

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНСУЛИНОЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА НА ПАРАМЕТРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

Михалёва А.Ю.¹, Болевич С.Б.¹, Воробьев С.И.¹, Болевич С.С.¹, Яковлевич В.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, e-mail: stasy29051994@mail.ru;

²Крагуевацкий университет, Крагуевац, Сербия

Одним из ведущих механизмов развития и прогрессирования сахарного диабета является дисбаланс между активностью свободнорадикальных процессов и состоянием системы антиоксидантной защиты. Целью исследования стало изучение влияния гипербарической оксигенации на параметры окислительного стресса при лечении крыс с экспериментальным инсулинозависимым сахарным диабетом. Материалы и методы: 24 крысы линии Вистар были разделены на 4 группы по 6 животных в каждой. В 1-ю группу (контрольную) были включены крысы с сахарным диабетом; во 2-ю группу – крысы с сахарным диабетом, получавшие лечение инсулином; в 3-ю группу – крысы с сахарным диабетом, получавшие комбинированное лечение: инсулинотерапию и гипербарическую оксигенацию; в 4-ю группу – животные с сахарным диабетом, лечение которых проводилось только с помощью гипербарической оксигенации. В крови всех экспериментальных крыс исследовали содержание супероксидного анион-радикала, перекиси водорода, малонового диальдегида, уровень оксида азота, активность супероксиддисмутазы, каталазы, концентрацию восстановленного глутатиона. Полученные результаты: у животных 2, 3, 4-й групп проводимое лечение сопровождалось тенденцией к снижению содержания биомаркеров окислительного стресса – супероксидного анион-радикала, пероксида водорода, индекса перекисного окисления липидов, оксида азота – по сравнению с их уровнями у крыс контрольной группы. При этом менее выраженный окислительный стресс наблюдался в 3-й и 4-й группах. Антиоксидантные ферменты окислительного стресса (супероксиддисмутаза, каталаза и восстановленный глутатион) в группах лечения 2, 3 и 4 проявляли тенденцию к увеличению их показателей по сравнению с 1-й контрольной группой. В 3-й и 4-й группах зафиксирован более выраженный антиоксидантный эффект. Заключение: исследование показало, что гипербарическая оксигенация при лечении крыс с инсулинозависимым сахарным диабетом влияет на параметры окислительного стресса и оказывает антиоксидантный эффект.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипербарическая оксигенация, биомаркеры окислительного стресса.

THE EFFECT OF HYPERBARIC OXYGENATION IN THE TREATMENT OF INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS ON OXIDATIVE STRESS PARAMETERS

Mikhaleva A.Y.¹, Bolevich S.B.¹, Vorobev S.I.¹, Bolevich S.S.¹, Yakovlevich V.^{1,2}

¹Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: stasy29051994@mail.ru;

²Kragujevac University, Kragujevac

One of the leading mechanisms of development and progression of diabetes mellitus is the imbalance between the activity of free-radical processes and the state of the antioxidant defence system. The aim of the study was to investigate the effect of hyperbaric oxygenation on oxidative stress parameters during treatment of rats with experimental insulin-dependent diabetes mellitus. Materials and methods: 24 Wistar rats were divided into 4 groups of 6 animals each. The 1st group (control group) included rats with diabetes mellitus; the 2nd group included rats with diabetes mellitus treated with insulin; the 3rd group included rats with diabetes mellitus treated with combined insulin therapy and hyperbaric oxygenation; the 4th group included animals with diabetes mellitus treated only with hyperbaric oxygenation. The content of superoxide anion radical, hydrogen peroxide, malonic dialdehyde, nitric oxide level, activity of superoxide dismutase, catalase, concentration of reduced glutathione were investigated in the blood of all experimental rats. Results obtained: In animals of groups 2, 3, 4 the conducted treatment was accompanied by a tendency to decrease the content of biomarkers of oxidative stress - superoxide anion radical, hydrogen peroxide, lipid peroxidation index, nitric oxide - in comparison with their levels in rats of the control group. At the same time, less pronounced oxidative stress was observed in groups 3 and 4. Antioxidant enzymes of oxidative stress (superoxide dismutase, catalase, and reduced glutathione) in treatment groups 2, 3 and 4 showed a tendency to increase their indices in comparison with the 1st control group. A more pronounced antioxidant effect was recorded in groups 3 and 4. Conclusion: The study showed that hyperbaric oxygenation in the treatment of rats with insulin-dependent diabetes mellitus affects the parameters of oxidative stress and has an antioxidant effect.

