

МАРКЕРЫ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА КАК ПОКАЗАТЕЛИ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ

Быков Ю.В.^{1,2}, Муравьёва А.А.¹

¹Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, e-mail: yubykov@gmail.com;

²Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филитского, Ставрополь

Обследовано 52 подростка (средний возраст 16,7±1,25 года), из них 26 пациентов с СД 1 типа, осложненным ДКА (группа исследования, длительность заболевания 6,5±0,46 года), и 26 здоровых подростков (контрольная группа). Концентрацию маркеров оксидативного стресса (ОС) – малонового диальдегида (МДА); 8-изопростана (8-ИП); 8-дезоксигуанозина (8-ДГН); продуктов окисления белков (ПОБ) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Уровень когнитивной дисфункции исследовали с помощью «Монреальской когнитивной шкалы» (МКШ). Для оценки различия средних величин применяли критерий Манна – Уитни, корреляционную связь рассчитывали при помощи коэффициента Спирмена. У пациентов с СД 1 типа два из четырех исследуемых маркеров ОС имели высокие значения: для 8-ДГН – 512,41 [413,72-586,08] Pг/ml, в контроле – 404,1 [285,5-455,25] Pг/ml (p=0,04); для 8-ИП – 91,645 [80,17-139,32] Pг/ml, в контроле – 78,495 [66,68-92,03] Pг/ml (p=0,0003). Средние значения МДА и ПОБ не имели статистически значимых отличий. Показано снижение когнитивной функции у подростков после манифестации ДКА по МКШ (p=0,0001). Выявлена положительная корреляционная связь между длительностью заболевания и высокими показателями 8-ДГН и 8-ИП, а также отрицательная корреляция между низкими баллами по МКШ. Обнаружена отрицательная корреляционная связь между низкими баллами по МШК и высокими значениями по 8-ДГН и 8-ИП. У пациентов с СД 1 типа после манифестации ДКА обнаружены проявления ОС и когнитивной дисфункции. ОС при ДКА является одним из патогенетических механизмов формирования когнитивной дисфункции у пациентов с СД 1 типа. Установлена связь между высоким содержанием 8-ДГН и 8-ИП и когнитивной дисфункцией у пациентов с СД 1 типа после манифестации ДКА, что позволяет рассматривать данные маркеры как показатели церебральной недостаточности.

Ключевые слова: диабетический кетоацидоз, подростки, оксидативный стресс, маркеры, когнитивная дисфункция.

MARKERS OF OXIDATIVE STRESS AS INDICATORS OF COGNITIVE DYSFUNCTION IN DIABETIC KETOACIDOSIS

Bykov Yu.V.^{1,2}, Muravyova A.A.¹

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: yubykov@gmail.com;

²City Clinical Children's Hospital named after G.K. Filippky, Stavropol

This study included 52 adolescents (mean age 16.7±1.25 years), of whom 26 were patients with type 1 DM complicated by DKA (study group; duration of disease 6.5±0.46 years) and 26 were healthy adolescents (control group). The concentration of the following oxidative stress (OS) markers was assessed in serum samples by ELISA: malondialdehyde (MDA); 8-isoprostane (8-IP); 8-deoxyguanosine (8-OHdG); and protein oxidation products (POP). Cognitive dysfunction was assessed using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test tool. Mann-Whitney test was used to assess differences between means, and Spearman's coefficient was used to calculate correlations. Two of the four analyzed OS markers were found to be elevated in patients with type 1 DM: 8-OHdG at 512.41 [413.72-586.08] Pг/ml vs. 404.1 [285.5-455.25] Pг/ml in the controls (p=0.04), and 8-IP at 91.645 [80.17-139.32] Pг/ml vs. 78.495 [66.68-92.03] Pг/ml in the controls (p=0.0003). The mean values of MDA and POP did not differ significantly between groups. Assessment using the MoCA tool showed cognitive decline in adolescents after an episode of DKA (p=0.0001). Duration of illness was found to be in positive correlation with values of 8-OHdG and 8-IP, and in negative correlation with values on the MoCA scale. A negative correlation was found to exist between the MoCA score and values of 8-OHdG and 8-IP, with low scores accompanying high values. In patients with type 1 DM, signs of OS and cognitive dysfunction were found after the manifestation of DKA. DKA-induced OS is one of the pathophysiological mechanisms underpinning the development of cognitive dysfunction in adolescents with type 1 DM. A relationship has been established to exist between elevated levels of 8-OHdG and 8-IP and cognitive dysfunction in patients with type 1 DM following the manifestation of DKA, which makes it possible to view these markers as indicators of cerebral insufficiency.

