

## ПРОДУКТЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИИ БЕЛКОВ КАК МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

М. В. Осиков<sup>1,2</sup>, Л. А. Эфрос<sup>1,2</sup>, Л. Ю. Журавлева<sup>1,2</sup>✉, А. А. Федосов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

<sup>2</sup> Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Россия

<sup>3</sup> Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

Одно из наиболее частых осложнений сахарного диабета 1-го типа (СД1) — это хроническая болезнь почек (ХБП). Окислительный стресс (ОС) можно рассматривать как ключевое звено в патогенезе ХБП при СД1, в связи с чем востребовано выявление маркеров редокс-статуса для предотвращения развития и прогрессирования этого заболевания. Целью исследования было провести анализ веществ, образующихся при окислительном повреждении белков, и их связь со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с СД1 при ХБП 1–3 стадий. В исследовании участвовали здоровые люди ( $n = 14$ ), больные СД1 без признаков ХБП ( $n = 30$ ), а также больные СД1 с 1-й стадией ХБП ( $n = 60$ ), 2-й стадией ХБП ( $n = 38$ ) и 3-й стадией ХБП ( $n = 31$ ). Здоровые участники сопоставимы по возрасту и полу с основной группой: мужчин 42,9%, женщин 57,1%, средний возраст  $30,6 \pm 4,2$  лет, показатели индекса массы тела, систолического и диастолического артериального давления, липидограммы в пределах нормальных значений. Выявлено, что у больных с СД1 и ХБП 1–3-й стадий в плазме накапливаются ранние и поздние нейтрального и основного характера продукты окислительной модификации белков (ОМБ) в спонтанном режиме по медиане 157%, в металл-индуцированном режиме по медиане 143% в сравнении со здоровыми. Отмечено снижение общего антиоксидантного статуса (ОАС) плазмы на 51% у пациентов с СД1 и ХБП 3-й стадии в сравнении с пациентами СД1 без ХБП. Интегральный показатель функции почек — расчетная СКФ — снижается по мере увеличения продуктов ОМБ в плазме, снижения ОАС. Полученные данные позволяют рассматривать содержание в плазме продуктов ОМБ, ОАС как доступные и информативные методы оценки прогрессирования начальных стадий ХБП у больных с СД1.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа, прогрессирование хронической болезни почек 1–3-й стадий, окислительная деструкция белков

**Вклад авторов:** М. В. Осиков, Л. А. Эфрос — планирование исследования, разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы, интерпретация данных, подготовка черновика рукописи; Л. Ю. Журавлева — сбор данных, статистическая обработка, интерпретация данных, подготовка черновика рукописи; А. А. Федосов — анализ литературы, интерпретация данных, подготовка черновика рукописи.

**Соблюдение этических стандартов:** одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 10 июня 2024 г.).

✉ **Для корреспонденции:** Людмила Юрьевна Журавлева  
ул. Воровского, 70 (Медгородок), корпус 8, 454048, г. Челябинск, Россия; milana\_1610@mail.ru

**Статья получена:** 27.01.2025 **Статья принята к печати:** 15.02.2025 **Опубликована онлайн:** 26.02.2025

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2025.011

**Авторские права:** © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## OXIDATIVE PROTEIN DESTRUCTION PRODUCTS AS MARKERS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE PROGRESSION IN DIABETES MELLITUS

Osikov MV<sup>1,2</sup>, Efros LA<sup>1,2</sup>, Zhuravleva LYu<sup>1,2</sup>✉, Fedosov AA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

<sup>2</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

<sup>3</sup> Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Chronic kidney disease (CKD) represents one of the most common complications of type 1 diabetes mellitus (T1D). Oxidative stress (OS) can be considered as a key link of pathogenesis of CKD associated with T1D, therefore, identification of the redox status markers is important for prevention of the development and progression of this disorder. The study aimed to assess the substances generated during oxidative destruction of proteins and their correlation with glomerular filtration rate (GFR) in patients with T1D and stage 1–3 CKD. The study involved healthy individuals ( $n = 14$ ), patients with T1D showing no signs of CKD ( $n = 30$ ), as well as patients with T1D and stage 1 CKD ( $n = 60$ ), stage 2 CKD ( $n = 38$ ), and stage 3 CKD ( $n = 31$ ). Healthy participants were matched to the index group by age and gender: 42.9% were males, 57.1% were females, the average age was  $30.6 \pm 4.2$  years; body mass index, systolic and diastolic blood pressure, lipid profile were within normal. It has been found that patients with T1D and stage 1–3 CKD demonstrate plasma accumulation of early and delayed neutral and base products of oxidative protein modification (OPM): spontaneous 157% based on median, metal-induced 143% based on median relative to healthy individuals. We have revealed a decrease in overall antioxidant status (OAS) of plasma in 51% of patients with T1D and stage 3 CKD compared to patients with T1D without CKD. Estimated GFR, the integral indicator of renal function, decreases with increasing plasma levels of OPM products, decreasing OAS. The data obtained allow us to consider plasma levels of OPM products, OAS as affordable and informative methods to assess progression of early stage CKD in patients with T1D.

