

АНТИОКСИДАНТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА

Быков Ю.В., Муравьева А.А., Зинченко О.В., Яцук И.В.

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, e-mail: yubikov@gmail.com

Проведён обзор литературных данных по проблематике профилактики сахарного диабета (СД) 1 типа и его осложнений за счёт назначения антиоксидантов (АО). Данная эндокринопатия является распространенным, хроническим, аутоиммунным заболеванием, с большим количеством острых и хронических диабетических осложнений. Классическая инсулинотерапия, несмотря на свою доказанную эффективность, имеет большой процент побочных эффектов, что снижает приверженность пациентов к данному виду лечения. Оксидативный стресс представляет патологический процесс, связанный с усиленной продукцией свободных радикалов, а также снижением антиоксидантной защиты и рассматривается как важный патофизиологический механизм в развитии СД 1 типа и его осложнений. АО являются перспективными кандидатами в качестве профилактических средств при данном заболевании. Доклиническими исследованиями продемонстрирована эффективность некоторых АО: резольвина D1, α -липоевой кислоты, гидрокситирозола и Живучника живучего (*Sedum aizoon* L) в предотвращении развития СД 1 типа и его осложнений. В клинических исследованиях показана положительная роль ресвератрола, эмпаглифлозина, витаминов С и Е, L-аргинина, коэнзима Q10, добавок черники и облепихи, в качестве превентивной терапии при диабетических осложнениях. Назначение АО следует рассматривать в качестве дополнительной терапии, не исключая использования основной инсулинотерапии. Профилактическая эффективность АО при СД 1 типа должна быть предметом последующих клинических исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, диабетические осложнения, оксидативный стресс, антиоксиданты, профилактика.

ANTIOXIDANTS IN PREVENTION OF COMPLICATIONS TYPE 1 DIABETES

Bykov Yu.V., Muravyeva A.A., Zinchenko O.V., Yatsuk I.V.

Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: yubikov@gmail.com

A literature review was performed to explore the use of antioxidants for prevention of type 1 diabetes mellitus (DM) and its complications. This endocrinopathy is a highly prevalent chronic autoimmune disease accompanied by numerous acute and chronic diabetic complications. Conventional insulin therapy, despite its proven efficacy, comes with a high percentage of adverse effects, decreasing the patients' adherence to this kind of treatment. Oxidative stress is a pathological process characterized by elevated generation of free radicals and weakening of antioxidant defenses, and is considered a key pathophysiological mechanism underlying the development of type 1 DM and its complications. AO hold promise as potential preventive agents in this disease. Preclinical studies have demonstrated the efficacy of some AO, such as resolvin D1, α -lipoic acid, hydroxytyrosol and aizoon stonecrop (*Sedum aizoon* L), in preventing the development of type 1 DM and its complications. In clinical trials, positive effects have been demonstrated by resveratrol, empagliflozin, vitamins C and E, L-arginine, coenzyme Q10, and blueberry- and sea buckthorn-based supplements, when used as preventive treatments of diabetic complications. AO should be considered for prescription as an adjunctive therapy, and not as a substitute to the main insulin treatment. The prophylactic efficacy of AO in type 1 DM should be investigated further in future clinical trials.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, diabetic complications, oxidative stress, antioxidants, preventive treatment.

Сахарный диабет (СД) 1 типа является одной из распространенных эндокринопатий, с частым дебютом в детском и подростковом возрасте [1, 2]. Данная форма СД встречается примерно у 5–10% среди всех пациентов с данной эндокринопатией [2]. СД 1 типа – хроническое, аутоиммунное заболевание, характеризующееся разрушением инсулин-продуцирующих клеток поджелудочной железы [3, 4, 5]. Хроническая гипергликемия на фоне

данного заболевания приводит к высокой частоте развития острых и хронических осложнений, включая диабетическую ретинопатию, нефропатию и нейропатию [1, 2, 6]. Диабетические осложнения, вызванные СД 1 типа, являются основной причиной снижения качества жизни и летальности у этого контингента пациентов [2].

Классической терапевтической стратегией пациентов с СД 1 типа на сегодняшний день является введение экзогенного инсулина (заместительная инсулинотерапия на протяжении всей жизни) для поддержания нормального уровня глюкозы в крови [4, 5]. С другой стороны, пациенты с СД 1 типа не всегда могут достичь целевых уровней гликемии, даже при интенсивном лечении инсулином [7].