Keywords: diabetic ketoacidosis, adolescents, oxidative stress, markers, cognitive dysfunction.

Диабетический кетоацидоз (ДКА) – наиболее частое острое осложнение сахарного диабета (СД) 1 типа, особенно в детском и подростковом возрасте [1]. ДКА представляет собой сложное нарушение обмена веществ, вызванное абсолютным или относительным снижением эффективной концентрации инсулина, повышением уровня кортизола, глюкагона и катехоламинов [1]. Несмотря на тот факт, что патофизиология ДКА достаточно хорошо изучена, в последние годы появляются новые данные о вовлеченности в патогенетические механизмы этого осложнения оксидативного стресса (ОС) [2].

Наиболее известными маркером ОС является малоновый диальдегид (МДА), основной продукт перекисного окисления липидов [3]. Еще одна группа диагностических маркеров ОС – изопростаны – простагландиноподобные соединения, активные продукты арахидоновой кислоты, среди которых наиболее значимым является 8-изопростан (8-ИП) [4]. Достоверным биомаркером ОС также рассматривается 8-дезоксигуанозин (8-ДГН), распространенный окислительный продукт клеточной ДНК [5]. Продукты окисления белков (ПОБ) – другой, достаточно информативный маркер ОС, использующийся в том числе и в диагностике ОС при СД [6].

Цель исследования – определить содержание маркеров ОС у подростков с СД 1 типа после манифестации ДКА и установить связь между исследуемыми маркерами и когнитивной дисфункцией.

Материалы и методы исследования. В открытое сравнительное исследование были включены 52 подростка в возрасте от 14 до 18 лет (средний возраст $16,7 \pm 1,25$ года), из них 22 мальчика (42,4%) и 30 девочек (57,6%). I группу (группа исследования) составили 26 подростков с СД 1 типа, осложненным ДКА, из них 10 мальчиков (38,4%) и 16 девочек (61,6%). Другие 26 практически здоровых подростков составили II группу (контрольная группа): 12 мальчиков (46,1%) и 14 девочек (53,9%). Пациенты, вошедшие в I группу, были госпитализированы в экстренном режиме в палаты реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ) в связи с декомпенсацией заболевания – развитием ДКА. Клинические проявления ДКА включали признаки эксикоза (сухость кожных покровов и слизистых), тошноту и рвоту, боли в животе, запах ацетона изо рта, тахипноэ, выраженный астенический синдром, тахикардию. Средний уровень гипергликемии в I группе в первые сутки при поступлении составил $16,8 \pm 0,43$ ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – $8,9\% \pm 0,22$. При экстренной госпитализации в клинику всем подросткам из группы исследования была оказана неотложная помощь согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи пациентам с СД 1 типа, которая включала в себя: инсулинотерапию в/в, инфузионную терапию, гепатопротекторы, сорбенты. Все дети из I группы были проконсультированы эндокринологом, педиатром, окулистом и неврологом. Согласно

данным анамнеза, было выявлено, что длительность СД 1 типа в группе исследования составила $6,5 \pm 0,46$ года, а среднее количество госпитализаций в ПРИТ с проявлениями ДКА в анамнезе - 4 [3-5] раза.

Критерии включения в группу I:

- диагноз СД 1 типа, подтвержденный клинико-лабораторными критериями (HbA1c – $8,9\% \pm 0,22\%$, среднесуточная гипергликемия - $16,8 \pm 0,43$ ммоль/л);
- хроническое течение СД 1 типа (длительность заболевания от 1 года и выше);
- наличие ДКА как острого осложнения СД 1 типа;
- возраст пациентов от 14 до 18 лет.