Keywords: diabetes mellitus, hyperbaric oxygen therapy, biomarkers of oxidative stress.

Сахарный диабет (СД) представляет группу гетерогенных заболеваний, в основе которых лежит повышение концентрации глюкозы в крови. СД – хроническое заболевание, связанное с нарушением, прежде всего, углеводного обмена веществ, что со временем приводит к серьезным поражениям сосудов сердца, почек, глаз и нервов [1; 2]. СД считается ведущей причиной сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического характера, хронической почечной недостаточности, ретинопатии, приводящей к слепоте, макроангиопатии, заканчивающейся ампутацией сегментов нижних конечностей, повышением общей смертности населения и т.д. Причины смертей 1,6 миллиона людей в год напрямую связаны с СД [3].

В настоящее время для лечения СД используется гипербарическая оксигенация (ГБО). Гипербарическая терапия - это клиническое лечение, направленное на повышение уровня кислорода в крови и тканях. Использование ГБО для лечения инсулинозависимого СД влияет на изменение параметров окислительного стресса, молекулярных механизмов в крови больных. Многие исследования были посвящены изучению физиологических эффектов ГБО на функциональное состояние эндотелия, а также на изменения концентрации и действия физиологических медиаторов сосудистой функции, таких как оксид азота (NO) [4; 5], ацетилхолин [5], метаболиты арахидоновых кислот [6; 7], O_2^- (супероксидный анион радикал), H_2O_2 (перекись водорода) [8], но до сих пор нет ясного представления о механизмах действия ГБО на организм, в том числе и при СД. Это тем более представляет интерес, так как при определенных режимах гипербарическая терапия сопровождается повышением перекисного окисления липидов. В то же время СД сам по себе вызывает окислительный стресс [9], и продолжительное воздействие ГБО может усугубить этот стресс, тем самым ускорить прогрессирование заболевания. Однако комплексных исследований, оценивающих такие токсические эффекты при СД, в доступной нам литературе нами не было найдено.

Целью данного исследования является изучение влияния гипербарической оксигенации при лечении инсулинозависимого СД на параметры окислительного стресса в организме крыс.

Материалы и методы исследования

Соблюдение этических стандартов. Все экспериментальные исследовательские работы проведены в строгом соответствии с Директивой Европейского союза по охране лабораторных животных (№ 2010/63/EU) и одобрены Комитетом по этике факультета медицинских наук Университета Крагуеваца, Сербия.

В работе использовались крысы Вистар (самцы), альбиносы (в возрасте 10 недель, средний вес 200 ± 20 г), которые содержались в виварии с регулируемой температурой (22 ± 2 °С), с 12-часовым чередованием светового и темного циклов. Животные были обеспечены стандартным кормом и водой. Перед взятием пробы крови животных анестезировали комбинацией кетамина и ксилазина и выводили из эксперимента путем декапитации с помощью гильотины для мелких лабораторных животных.

Моделирование сахарного диабета 1-го типа

В течение 24 часов крыс не кормили и внутривенно вводили им стрептозотоцин (СТЗ, 60 мг/кг массы тела, растворенный в 0,01 М буфере цитрата натрия, pH=4,5) для индукции диабета. Диагностику СД проводили, контролируя уровень глюкозы в крови в хвостовых венах с помощью портативного глюкометра. У животных, использованных в качестве модели, СД развивался, когда уровень глюкозы в их крови превышал 11,1 ммоль/л.

Протокол лечения человеческим инсулином НПХ

Гликемический контроль у крыс с СД осуществлялся путем подкожных инъекций экзогенного инсулина НПХ (нейтрального протамина Хагедрона, или изофанового инсулина) человека (ДНК-рекомбинантный инсулин человека пролонгированного действия). Целью инсулинотерапии было поддержание гликемии этих животных как можно ближе к нормогликемии (от 60 до 150 мг/дл) в течение 24 часов. Первоначально было выбрано введение 5 ЕД/сут. инсулина НПХ. В процессе лечения суточную дозу инсулина корректировали в среднем каждые 3 дня в зависимости от гликемии каждого животного (от 3 до 5 ЕД/сут.).