В связи с этим, новые дополнительные и альтернативные методы лечения и профилактики могут оказаться эффективными для пациентов с СД 1 типа с точки зрения достижения удовлетворительного уровня гликемии, предотвращения острых и хронических осложнений и/или замедления прогрессирования заболевания, а также обладающие минимальными побочными эффектами [2, 8, 9]. Эффективное профилактическое вмешательство, особенно на ранней стадии СД 1 типа, крайне важно, поскольку сохранение функции β -клеток улучшает метаболический контроль, предотвращает от эпизодов острой гипогликемии и защищает организм от долгосрочных диабетических осложнений [10].

Понятие об оксидативном стрессе

Свободные радикалы (СР) представляют собой побочные продукты метаболизма и эфемерные химические соединения, содержащие один или несколько неспаренных электронов, которые генерируются в ходе метаболических реакций [11, 12]. Существуют различные формы СР, такие как: активные формы кислорода (АФК), которые включают в себя - гидроксил (\bullet OH), супероксид ($O_2 \bullet^-$), перекись водорода (H_2O_2) и соляную кислоту (НОСl), а также активные формы азота (АФА): оксид азота (NO), диоксид азота (NO_2) и нерадикальный пероксинитрит ($ONOO^-$) [13, 14]. Помимо этого, некоторые производные тяжелых металлов (например, трёхвалентное железо и медь), обладают свойствами СР [12]. Известно, что СР играют физиологическую роль во многих молекулярных процессах организма, таких как: клеточная передача сигналов, синаптическая пластичность, формирование памяти, защита от патогенов, контроль процессов апоптоза и аутофагии [11, 12, 15].

Когда образование СР превышает физиологический диапазон, оно преодолевает антиоксидантные механизмы клеток и приводит к возникновению ОС [12]. Согласно современным представлениям, ОС - это несбалансированный и патологический окислительно-восстановительный статус, который характеризуется перепроизводством и накоплением АФК/АФА и снижением работы антиоксидантных систем в клетках или тканях [16, 17, 18].

Последствием чрезмерного воздействия/выработки АФК/АФА является перекисное окисление липидов (ПОЛ) и окисление сульфгидрильных групп ключевых белков (таких как ферменты, мембранные белки и т. д.) [14]. Более того, АФК/АФА могут вызывать экспрессию специфических факторов, включая ядерный фактор каппа В (NF-κB) и индуцируемый гипоксией фактор-1α (HIF-1α), что приводит к нарушениям пролиферации и гибели клеток [14].

Большинство биологических клеток имеют внутренний защитный антиоксидантный механизм, включающий различные ферменты, такие как: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ) и глутатион (ГТ), которые защищают клетки от атаки СР [12]. В физиологической среде системы антиоксидантной защиты нейтрализуют избыток АФК и предотвращают последующие окислительные повреждения клеток [14, 15]. Все аэробные организмы содержат антиоксиданты (АО), как ферментативные, так и неферментативные, которые могут поддерживать окислительно-восстановительный баланс, противодействуя ОС, индуцированному АФК [14].

Окислительный стресс в патофизиологии СД 1 типа и его осложнениях

ОС может быть вовлечён в патофизиологию СД 1 типа, в первую очередь за счёт повреждения β-клеток поджелудочной железы и снижения чувствительности к инсулину в периферических тканях [1, 13, 19]. Островковые β-клетки поджелудочной железы достаточно чувствительны к повреждению АФК из-за относительно низкого содержания и активности антиоксидантных ферментов, которые могут напрямую повреждать β-клетки и активировать многие редокс-чувствительные сигнальные пути, главным образом, такие как: TLRs/NF-κB и Nrf2/Keap1/ [19].

ОС также вовлечён в патогенез и прогрессирование микро-и макрососудистых осложнений СД 1 типа, включая диабетическую нейропатию, ретинопатию, нефропатию и сердечно-сосудистые заболевания [14, 18, 20]. Патофизиологические механизмы, способствующих увеличению и утяжелению диабетических осложнений на фоне ОС, включают: 1) увеличение экспрессии рецептора конечных продуктов гликирования (КПГ); 2) увеличение внутриклеточного образования КПГ; 3) увеличение потока глюкозы и других сахаров через полиоловый путь; 4) активация изоформ протеинкиназы С; 5) повышенная активность гексозаминового пути [13, 16, 21].