Критерии исключения из группы I:

- наличие впервые выявленной формы СД 1 типа с проявлениями ДКА;
- наличие любой сопутствующей неврологической или психиатрической патологии;
- наличие любой хронической патологии, в стадии обострения;
- возраст пациентов менее 14 лет;
- отказ родителей или их законных представителей от участия в исследовании.

Критерии включения в группу II:

- отсутствие сопутствующих хронических соматических и эндокринных (в том числе СД) заболеваний;
- возраст подростков от 14 до 18 лет.

Критерии исключения из группы II:

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

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

При поступлении подростков в клинику родители (или их законные представители) давали информированное согласие на участие подростков в исследовании. Исследование было одобрено со стороны локального этического комитета Ставропольского государственного медицинского университета (протокол от 17.06.2021, № 100).

Пробы венозной крови на концентрацию маркеров ОС брали всем подросткам непосредственно при поступлении в стационар. Пациентам из I группы (с ДКА) забор крови проводился в круглосуточном режиме, подросткам из II группы - в утренние часы, в день

планового поступления в клинику. Анализ биомаркеров ОС проводили с помощью оценки их показателей в сыворотке крови: МДА (Ng/ml); ПОБ (Ng/ml); 8-ДГН (Pg/ml); 8-ИП (Pg/ml). Анализ показателей проводился при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов компании Cloud - Clone Corp. (США). 8-ИП отдельно определяли ИФА тест-системой компании BLUEGENE Biotech (Китай). При определении концентрации маркеров в плазме крови использовали общепринятые методы, основанные на конкурентном ИФА с моноклональными антителами, специфичными к определяемым антигенам [7]. За показатели «условной нормы» принимались средние показатели маркеров ОС у подростков контрольной группы.

Уровень когнитивной функции оценивали по «Монреальской когнитивной шкале» (МКШ) в утренние часы, при помощи заполнения специального опросника. МКШ оценивала различные когнитивные функции: внимание и концентрацию, речь, память, счет, концептуальное мышление и ориентированность, исполнительные функции. Опросник представлял одностраничный тест из 30 пунктов (1 пункт = 1 балл). Согласно общепринятым рекомендациям, оценку в 26 баллов и более считали нормой [8]. Подростков из I группы оценивали по МКШ при стабилизации состояния по СД 1 типа (полное купирование ДКА), при переводе из ПРИТ в эндокринологическое отделение (на 3-4-е сутки пребывания в клинике). Подростков из II группы по МКШ тестировали в день планового поступления в стационар (до проведения хирургического вмешательства).

Статистический анализ полученных результатов измерений проводили с применением прикладных программ Statistica 10 (StatSoftInc, США). С помощью критериев Колмогорова - Смирнова и Шапиро - Уилка оценивали нормальность распределения, и в зависимости от характера распределения (параметрическое или непараметрическое) средние данные были представлены в виде среднего арифметического и ошибки средней ($M \pm m$) или в виде медианы и межквартильного размаха ($Me [25-75\%]$). Для сравнительного анализа количественных признаков двух групп использовали непараметрический критерий Манна - Уитни. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Также проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ средних показателей исследуемых маркеров ОС между пациентами на фоне ДКА и подростками контрольной группы показал, что только показатели двух из четырех маркеров имели статистически значимые различия (табл. 1). Так, средние значения 8-ДГН у подростков с СД 1 типа были выше по сравнению с подростками из II группы: 512,41 [413,72-586,08] Pg/ml и 404,1 [285,5-455,25] Pg/ml соответственно

($p=0,04$). Средние показатели 8-ИП у пациентов из I группы были равны – 91,645 [80,17-139,32] Pg/ml, в то время как у подростков из группы контроля эти показатели были значительно ниже – 78,495 [66,68-92,03] Pg/ml ($p=0,0003$). Интересно, что средние значения МДА и ПОБ у подростков на фоне ДКА практически не имели отличий от показателей у детей из контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1

Показатели ОС у пациентов с ДКА и здоровых подростков (Me [25–75%])

<i>Группы детей</i>	<i>МДА (Ng/ml)</i>	<i>ПОБ (Ng/ml)</i>	<i>8-ДГН (Pg/ml)</i>	<i>8-ИП (Pg/ml)</i>
<i>I группа (n=26)</i>	692,33 [640,21-719,34]	194578 [186137-199934]	512,41 [413,72-586,08]*	91,645 [80,17-139,32]**
<i>II группа (n=26)</i>	699,45 [664,4-721,15]	191075 [184485-194445]	404,1 [285,5-455,25]	78,495 [66,68-92,03]

Примечание. Достоверные различия по критерию Манна - Уитни между двумя группами исследования: * - $p=0,04$ (8-ДГН); ** - $p=0,0003$ (8-ИП).