Гипербарическая оксигенация

Гипербарическую оксигенацию проводили в специальной оксигенационной камере для мелких экспериментальных животных, в которой крысы подвергались воздействию ГБО один раз в сутки. Протокол ГБО заключался в воздействии на организм экспериментальных животных 100% кислородом при давлении в 2,8 атм продолжительностью сеанса 1 час 5 дней в неделю на протяжении 2 недель терапии.

Экспериментальные группы:

1-я группа (контрольная) – СД, индуцированный инъекцией стрептозотоцина (СТЗ) (n=6);

2-я группа – СД+ИНС (получала инсулин НПХ 3-5 ЕД/сут.) (n=6);

3-я группа – СД+ИНС+ГБО (получала инсулин НПХ 3-5 ЕД/сут. + ГБО) (n=6);

4-я группа – СД+ГБО (получала ГБО) (n=6).

Подготовка образцов крови

После декапитации крыс образец цельной крови собирали в пробирки с 3,8% натрия цитратом. Образец крови перемешивали, чтобы тщательно смешать цитрат натрия с кровью. Затем образец трижды центрифугировали при 3000 об./мин. в течение 10 мин. при комнатной температуре и растворяли в дистиллированной воде для приготовления гемолизата.

Спектрофотометрическое определение биомаркеров окислительного стресса

Из образцов плазмы крови определяли следующие биомаркеры окислительного стресса: супероксидный анион-радикал (O_2^-), пероксид водорода (H_2O_2), малоновый диальдегид (МДА) (методом TBARS – Thiobarbituricacidreactivesubstances), измеряемый как РСТК (реактивные соединения тиобарбитуровой кислоты). Все перечисленные биохимические параметры определяли спектрофотометрически (спектрофотометр Shimadzu UV-1800UV-VIS, Япония).

Определение супероксидного анион-радикала (O_2^-)

Определение количества супероксидного анион-радикала основано на реакции этих свободных радикалов с нитро-тетразолиевым синим – NBT (NitroBlueTetrazolium), в результате чего образуется нитроформазный синий. Для определения O_2^- в 50 мкл образца добавляли ex tempore 950 мкл эссенциальной смеси. Поглощение измеряли на длине волны 550 Нм три раза и каждые 60 секунд после смешивания.

Определение перекиси водорода (H_2O_2)

Определение количества перекиси водорода основано на реакции фенола красного с перекисью водорода, эта реакция катализируется ферментом пероксидазы из конской редьки HRPO (HorseRadishPerOxidase). Перекись водорода окисляет фенол красный, в результате чего образуется соединение, пик поглощения которого при $\lambda_{max}=610$ Нм. Для определения перекиси водорода в образце помещали 200 мкл образца, в который добавляли 800 мкл раствора фенола красного и 10 мкл пероксидазы (POD). При добавлении фермента смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут с последующим измерением поглощающей способности на указанной длине волны.

Определение содержания малонового диальдегида (МДА) (методом TBARS)

Индекс перекисного окисления липидов определяется косвенно через продукт реакции перекисного окисления липидов тиобарбитуровой кислотой – TBARS (ThiobarbituricAcidReactiveSubstances). Для целей нашего исследования уровень TBARS в образце определяли спектрофотометрически. Для определения TBARS в образце использовали 0,8 мл образца и 0,2 мл 1% тиобарбитуровой кислоты, растворенной в NaOH. После добавления тиобарбитуровой кислоты смесь инкубировали в течение 15 минут при температуре 100 °С, а затем при комнатной температуре в течение 10 минут. Уровни TBARS определяли на длине волны $\lambda = 530$ Нм.

Определение оксида азота (NO_2^-)

Уровень нитритов измерялся для того, чтобы косвенно оценить уровень оксида азота. Нитриты определяли количественно по методу Грина с использованием реактива Грисса. Образец осаждали 30% сульфосалициловой кислотой, перемешивали в течение 30 мин. и центрифугировали при 3000 г. Равные объемы надосадочной жидкости и реактива Грисса, содержащего 1% сульфанил-амида в 5% растворе фосфорной кислоты, 0,1% нафталин-этилендиамин-дигидрохлорида, добавляли и инкубировали в течение 10 мин. в темноте и измеряли при длине 543 нм.