Известно, что хроническая гипергликемия усиливает метаболизм глюкозы в эндотелиальных клетках, гранулоцитах, моноцитах и тромбоцитах, что сопровождается увеличением продукции АФК [21, 22]. В отличие от других клеток (клеток скелетных мышц, адипоцитов и клеток печени), эндотелиальные клетки сосудов демонстрируют меньшую способность снижать поглощение глюкозы при повышении внеклеточных уровней глюкозы

[11]. Это приводит к эндотелиальной внутриклеточной гипергликемии и последующему повреждению сосудов на фоне ОС [11].

В эндотелиальных клетках усиливается метаболизм глюкозы по полиольному пути, в результате чего снижается соотношение восстановленной формы НАДФН никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН) к его окисленной форме (НАДФ⁺) и увеличивается соотношение восстановленной формы НАДН никотинамиддинуклеотидфосфата (НАДН) до его окисленной формы (НАД⁺) [23]. НАДН вырабатывается в избыточном количестве из-за гипергликемии, активации гликолитических и полиольного путей, тогда как выработка НАД⁺ снижается из-за сверхактивации поли-АДФ-рибозополимеразы, которая использует это соединение в качестве субстрата [24]. Нарушения окисления НАДН и НАД⁺ ответственны за перепроизводство АФК, а пониженное внутриклеточное содержание НАДФН снижает его доступность (например, для ГТ, одного из основных антиоксидантных соединений организма), что дополнительно усугубляет ОС [25, 26, 27].

Современные исследования показали, что хроническая гипергликемия приводит к образованию АФК посредством гликозилирования, окисления глюкозы и полиолов, что повреждает β-клетки поджелудочной железы, приводит к нарушению высвобождения инсулина и формированию резистентности к инсулину [18]. Хроническая гипергликемия ослабляет эндогенную антиоксидантную систему защиты и сама по себе является мощным индуктором ОС [15, 28].

Антиоксиданты в профилактике сахарного диабета 1 типа

АО - это химические вещества, отвечающее за регулирование окислительно-восстановительного состояния путём ограничения и/или замедления окисления других субстратов [11]. АО, которые борются с ОС, должны быть способны предотвращать и восстанавливать повреждения, вызванные СР [13]. Существуют различные разновидности АО для устранения АФК и предотвращения окислительного повреждения биологических мембран [21]. Основные АО включают витамины А, С и Е, ГТ, антиоксидантные ферменты: СОД, КАТ, глутатионредуктазу, а также α-липоевую кислоту, коэнзим Q10, биофлавоноиды, кофакторы (фолиевая кислота, витамины В1, В2, В6, В12) и минералы-АО (медь, цинк, селен и марганец) [13]. Природные (или пищевые) АО включают витамины А, С, Е и каротиноиды, внутриклеточные (или ферментативные) АО, состоят из СОД, КАТ и ГТ [21]. Ферментативные АО удаляют АФК, катализируя восстановление $O_2^{\bullet-}$, расщепление H_2O_2 или гидропероксиды липидов до H_2O и липидных спиртов [29].

АО обладают высокой эффективностью и защищают от ОС, вызванного СР, с помощью трёх основных механизмов: 1) поглощают и способствуют уменьшению АФК; 2) ингибируют

образования СР путём комплексообразования металлов; 3) предотвращают окислительные реакции распространения за счёт обмена протонов на СР [30].

Большой объём литературы, основанной на экспериментах *in vitro* и *in vivo*, свидетельствует о том, что АО играют ключевую роль в снижении АФК при различных хронических заболеваниях [31]. АО могут быть эффективными терапевтическими средствами для уменьшения гомеостатической дисрегуляции, вызванной хроническим ОС, в том числе и при СД 1 типа [31].

Показано что антиоксидантные добавки, усиливающие антиоксидантную защиту, могут уменьшить резистентность к инсулину и улучшить функцию β -клеток [18]. Недавно были предприняты попытки разработать ряд профилактических стратегий для СД 1 типа, направленных на купирование ОС, с использованием антиоксидантных добавок, таких как: ферментные аналоги АО (миметики СОД/КАТ/ГТ), витамины (А, С, Е), β -каротин, флавоноиды, селен, цинк, N-ацетилцистеин и CoQ10 [11].