Анализ средних баллов по МКШ показал, что пациенты с СД 1 типа после перенесенного ДКА имели достоверное снижение когнитивной функции по сравнению с подростками из группы контроля (табл. 2). Средние показатели по МКШ у подростков из I группы составили 22 [21-24] балла, а у подростков из II группы – 29 [28-30] баллов ($p=0,0001$). Можно сделать вывод, что у подростков с СД 1 типа после манифестации ДКА имеются проявления мозговой дисфункции.

Таблица 2

Сравнительная оценка показателей по МКШ у пациентов с ДКА и здоровых подростков [Me (Q 25-75%)]

<i>Группы детей</i>	<i>МКШ (баллы)</i>
<i>I группа (n=26)</i>	22 [21-24]*

<i>II группа (n=26)</i>	29 [28-30]
-------------------------	------------

Примечание. Статистически значимые различия по критерию Манна - Уитни между двумя группами исследования: * - p= 0,0001.

Последующий корреляционный анализ выявил статистически значимые связи между некоторыми изучаемыми признаками. Например, показана достоверная положительная связь между длительностью заболевания, количеством поступления с ДКА в анамнезе ($r=0,783098$) и высокими показателями HbA1c ($r=0,578740$), что говорит в пользу того, что по ходу хронофикации СД 1 типа увеличивается число декомпенсаций и ухудшается гликемический профиль (табл. 3). Также выявлена положительная корреляция между длительностью заболевания и двумя высокими значениями маркеров ОС: 8-ДГН ($r=0,750443$) и 8-ИП ($r=0,817324$), а также отрицательная корреляция между низкими баллами по МКШ ($r=-0,735367$). Это указывает на тот факт, что у подростков с СД 1 типа по ходу течения заболевания нарастают проявления ОС и когнитивной дисфункции. Обнаружена отрицательная корреляционная связь между низкими баллами по МШК и высокими значениями по 8-ДГН ($-0,520969$) и 8-ИП ($-0,656591$), что говорит о возможности использования данных маркеров в качестве индикаторов проявления когнитивного дефицита у пациентов СД 1 типа после перенесенного ДКА. Между высокими количественными значениями 8-ДГН и 8-ИП выявлена положительная корреляция ($r=0,787620$), указывающая на содружественное их участие в патогенезе ДКА при СД 1 типа (табл. 3).

Таблица 3

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

<i>Показатель</i>	<i>Возраст</i>	<i>Длительность заболевания</i>	<i>Количество поступлений с ДКА в анамнезе</i>	<i>Глюкоза</i>	<i>HbA1c</i>	<i>МШК</i>	<i>МДА</i>	<i>ПОБ</i>	<i>8-ДГН</i>	<i>8-ИП</i>
<i>Возраст</i>	1,00	0,28	0,14	0,07	0,12	-0,22	0,05	-0,18	0,08	0,32
<i>Длительность заболевания</i>	0,28	1,00	0,78	0,26	0,57	-0,73	0,24	0,19	0,75	0,81
<i>Количество поступлений</i>	0,14	0,78	1,00	0,14	0,57	-0,76	0,36	0,05	0,64	0,82

