Med. Cell Longev. Journal*, Vol. 2015, p. 875961.
24. Tiwari B. K., Pandey K. B., Abidi A. B. and Rizvi S. I. (2013), "Markers of oxidative stress during diabetes mellitus", *Journal of Biomark.*, Vol. 2013, p. 378790.
25. Calderon G. D., Juarez O. H. and Hernandez G. E. (2017), "Oxidative stress and diabetic retinopathy: development and treatment", *Eye. Journal*, Vol. 31, N 8, pp. 1122–1130.
26. Pitocco D., Tesauro M. and Alessandro R. (2013), "Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and other complications", *Int. Journal Mol. Sci.*, Vol. 14, N 11, pp. 21525–21550.
27. Peng S., Li C. and Sun X. (2017), "Complications of diabetes diagnosed in children and adolescents", *Journal of JAMA*, Vol. 317, N 24, pp. 2552–2553.
28. Sagoo M. K. and L. Gnudi (2018), "Diabetic nephropathy: Is there a role for oxidative stress?", *Journal of Free Radic. Biol. Med.*, Vol. 116, pp. 50–63.
29. Son S. M. (2012), "Reactive oxygen and nitrogen species in pathogenesis of vascular complications of diabetes", *Diabetes Metab. Journal*, Vol. 36, N 3, pp. 190–198.
30. Lin C. C., Huang H. H. and Hu C. W. (2014), "Trace elements, oxidative stress and glycemic control in young people with type 1 diabetes mellitus", *Journal of Trace Elem. Med Biol.*, Vol. 28, N 1, pp. 18–22.

Отримано 27.11.2018 р.