Доклинические исследования профилактической эффективности антиоксидантов при сахарном диабете 1 типа

Резольвин D1, член семейства специализированных про-рассасывающихся липидных медиаторов, оказывает проантиоксидантное, противовоспалительное и антиапоптотическое действие путем связывания с рецепторами проразрешающих медиаторов - ALX/FPR2 или GPR32 [32]. На экспериментальных моделях СД 1 типа показано, что резольвин D1 может предотвращать развитие СД 1 типа, благодаря своему антиоксидантному, антиапоптотическому и противовоспалительному действию, а также активации гена Pdx, который необходим для пролиферации β -клеток поджелудочной железы [4].

α -липоевая кислота является мощным АО, способным поглощать АФК и хелатировать ионы металлов [5]. Она также участвует в метаболизме других клеточных АО, включая витамины С и Е, а также ГТ [5]. По данным экспериментальных работ, назначение α -липоевой кислоты животным снижало частоту возникновения СД 1 типа, за счет купирования ОС и мощного профилактического эффекта, направленного на повышение антиоксидантной защиты организма [5].

Гидрокситирозол - самый мощный АО, содержащийся в оливках и оливковом масле, способен противодействовать ОС, воспалению и старению сосудов, улучшая в первую очередь функцию эндотелия [33]. В экспериментах на животных он оказывал выраженное профилактическое антиоксидантное и нефропротективное действие на экспериментальной модели СД 1 типа [34]. После введения гидрокситирозола достоверно снижалась частота возникновения диабетической нефропатии за счёт купирования ОС [34].

Живучник живучий (*Sedum aizoon L.*), флаваноид, показал хорошую антиоксидантную способность в экспериментах *in vitro* [19]. Он может эффективно улучшить метаболизм глюколипидов и повышать эффективность ферментов антиоксидантной защиты у мышей с СД 1 типа, уменьшать повреждение в клетках печени и регулировать окислительно-восстановительный дисбаланс в организме путём модуляции сигнального пути Nrf2/Keap1/AR, за счет чего проявляется его профилактическое действие на диабетические осложнения [19].

Клинические исследования профилактической эффективности антиоксидантов при сахарном диабете 1 типа

Ресвератрол - это полифенол, обладающий доказанными в клинических исследованиях биологическими свойствами, такими как антиоксидантная и противовоспалительная активность [35]. Пациенты с СД 1 типа получали ресвератрол в капсулах по 500 мг два раза в сутки, в течение 60 дней, который значительно снижал уровни гликированного гемоглобина (HbA1c), основного маркера ОС - малонового диальдегида (МДА) и увеличивал общую антиоксидантную способность у пациентов с СД 1 типа, что проявлялось в улучшении гликемического профиля и снижении риска возникновения диабетических осложнений [2].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, представляют собой относительно новый класс противодиабетических препаратов, которые эффективно снижают уровень глюкозы в крови [15]. Эмпаглифлозин, один из представителей данной группы, может напрямую ослаблять ОС и воспаление за счет усиления экспрессии ГТ и подавления сигнальных путей IKK/NFκB, MKK7/JNK и JAK2/STAT1 при СД 1 типа [15]. В данном исследовании 40 пациентов с СД 1 типа были рандомизированы на четыре группы: 1) контрольная (плацебо); 2) эмпаглифлозин 25 мг в день; 3) метформин 2000 мг в день и 4) комбинация эмпаглифлозин+метформин (25 мг и 2000 мг в день) [36]. Показано, что именно комбинация эмпаглифлозин+метформин обладает наиболее сильным антиоксидантным и противовоспалительным действием, которое отражается в профилактическом улучшении функции сосудов при СД 1 типа [36].

Витамин С является эффективным водорастворимым АО, который оказывает мощный профилактический эффект при повреждении органов и тканей, на фоне СД 1 типа и ОС [18]. На 20 пациентах с СД 1 типа было показано, что витамин С улучшает защитное действие глюкагоноподобного пептида 1 на эндотелиальную дисфункцию и воспаление во время эпизодов острой гипогликемии при СД 1 типа, что можно рассматривать как профилактический эффект на сосудистую дисфункцию при данном заболевании [37].