Определение восстановленного глутатиона (GSH)

Определение антиоксидантного защитного фермента – активность восстановленного глутатиона измеряли в лизате эритроцитов спектрофотометрическим методом. Этот метод основан на реакции окисления глутатиона 5, 5-дитио-бис-6, 2-нитробензойной кислотой методом Beutler. Для определения концентрации восстановленного глутатиона в 50 мкл лизированных эритроцитов добавляется 200 мкл 0,1% этилендиаминтетраацетата и 385 мкл осадочного буфера. Полученную таким образом смесь инкубируют в течение 15 минут на льду, после чего в течение 10 минут центрифугируют при 4000 об./мин. После центрифугирования отбирается 300 мкл супернатанта, в который добавляется 750 мкл дифосфата натрия и 100 мкл 5,5-дитиобиса-6,2-нитробензойной кислоты. Полученную таким образом смесь инкубируют в течение 10 минут, после чего измеряется поглощение образца на длине волны 412 Нм. Процедура подготовки слепого зонда такая же, как и для образцов, при этом вместо лизата эритроцитов используется тот же объем дистиллированной воды. Чтобы определить концентрацию GSH в образцах, была построена калибровочная кривая с использованием четырех стандартов с известными концентрациями глутатиона.

Определение каталазы (CAT)

Определение антиоксидантного фермента – активности каталазы (CAT) проводилось по методу Аэби. Для определения CAT использовали буфер, приготовленный образец лизата и 10 мМ H_2O_2 . Активность CAT измеряли спектрофотометрически при длине волны 360 нм и выражали в Ед/мл/Нб гемолизата.

Определение супероксиддисмутазы (СОД)

Определение антиоксидантного фермента – активности супероксиддисмутазы (СОД) оценивали с помощью эпинефринового метода согласно Beutler. Образец гомогената ткани сердца сначала смешивали с карбонатным буфером, а затем в смесь добавляли эпинефрин. Активность СОД измеряли при длине волны 470 нм и выражали в Ед/мл/Нб гемолизата.

Аналитический статистический анализ выполнен с использованием Kruskal-Wallis и Tukey's post-hoc test для сравнения изменений в процентах между группами. Статистическая

значимость была установлена на уровне 0,05. Статистический анализ проводился с использованием IBMSPSS, версия 26.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование динамики изменения биомаркеров окислительного стресса – активности супероксидного анион-радикала (O_2^-) показало, что лечение крыс с СД 2-й группы инсулином увеличило уровень активности биомаркера на +5,7% по сравнению с 1-й группой (без лечения). В 3-й группе, где использовался инсулин и ГБО, уровень активности биомаркера снизился на 6,3%. В 4-й группе, при коррекции СД только гипербарической оксигенацией, уровень активности биомаркера достоверно снизился на 14,7% по сравнению с 1-й группой (табл. 1).

Таблица 1

Содержание супероксидного анион-радикала (O_2^-), перекиси водорода (H_2O_2), малонового диальдегида (МДА) и оксида азота (NO_2) у крыс с сахарным диабетом без лечения и после лечения инсулином, инсулином в комбинации с ГБО и только ГБО

Группы исследований	Уровень O_2^- нмоль/мл/сек.	Динамика уровня O_2^- (%)	Уровень H_2O_2 нмоль/мл/сек.	Динамика уровня H_2O_2 (%)	Уровень МДА микро/моль/мл/сек.	Динамика уровня МДА (%)	Уровень NO_2 нмоль/мл/сек.	Динамика уровня NO_2 (%)
I. СД без лечения	3,82±0,38		5,38±0,43		1,82±0,17		4,91±0,50	
II. Лечение СД+ИНС	4,04±0,38	+5,7	6,82±0,54	+26,7	2,47±0,25*	+35,7	2,23±0,22*	-54,6
III. Лечение СД+ИНС+ГБО	3,58±0,38	-6,3	5,44±0,51	+1,1	1,65±0,15#	-9,4	4,51±0,45#	-8,2
IV. Лечение СД+ГБО	3,26±0,33*#	-14,7	5,10±0,50*#	-5,3	1,84±0,17#	+1,1	4,70±0,47#	-4,3

Примечание: СД – сахарный диабет, ИНС – инсулинотерапия, ГБО – гипербарическая оксигенация; * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной 1-й группой, # – $p < 0,05$ в сравнении со 2-й группой лечения инсулином.