<i>с ДКА в анамнезе</i>										
<i>Глюкоза</i>	0,07	0,26	0,14	1,00	0,33	-0,17	0,14	0,28	0,25	0,29
<i>HbA1c</i>	0,12	0,57	0,57	0,33	1,00	-0,36	0,11	0,09	0,62	0,58
<i>МШК</i>	-0,22	-0,73	-0,76	-0,17	-0,36	1,00	-0,49	-0,01	-0,52	-0,65
<i>МДА</i>	0,05	0,24	0,36	0,14	0,11	-0,49	1,00	-0,29	0,02	0,11
<i>ПОБ</i>	-0,18	0,19	0,05	0,28	0,09	-0,01	-0,29	1,00	0,25	0,09
<i>8-ДГН</i>	0,08	0,75	0,64	0,25	0,62	-0,51	0,02	0,25	1,00	0,78
<i>8-ИП</i>	0,32	0,81	0,82	0,29	0,58	-0,65	0,11	0,09	0,78	1,00

Полученные результаты исследования могут интерпретироваться, в первую очередь, в пользу выраженных проявлений ОС после манифестации ДКА у подростков с СД 1 типа. Во-вторых, авторами выявлены достоверные проявления когнитивной дисфункции на этом же этапе заболевания.

Оценка исследуемых авторами маркеров ОС при СД не является новым диагностическим тестом и была описана в других работах [4; 5]. Однако приводятся лишь данные о повышении 8-ИП у детей с СД 1 типа лишь на этапе субкомпенсации заболевания (неполная ремиссия) [4]. Оценка 8-ДГН при СД 1 типа в детском возрасте не проводилась вовсе, а лишь оценивалась динамика этого маркера у взрослых пациентов с СД 2 типа, где было отмечено его повышение [5]. Показано повышение МДА у детей с СД 1 типа, но не на этапе декомпенсации заболевания [9]. Оценка ПОБ у детей и подростков с СД 1 типа вообще не проводилась, только при СД 1 типа во взрослой популяции, где диагностировано повышение данного маркера [6]. Таким образом, авторами отмечено повышение показателей 8-ДГН и 8-ИП у подростков после манифестации ДКА, что говорит в пользу того, что именно при данном периоде заболевания отмечаются проявления ОС.

Выявленная авторами когнитивная дисфункция, после эпизода ДКА, также была отмечена и в других работах, в том числе у детей и подростков [10; 11]. Обнаруженная отрицательная динамика по церебральной функции после ДКА при наличии частых

декомпенсаций в анамнезе, а также связанная с длительностью заболевания, совпадает с результатами S. Ghetti с соавт., которые указывают на ту же связь [10].

Однако обнаруженная авторами корреляционная связь между выявленными высокими значениями некоторых маркеров ОС и низкими показателями когнитивной функции у подростков после манифестации ДКА, по-видимому, до этого не изучалась. То есть авторами впервые показано, что у подростков с СД 1 типа после перенесённого эпизода ДКА имеются проявления ОС и параллельное нарушение церебральной функции. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что проявления ОС могут быть важным триггером в развитии когнитивного дефицита на фоне СД 1 типа [12].

Результаты данного исследования позволяют предположить, что после манифестации ДКА наличие проявлений ОС является одним из важных патогенетических механизмов формирования когнитивной дисфункции у подростков с СД 1 типа. Важно отметить, что выраженность ОС напрямую была связана с длительностью заболевания и частотой декомпенсаций в анамнезе. Внедрение в диагностический арсенал при ДКА определения уровней 8-ДГН и 8-ИП позволит своевременно выявлять проявления ОС, а тестирование по МКШ позволит диагностировать когнитивную дисфункцию у подростков с СД 1 типа.

Заключение. Выявлено низкое содержание 8-ДГН и 8-ИП у пациентов с СД 1 типа, после манифестации ДКА, которые можно рассматривать как маркеры церебральной недостаточности. Обнаружены проявления когнитивного дефицита, которые коррелировали с высокими показателями 8-ДГН и 8-ИП. Максимально ранняя диагностика мозговой дисфункции, за счет определения данных маркеров ОС и дополнительного назначения антиоксидантной терапии, может снизить риск формирования и прогрессирования когнитивного дефицита у подростков с СД 1 типа.