Многочисленные исследования в литературе доказали способность витамина Е противодействовать диабетическим осложнениям при СД 1 типа [14]. 20 детей с СД 1 типа

получали 600 мг витамина Е в день в течение трех месяцев [38]. После приема витамина Е у пациентов было обнаружено достоверное снижение ($p < 0,05$) уровней МДА и значительное повышение уровней ГТ ($p < 0,05$) и витамина Е ($p < 0,05$), что снижало риск возникновения микрососудистых осложнений [38]. В другом клиническом исследовании прием высоких доз витамина Е (1200 мг/день) снижал проявления микроальбуминурии и маркеров ОС у пациентов СД 1 типа, что указывает на наличие превентивного эффекта на проявления диабетической нефропатии [39].

Аминокислота L-аргинин связана с ослаблением ОС, предотвращая снижение регуляции клеточных АО [40]. Помимо этого она является мощным стимулятором секреции эндокринной системы, поскольку индуцирует секрецию инсулина и глюкагона, которые играют важную роль в метаболизме глюкозы [40]. Результаты данного исследования, в котором было проанализировано влияние добавок L-аргинина (7 г/день в течение 1 недели) на кровотоки в нижних конечностях и маркеры ОС подчеркивают важность L-аргинина для профилактики сосудистой дисфункции у пациентов с СД 1 типа [41].

Коэнзим Q10, как и другие АО, ингибирует определенные ферменты, участвующие в образовании СР, ослабляет ОС и предотвращает иницирование и распространение ПОЛ в клеточных мембранах [42]. Было изучено функциональное состояние почек, выраженность метаболических нарушений, интенсивность ПОЛ и активность антиоксидантной системы у 30 пациентов (18-36 лет) с СД 1 типа и диабетической нефропатией различной степени компенсации до и после стандартной инсулинотерапии или комбинированным лечением с коэнзимом Q10 [43]. В результате комбинированной терапии с коэнзимом Q10 наблюдалось более эффективное купирование гипергликемии, снижение концентрации HbA1c, улучшение азотистого обмена, что указывает на наличие у данного АО профилактического эффекта при поражении почек на фоне СД 1 типа [43].

Черника богата биологически активными антоцианами, которые способствуют предотвращению ожирения и СД [44]. Облепиха содержит каротиноиды, флавоноиды и витамины (А, В, С, Е и К), которые могут предотвратить ОС [45]. 30 детей с СД 1 типа получали лечение концентратом черники и облепихи в течение 2-х месяцев [46]. Через два месяца применения препарата активность СОД эритроцитов была достоверно выше ($p < 0,05$), а уровни HbA1c были достоверно ниже ($p < 0,05$), что улучшало течение заболевания. Полученные результаты позволяют предположить, что лечение данной биологически активной добавкой оказывает положительный эффект при лечении детей с СД 1 типа и ее следует рассматривать как профилактический препарат в борьбе с СД [46].

Заключение

Профилактические мероприятия при СД 1 типа и его осложнениях имеют огромную актуальность в области современной эндокринологии, в связи с нерешенностью многих вопросов относительно спектра и доказательной базы применяемых превентивных фармакологических препаратов. ОС может рассматриваться как ведущее патофизиологическое звено не только в возникновении диабетических осложнений, но и в патогенезе самого СД 1 типа. В связи с этим, назначение АО в качестве профилактических средств при данном заболевании может являться обоснованным. Однако назначение данной группы препаратов все же следует рассматривать в качестве дополнительной терапии на базе классической инсулинотерапии. Необходимы дальнейшие и более глубокие клинические исследования, основанные на принципах доказательной медицины, подтверждающие эффективность превентивной терапии АО при СД 1 типа и его осложнениях в различных возрастных когортах.