Исследование динамики изменения биомаркеров окислительного стресса – активности перекиси водорода (H_2O_2) показало, что лечение СД инсулином во 2-й группе увеличило уровень активности биомаркера на 26,7% по сравнению с 1-й группой (без лечения). В 3-й группе, где использовался инсулин и ГБО, уровень активности биомаркера увеличился на 1,1%. В 4-й группе, при коррекции СД только гипербарической оксигенацией, уровень активности биомаркера достоверно снизился на 5,3% по сравнению с 1-й группой (табл. 1).

Дальнейшее исследование изменения биомаркеров окислительного стресса – уровня малонового диальдегида (по методу TBARS) показало, что лечение СД инсулином во 2-й группе статистически значимо увеличило уровень активности биомаркера на 35,7% по сравнению с 1-й группой (без лечения). В 3-й группе, где использовался инсулин и ГБО,

уровень активности биомаркера уменьшился на 9,4%. В 4-й группе при коррекции СД только гипербарической оксигенацией уровень активности биомаркера увеличился на 1,1% по сравнению с 1-й группой (табл. 1).

Динамика изменений активности оксида азота (NO_2^-) показала, что лечение СД инсулином во 2-й группе статистически значимо снижает уровень оксида азота на 54,6% по сравнению с 1-й группой (без лечения). В 3-й группе, где использовался инсулин и ГБО, уровень активности снизился на 8,2%. В 4-й группе при коррекции СД только гипербарической оксигенацией уровень активности оксида азота снизился на 4,3% по сравнению с 1-й группой (табл. 1).

Изменения активности антиоксидантного фермента – супероксиддисмутазы (СОД) показали, что лечение СД инсулином во 2-й группе повысило уровень фермента на 12,2% по сравнению с 1-й группой (без лечения). В 3-й группе, где использовался инсулин и ГБО, уровень активности фермента статистически значимо повысился на 50,2%. В 4-й группе при коррекции СД только гипербарической оксигенацией уровень активности фермента достоверно повысился на +61,2% по сравнению с 1-й группой (табл. 2).

Таблица 2

Активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (САТ) и восстановленного глутатиона (GSH) у крыс с сахарным диабетом без лечения и после лечения инсулином, инсулином в комбинации с ГБО и только ГБО

Группы исследований	Активность СОД Ед/мл/Нб гемолизата	Динамика активности СОД (%)	Активность САТ Ед/мл/Нб гемолизата	Динамика активности САТ (%)	Активность GSH Ед/мл/Нб гемолизата	Динамика активности GSH (%)
I. СД без лечения	19,44±1,20		2,88±0,25		16497,5±1550,0	
II. Лечение СД+ИНС	21,82±2,17	+12,2	3,52±0,38	+22,2	18090,1±1700,2	+9,6
III. Лечение СД+ИНС+ГБО	29,20±2,53 *#	+50,2	6,00±0,30 *	+108,3	30387,7±2965,3*#	+84,2
IV. Лечение СД+ГБО	31,34±2,0 *#	+61,2	6,20±0,32 *#	+115,2	14120,9±1270,5 #	-14,4

Примечание: СД – сахарный диабет, ИНС – инсулинотерапия, ГБО – гипербарическая оксигенация; * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной 1-й группой, # – $p < 0,05$ в сравнении со 2-й группой лечения инсулином.

Динамика изменения активности антиоксидантного фермента – каталазы (САТ) показала, что лечение СД инсулином во 2-й группе повысило уровень фермента на 22,2% по сравнению с 1-й группой (без лечения). В 3-й группе, где использовался инсулин и ГБО, уровень активности фермента статистически значимо повысился на 108,3%. В 4-й группе при коррекции СД только гипербарической оксигенацией уровень активности фермента достоверно повысился на 115,2% по сравнению с 1-й группой (табл. 2).