Список литературы

1. Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз у детей и подростков: от патофизиологии до профилактики // Забайкальский медицинский вестник. 2021. № 2. С. 85-95.
2. Hoffman W.H., Whelan S.A., Lee N. Tryptophan, kynurenine pathway, and diabetic ketoacidosis in type 1 diabetes // PLoS One. 2021. Vol. 7. Is. 16. P. e0254116. DOI: 10.1371/journal.pone.0254116.
3. Mohideen K., Chandrasekar K., Ramsridhar S., Rajkumar C., Ghosh S., Dhungel S. Assessment of Oxidative Stress by the Estimation of Lipid Peroxidation Marker Malondialdehyde (MDA) in Patients with Chronic Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis // Int. J. Dent. 2023. Is. 2023. P. 6014706. DOI: 10.1155/2023/6014706.

4. Răchișan A.L., Hrușcă A., Căinap S., Pop T.L., Andreica M., Miu N., Samașca G. The activity of 8-iso-prostaglandin F2alpha as an oxidative stress marker in vivo in paediatric patients with type 1 diabetes mellitus and associated autoimmunities // *Clinical Laboratory*. 2014. Vol. 60. Is. 2. P. 253-259. DOI: 10.7754/clin.lab.2013.121141.
5. Thomas M.C., Woodward M., Li Q., Pickering R., Tikellis C., Poulter N., Cooper M.E., Marre M., Zoungas S., Chalmers J., ADVANCE Collaborative Group. Relationship Between Plasma 8-OH-Deoxyguanosine and Cardiovascular Disease and Survival in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the ADVANCE Trial // *Journal of the American Heart Association*. 2018. Vol. 7. Is.13. P. e008226. DOI: 10.1161/JAHA.117.008226.
6. Taylor E.L., Armstrong K.R., Perrett D., Hattersley A.T., Winyard P.G. Optimisation of an Advanced Oxidation Protein Products Assay: Its Application to Studies of Oxidative Stress in Diabetes Mellitus // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015. Is. 2015. P. 496271. DOI: 10.1155/2015/496271.
7. Vásquez K.A., Valverde E.M., Aguilar D.V., Gabarain H.J. Montreal Cognitive Assessment scale in patients with Parkinson Disease with normal scores in the Mini-Mental State Examination // *Dement Neuropsychol*. 2019. Vol. 1. Is. 13. P. 78-81. DOI: 10.1590/1980-57642018dn13-010008.
8. Kueakhai P., Chaithirayanon K., Chaiwichien A., Samrit T., Osotprasit S., Suksomboon P., Jaikua W., Sobhon P., Changklungmoa N. Monoclonal antibody against *Fasciola gigantica* glutathione peroxidase and their immunodiagnosis potential for fasciolosis // *Vet Parasitol*. 2019. Is. 276. P. 108979. DOI: 10.1016/j.vetpar.2019.108979.
9. Erciyas F., Taneli F., Arslan B., Uslu Y. Glycemic control, oxidative stress, and lipid profile in children with type 1 diabetes mellitus // *Archives of Medical Research*. 2004. Vol. 35. Is. 21. P. 34-40. DOI: 10.1016/j.arcmed.2003.10.002.
10. Ghetti S., Kuppermann N., Rewers A., Myers S.R., Schunk J.E., Stoner M.J., Garro A., Quayle K.S., Brown K.M., Trainor J.L., Tzimenatos L., DePiero A.D., McManemy J.K., Nigrovic L.E., Kwok M.Y., Perry 3rd C.S., Olsen C.S., Casper T.C., Glaser N.S. Cognitive Function Following Diabetic Ketoacidosis in Children With New-Onset or Previously Diagnosed Type 1 Diabetes // *Diabetes Care*. 2020. Vol. 11. Is. 43. P. 2768-2775. DOI: 10.2337/dc20-0187.
11. Cameron F.J., Scratch S.E., Nadebaum C., Northam E.A., Koves I., Jennings J., Finney K., Neil J.J., Wellard R.M., Mackay M., Inder T.E. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 6. Is. 37. P. 1554-62. DOI: 10.2337/dc13-190.
12. Быков Ю.В. Оксидативный стресс и диабетическая энцефалопатия: патофизиологические механизмы // *Современные проблемы науки и образования*. 2022. № 6-

2. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32314> (дата обращения: 14.06.2023). DOI: 10.17513/spno.32314.