Список литературы

1. Быков Ю.В., Батулин В.А. Роль оксидативного стресса в патофизиологии сахарного диабета 1-го типа // Патогенез. 2022. № 4. С. 35-39. DOI: 0000-0003-4705-3823.
2. Movahed A., Raj P., Nabipour I., Mahmoodi M., Ostovar A., Kalantarhormozi M., Netticadan T. Efficacy and Safety of Resveratrol in Type 1 Diabetes Patients: A Two-Month Preliminary Exploratory Trial // *Nutrients*. 2020. Vol. 12. Is. 1. P. 161. DOI: 10.3390/nu12010161.
3. Elhassan S., Dong F., Buckner T., Johnson R.K., Seifert J.A., Carry P.M. Investigating iron intake in risk of progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: The diabetes autoimmunity study in the young // *Front Immunol*. 2023. Is. 14. P. 1124370. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1124370.
4. Bathina S., Das U.N. Resolvin D1 Decreases Severity of Streptozotocin-Induced Type 1 Diabetes Mellitus by Enhancing BDNF Levels, Reducing Oxidative Stress, and Suppressing Inflammation // *Int. J. Mol Sci*. 2021. Vol. 22. Is. 4. P. 1516. DOI: 10.3390/ijms22041516.
5. Huang S.H., Kuo S.L., Chen S.J., Lin J.R., Chen Y.W., Hong Z.J. Alpha-Lipoic Acid Inhibits Spontaneous Diabetes and Autoimmune Recurrence in Non-Obese Diabetic Mice by Enhancing Differentiation of Regulatory T Cells and Showed Potential for Use in Cell Therapies for the Treatment of Type 1 Diabetes // *Int. J. Mol Sci*. 2022. Vol. 23. Is. 3. P. 1169. DOI: 10.3390/ijms23031169.
6. Katsarou A., Gudbjornsdottir S., Rawshani A., Dabelea D., Bonifacio E., Anderson B.J. Type 1 diabetes mellitus // *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2017. Vol. 3. P. 17016. DOI: 10.1038/nrdp.2017.16.

7. Miller K.M., Foster N.C., Beck R.W., Bergenstal R.M., DuBose S.N., DiMeglio L.A. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: Updated data from the T1D Exchange clinic registry // *Diabetes Care*. 2015. Is. 38. P. 971–978. DOI: 10.2337/dc15-0078.
8. Dandona P., Mathieu C., Phillip M., Hansen L., Tschöpe D., Thorén F. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes: The DEPICT-1 52-Week Study // *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41. P. 2552–2559. DOI: 10.2337/dc18-1087.
9. Norris J.M., Johnson R.K., Stene L.C. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology // *Lancet Diabetes endocrinology*. 2020. Vol. 8. Is. 3. P. 226–38. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30412-7.
10. Быков Ю.В. Принципы профилактики сахарного диабета 1 типа в педиатрической практике // *Российский педиатрический журнал*. 2023. № 4. С. 21. DOI: 10.46563/1560-9561-2023-26-S4.
11. Zhang P., Li T., Wu X., Nice E.C., Huang C., Zhang Y. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies // *Front Med*. 2020. Vol. 14. Is. 5. P. 583-600. DOI: 10.1007/s11684-019-0729-1.
12. Yaribeygi H., Sathyapalan T., Atkin S.L., Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus // *Oxid Med Cell Longev*. 2020. Vol. 2020. P. 8609213. DOI: 10.1155/2020/8609213.
13. Rahimi-Madiseh M., Malekpour-Tehrani A., Bahmani M., Rafieian-Kopaei M. The research and development on the antioxidants in prevention of diabetic complications // *Asian Pac J. Trop Med*. 2016. Vol. 9. Is. 9. P. 825-831. DOI: 10.1016/j.apjtm.2016.07.001.
14. Ciarcià G., Bianchi S., Tomasello B., Acquaviva R., Malfa G.A., Naletova I. Vitamin E and Non-Communicable Diseases: A Review // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10. Is. 10. P. 2473. DOI: 10.3390/biomedicines10102473.
15. Yaribeygi H., Hemmati M.A., Nasimi F., Maleki M., Jamialahmadi T., Reiner I. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Empagliflozin Increases Antioxidative Capacity and Improves Renal Function in Diabetic Rats // *J. Clin. Med*. 2023. Vol. 12. Is. 11. P. 3815. DOI: 10.3390/jcm12113815.
16. An Y., Xu B.T., Wan S.R., Ma X.M., Long Y., Xu Y., Jiang Z.Z. The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction // *Cardiovasc Diabetol*. 2023. Vol. 22. Is. 1. P. 237. DOI: 10.1186/s12933-023-01965-7.
17. Black H.S. A Synopsis of the Associations of Oxidative Stress, ROS, and Antioxidants with Diabetes Mellitus // *Antioxidants (Basel)*. 2022. Vol. 11. Is. 10. P. 2003. DOI: 10.3390/antiox11102003.