Дальнейшее исследование динамики изменений активности антиоксидантных ферментов – восстановленного глутатиона (GSH) показало, что лечение СД инсулином во 2-й группе повысило уровень фермента на 9,6% по сравнению с 1-й группой (без лечения). В 3-й группе, где использовался инсулин и ГБО, уровень активности фермента статистически значимо повысился на 84,2%. В 4-й группе при коррекции СД только гипербарической оксигенацией уровень активности фермента снизился на 14,4% по сравнению с 1-й группой (табл. 2).

Полученные результаты выявили, что монотерапия инсулином экспериментальных крыс с инсулинозависимым сахарным диабетом сопровождается увеличением содержания как прооксидантов, так и антиоксидантов. Подобный эффект от моноинсулинотерапии отмечается и у пациентов с сахарным диабетом I типа, однако четких объяснений этому явлению до сих пор не существует [10; 11]. Количественные изменения биомаркеров окислительного стресса показали, что уровни супероксидного анион-радикала (O_2^-), пероксида водорода (H_2O_2), малонового диальдегида (TBARS), оксида азота (NO_2^-) в группах лечения 2, 3, 4 имеют тенденцию к снижению в сравнении с 1-й группой животных с сахарным диабетом. Наиболее заметное статистически значимое снижение наблюдалось в 3-й и 4-й группах, где лечение проводилось СД+ИНС+ГБО и СД+ГБО, соответственно. ГБО способствует восстановлению исходной активности ПОЛ за счёт изменения уровней изучаемых прооксидантов (в основном за счёт снижения) и повышения уровней антиоксидантов (за счёт их повышения), что согласуется с данными профессиональной литературы [12; 13]. Монотерапия ГБО снижает содержание супероксидного анион-радикала (O_2^-) и пероксида водорода (H_2O_2), не влияет на уровень малонового диальдегида и снижает уровень диоксида азота, при этом наблюдается активация супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (САТ) при сохранении уровня восстановленного глутатиона.

Таким образом, выявлено, что монотерапия ГБО снижает уровень биомаркеров окислительного стресса крови у крыс с сахарным диабетом I типа, то есть обладает антиоксидантным эффектом.

Исследования динамики антиоксидантных ферментов окислительного стресса показали, что активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (САТ) и содержание восстановленного глутатиона (GSH) в группах лечения 2, 3 и 4 имеют тенденцию к увеличению в сравнении с 1-й группой животных с сахарным диабетом. Полученные результаты согласуются с данными, приведенными в работах [4; 14; 15], где ГБО активирует экспрессию генов антиоксидантов в эндотелиальных клетках человека, защищая ишемизированную ткань от окислительного повреждения. В наших исследованиях наиболее заметное статистически значимое увеличение активности антиоксидантов наблюдалось в 3-й

и 4-й группах, где лечение проводилось СД+ИНС+ГБО и СД+ГБО, соответственно. Выявлено, что ГБО как с инсулином, так и отдельно повышает активность антиоксидантных ферментов крови у крыс с сахарным диабетом, то есть обладает антиоксидантным эффектом.

Выводы. В опытах на крысах с экспериментальной моделью инсулинозависимого сахарного диабета I типа показано, что гипербарическая оксигенация, использованная при лечении животных, влияет на параметры окислительного стресса и оказывает антиоксидантный эффект.

Комбинированное лечение с помощью ГБО и инсулинотерапии смоделированного инсулинозависимого сахарного диабета сопровождается снижением интенсивности свободнорадикального перекисного окисления липидов и нитрозилирующего стресса и выраженным антиоксидантным эффектом на всех уровнях его развития. Монотерапия ГБО инсулинозависимого сахарного диабета обладает наиболее выраженным эффектом инактивации кислородной инициации свободнорадикальных процессов и способствует значительному восстановлению сопряженности действия антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы, предотвращая образование и накопление нерастворимых цитотоксичных продуктов.

Таким образом, проведение ГБО больным с сахарным диабетом I типа может быть рекомендовано в качестве обязательного компонента лечения данной патологии.

Список литературы

1. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 // *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41. Suppl 1. P. S13-27. DOI: 10.2337/dc18-S002.
2. Lehrke M., Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure // *Am J. Med.* 2017. Vol. 130. Is. 6S. P. S40-50. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.04.010.
3. World Health Organization (2016). Global Report on Diabetes // WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2016. [Электронный ресурс]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf. (дата обращения: 02.05.2024).
4. Resanovic I., Gluvic Z., Zaric B., Sudar-Milovanovic E., Jovanovic A., Milacic D., Isakovic R., Isenovic E.R. Early Effects of Hyperbaric Oxygen on Inducible Nitric Oxide Synthase Activity/Expression in Lymphocytes of Type 1 Diabetes Patients: A Prospective Pilot Study // *Int. J. Endocrinol.* 2019. P. 2328505. DOI: 10.1155/2019/2328505.

5. Manojlovic D., Stupin A., Mihaljevic Z., Matic A., Lenasi H., Drenjancevic I. Hyperbaric oxygenation affects acetylcholine-induced relaxation in female diabetic rats // Undersea Hyperb Med. 2019. Vol. 46. Is. 5. P. 635-646.
6. Kibel A., Novak S., Cosic A., Mihaljevic Z., Falck J.R., Drenjancevic I. Hyperbaric oxygenation modulates vascular reactivity to angiotensin-(1-7) in diabetic rats: potential role of epoxyeicosatrienoic acids // DiabVasc Dis Res. 2015. Vol. 12. Is. 1. P. 33-45. DOI: 10.1177/1479164114553424.
7. Mišir M., Renić M., Novak S., Mihalj M., Ćosić A., Vesel M., Drenjančević I. Hyperbaric oxygenation and 20-hydroxyeicosatetraenoic acid inhibition reduce stroke volume in female diabetic Sprague-Dawley rats // Exp Physiol. 2017. Vol. 102. Is. 12. P. 1596-1606. DOI: 10.1113/EP086402.
8. Mihaljević Z., Maticić A., Stupin A., Rašić L., Jukić I., Drenjančević I. Acute Hyperbaric Oxygenation, Contrary to Intermittent Hyperbaric Oxygenation, Adversely Affects Vasorelaxation in Healthy Sprague-Dawley Rats due to Increased Oxidative Stress // Oxid Med Cell Longev. 2018. Vol. 29. P. 7406027. DOI: 10.1155/2018/7406027.
9. Hasheminasabgorji E., Jha J.C. Dyslipidemia, Diabetes and Atherosclerosis: Role of Inflammation and ROS-Redox-Sensitive Factors // Biomedicines. 2021. Vol. 9. Is. 11. P. 1602. DOI: 10.3390/biomedicines9111602.
10. Балашова Т.С., Голега Е.Н., Рудько И.А., Балаболкин М.И., Кубатиев А.А. Влияние биосинтетического инсулина на перекисное окисление липидов мембран эритроцитов у больных сахарным диабетом I типа // Проблемы Эндокринологии. 1994. Т. 40 (3). С. 12-15. DOI: 10.14341/probl12003.
11. Зорина И.И., Галкина О.В., Баюнова Л.В., Захарова И.О. Влияние инсулина на уровень перекисного окисления липидов и содержание глутатиона при двухсосудистой ишемии переднего мозга крыс и реперфузии // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2019. Т. 55. № 4. С. 299-301. DOI: 10.1134/S0044452919040132.
12. Козка А.А., Олифирова О.С. Антиоксиданты и гипербарическая оксигенация в комплексном лечении больных с глубокими ожогами // ПМ. 2015. № 6 (91). С. 112-114.
13. Булгакова Я.В., Савилов П.Н. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система головного мозга крыс при адаптации к гипероксической нагрузке // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2022. Т. 66. № 3. С. 80-90. DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.80-90.
14. Allen M.W., Golembe E., Gorenstein S., Butler G.J. Protective effects of hyperbaric oxygen therapy (HBO2) in cardiac care – A proposal to conduct a study into the effects of hyperbaric pre-conditioning in elective coronary artery bypass graft surgery (CABG) // Undersea Hyperb Med. 2015. Vol. 42. Is. 2. P. 107-114.

15. Tepić S., Petković A., Srejšović I., Jeremić N., Živković V., Lončarević S., Bradić J., Jakovljević V., Živković M. Impact of hyperbaric oxygenation on oxidative stress in diabetic patients // Undersea Hyperb Med. 2018. Vol. 45. Is. 1. P. 9-17.