18. Shi L., Du X., Guo P., Huang L., Qi P., Gong Q. Ascorbic acid supplementation in type 2 diabetes mellitus // *Medicine (Baltimore)*. 2020. Vol. 99. Is. 45. P. 23125. DOI: 10.1097/MD.00000000000023125.
19. Qi X., Lu X.T., Sun X.H., Lin C.Q., Cui C.B. The regulatory effect of total flavonoids of *Sedum aizoon* L. on oxidative stress in type 1 diabetic mice // *Curr Res Food Sci*. 2022. Is. 5. P. 1140-1147. DOI: 10.1016/j.crfs.2022.06.010.
20. Rurali E., Noris M., Chianca A., Donadelli R., Banterla F., Galbusera M. ADAMTS13 predicts renal and cardiovascular events in type 2 diabetic patients and response to therapy // *Diabetes*. 2013. Vol. 62. Is. 10. P. 3599–3609. DOI: 10.2337/db13-0530.
21. Alkholy U.M., Abdalmonem N., Zaki A., Elkoumi M.A., Hashim M.I.A., Basset M.A.A., Salah H.E. The antioxidant status of coenzyme Q10 and vitamin E in children with type 1 diabetes // *J. Pediatr (Rio J)*. 2019. Vol. 95. Is. 2. P. 224-230. DOI: 10.1016/j.jpmed.2017.12.005.
22. Clyne A.M. Endothelial response to glucose: Dysfunction, metabolism, and transport // *Biochem. Soc. Trans*. 2021. Is. 49. P. 313–325. DOI: 10.1042/BST20200611.
23. Wu J., Jin Z., Zheng H., Yan L.J. Sources and implications of NADH/NAD(+) redox imbalance in diabetes and its complications // *Diabetes Metab. Syndr. Obes. Targets Ther*. 2016. Is. 9. P. 145–153. DOI: 10.2147/DMSO.S106087.
24. Yan L.J. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: From reductive stress to oxidative stress // *J. Diabetes Res*. 2014. Is. 2014. P. 137919. DOI: 10.1155/2014/137919.
25. Vinogradov V., Grivennikova G. Oxidation of NADH and ROS production by respiratory complex I. *Biochim. Biophys // Acta Bioenergy*. 2016. Is. 1857. P. 863–871. DOI: 10.1016/j.bbabi.2015.11.004.
26. Iacobini C., Vitale M., Pesce C., Pugliese G., Menini S. Diabetic Complications and Oxidative Stress: A 20-Year Voyage Back in Time and Back to the Future // *Antioxidants*. 2021. Is. 10. P. 727. DOI: 10.3390/antiox10050727.
27. Quijano C., Trujillo M., Castro L., Trostchansky A. Interplay between oxidant species and energy metabolism. *Redox Biol*. 2016. Is. 8. P. 28–42. DOI: 10.1016/j.redox.2015.11.010.
28. Nasri H., Rafieian-Kopaei M. Protective effects of herbal antioxidants on diabetic kidney disease // *J. Res Med Sci*. 2014. Vol.19. Is. 1. P. 82-83.
29. Marrazzo G., Barbagallo I., Galvano F., Malaguarnera M., Gazzolo D., Frigiola A. Role of dietary and endogenous antioxidants in diabetes // *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014. Vol. 54. Is. 12. P. 1599–1616. DOI: 10.1080/10408398.2011.644874.
30. Bazinet L., Doyen A. Antioxidants, mechanisms, and recovery by membrane processes // *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017. Vol. 57. Is. 4. P. 677-700. DOI: 10.1080/10408398.2014.912609.

31. Pickering R.J., Rosado C.J., Sharma A., Buksh S., Tate M., de Haan J.B. Recent novel approaches to limit oxidative stress and inflammation in diabetic complications // *Clin Transl Immunology*. 2018. Vol. 7. Is. 4. P. e1016. DOI: 10.1002/cti2.1016.
32. Yang M., Song X.Q., Han M., Liu H. The role of Resolvin D1 in liver diseases // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2022. Is. 160. P. 106634. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2022.106634.
33. Vijakumaran U., Shanmugam J., Heng J.W., Azman S.S., Yazid M.D., Haizum Abdullah N.A., Sulaiman N. Effects of Hydroxytyrosol in Endothelial Functioning: A Comprehensive Review // *Molecules*. 2023. Vol. 28. Is. 4. P. 1861. DOI: 10.3390/molecules28041861.
34. Rodríguez-Pérez M.D., López-Villodres J.A., Arrebola M.M., Martín-Aurioles E., Fernández-Prior Á. Nephroprotective Effect of the Virgin Olive Oil Polyphenol Hydroxytyrosol in Type 1-like Experimental Diabetes Mellitus: Relationships with Its Antioxidant Effect // *Antioxidants (Basel)*. 2021. Vol. 10. Is. 11. P. 1783. DOI: 10.3390/antiox10111783.
35. Santos M.A., Franco F.N., Caldeira C.A., de Araújo G.R., Vieira A., Chaves M.M. Resveratrol has its antioxidant and anti-inflammatory protective mechanisms decreased in aging // *Arch Gerontol Geriatr.* 2023. Vol. 107. P. 104895. DOI: 10.1016/j.archger.2022.104895.
36. Janić M., Cankar M., Šmid J., France Štiglic A., Jerin A., Šabovič M. Empagliflozin-Metformin Combination Has Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties that Correlate with Vascular Protection in Adults with Type 1 Diabetes // *J. Diabetes Res.* 2022. Vol. 2022. P. 6796470. DOI: 10.1155/2022/6796470.
37. Ceriello A., Novials A., Ortega E., Canivell S., La Sala L., Pujadas G. Vitamin C further improves the protective effect of glucagon-like peptide-1 on acute hypoglycemia-induced oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. Is. 12. P. 4104-4108. DOI: 10.2337/dc13-0750.
38. Gupta S., Sharma T.K., Kaushik G.G., Shekhawat V.P.S. Vitamin E supplementation may ameliorate oxidative stress in type 1 diabetes mellitus patients // *Clin Lab*. 2011. Vol. 57 (5-6). P. 379-386.
39. Giannini C., Lombardo F., Currò F., Pomilio M., Bucciarelli T., Chiarelli F., Mohn A. Effects of high-dose vitamin E supplementation on oxidative stress and microalbuminuria in young adult patients with childhood onset type 1 diabetes mellitus // *Diabetes Metab Res Rev.* 2007. Vol. 23. Is. 7. P. 539-546. DOI: 10.1002/dmrr.717.
40. Forzano I., Avvisato R., Varzideh F., Jankauskas S.S., Cioppa A., Mone P. L-Arginine in diabetes: clinical and preclinical evidence // *Cardiovasc Diabetol.* 2023. Vol. 22. Is. 1. P. 89. DOI: 10.1186/s12933-023-01827-2.

41. Fayh A.P., Krause M., Rodrigues-Krause J., Ribeiro J.L., Ribeiro J.P., Friedman R. Effects of L-arginine supplementation on blood flow, oxidative stress status and exercise responses in young adults with uncomplicated type I diabetes // *Eur. J. Nutr.* 2013. Vol. 52. Is. 3. P. 975-983. DOI: 10.1007/s00394-012-0404-7.
42. Samimi F., Baazm M., Eftekhar E., Rajabi S., Goodarzi M.T., Jalali Mashayekhi F. Possible antioxidant mechanism of coenzyme Q10 in diabetes: impact on Sirt1/Nrf2 signaling pathways // *Res Pharm Sci.* 2019. Vol. 14. Is. 6. P. 524-533. DOI: 10.4103/1735-5362.272561.
43. Dzugkoev S.G., Kaloeva M.B., Dzugkoeva F.S. Effect of combination therapy with coenzyme Q10 on functional and metabolic parameters in patients with type 1 diabetes mellitus // *Bull Exp Biol Med.* 2012. Vol. 152. Is. 3. P. 364-366. DOI: 10.1007/s10517-012-1529-7.
44. Zhu C.W., Lü H., Du L.L., Li J., Chen H., Zhao H.F. Five blueberry anthocyanins and their antioxidant, hypoglycemic, and hypolipidemic effects in vitro // *Front Nutr.* 2023. Is. 10. P. 1172982. DOI: 10.3389/fnut.2023.1172982.
45. Middha S.K., Usha T., Basistha B.C., Goyal A.K. Amelioration of antioxidant potential, toxicity, and antihyperglycemic activity of *Hippophae salicifolia* D. Don leaf extracts in alloxan-induced diabetic rats // *3 Biotech.* 2019. Vol. 9. Is. 8. P. 308. DOI: 10.1007/s13205-019-1840-3.
46. Nemes-Nagy E., Szocs-Molnár T., Dunca I., Balogh-Sămărghișan V., Hobai S., Morar R. Effect of a dietary supplement containing blueberry and sea buckthorn concentrate on antioxidant capacity in type 1 diabetic children // *Acta Physiol Hung.* 2008. Vol. 95. Is. 4. P. 383-393. DOI: 10.1556/APhysiol.95.2008.4.5.