**Keywords:** type 1 diabetes mellitus, stage 1–3 chronic kidney disease progression, oxidative protein destruction

**Author contribution:** Osikov MV, Efros LA — study planning, developing the study concept and design, literature review, data interpretation, manuscript draft writing; Zhuravleva LYu — data acquisition, statistical processing, data interpretation, manuscript draft writing; Fedosov AA — literature review, data interpretation, manuscript draft writing.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the South Ural State Medical University (protocol No. 5 dated 10 June 2024).

✉ **Correspondence should be addressed:** Lyudmila Yu. Zhuravleva  
Vorovsky, 70 (Medgorodok), str. 8, 454048, Chelyabinsk, Russia; milana\_1610@mail.ru

**Received:** 27.01.2025 **Accepted:** 15.02.2025 **Published online:** 26.02.2025

**DOI:** 10.24075/brsmu.2025.011

**Copyright:** © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Сахарный диабет (СД) и хроническая болезнь почек (ХБП) представляют собой значительные медико-социальные вызовы, с которыми сталкивается мировое общество. Согласно данным Международной диабетической федерации, в 2021 г. было зарегистрировано 537 млн человек с СД, что составляло 6% от глобального населения [1]. В России на 1 января 2023 г. на диспансерном учете числилось 4,9 млн пациентов с СД (3,31% населения), из которых 277,1 тысячи имели СД первого типа (СД1), что составляет 5,58%. Наблюдается рост заболеваемости СД1: в 2010 г. было зарегистрировано 146 случаев на 100 тыс. человек, в 2022 г. — 191 случай, с ежегодным увеличением на 2–3% [2]. Диабетическая нефропатия — самое распространенное осложнение, встречающееся у 40% больных с СД1, с вероятностью диагностики 50% через 8–10 лет и 75% через 15–20 лет [3]. Риски развития ХБП при СД1 значительно возрастают при повышении целевых параметров углеводного обмена (HbA1c выше 7%) [4, 5]. Распространенность ХБП среди пациентов с СД1 достигает 25–75% и остается основным микрососудистым осложнением [7, 8]. В глобальном масштабе распространенность ХБП составляет 10–18%, в России — около 11% [9]. Предполагается, что до 2040 г. ХБП станет одной из основных причин сокращения ожидаемой продолжительности жизни [10]. В странах с высоким уровнем дохода затраты на диализ и трансплантацию почек составляют 2–3% от общего бюджета здравоохранения при доле пациентов, получающих такие услуги, менее 0,03% от всего населения [11].

На конференции KDIGO 2022 г. обсуждалась значимость определения факторов риска для профилактики развития и прогрессирования ХБП, в связи с ее растущим воздействием на здоровье населения и здравоохранение, а также существующие пробелы в этой области [12]. Раннее выявление пациентов с ХБП и внедрение современных методов лечения способны существенно снизить потребность в заместительной почечной терапии на поздних стадиях заболевания. Прогрессирование ХБП у лиц с СД1 становится причиной смерти свыше 70% пациентов в течение пяти лет, к тому же ХБП влияет на стоимость лечения СД [13]. Целенаправленные вмешательства у пациентов с начальными стадиями ХБП при СД1 помогают предотвратить ухудшение функции почек и улучшают результаты терапии, что делает регулярный скрининг ХБП необходимым [14]. Понимание молекулярных и клеточных механизмов, способствующих прогрессированию ХБП при СД, является ключевым в разработке эффективных диагностических и терапевтических стратегий [8, 15]. Важное направление — оценка общего антиоксидантного статуса (ОАС) в плазме с помощью спектрофотометрии для мониторинга окислительного стресса (ОС).

Целью исследования было провести анализ веществ, образующихся при окислительном повреждении белков, и определить их связь со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с СД1 при ХБП 1–3-й стадии.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» при ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Критерии включения в исследование: наличие информированного согласия, наличие СД1 более 3-х месяцев. Диагноз установлен согласно клиническим

рекомендациям Российского национального медицинского исследовательского центра эндокринологии [16]. Критерии исключения: возраст у мужчин > 60 лет, женщины в периоде постменопаузы; расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ)  $\leq 29$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>; наличие СД2, феохромоцитомы, первичного гиперпаратиреоза, болезни Иценко–Кушинга, акромегалии, гипотиреоза, тиреотоксикоза; наличие артериальной гипертензии до дебюта СД1; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний печени, легких, туберкулеза, ревматологических, аутоиммунных и онкологических заболеваний; наличие воспалительных заболеваний почек, наличие врожденных аномалий почек; наличие активных воспалительных процессов; прием глюкокортикоидов и цитостатиков; прием препаратов витамина D, фосфатбиндеров; беременность; нестандартные размеры тела; наличие параплегии и квадриплегии; острое почечное повреждение; наличие почечного трансплантата.

В группу 1 вошли здоровые люди, сопоставимые по возрасту и полу с основной группой ( $n = 14$ ), в группу 2 — пациенты с СД1 без ХБП ( $n = 30$ ), в группу 3 — пациенты с СД1 и ХБП ( $n = 129$ ), разделенные по стадиям [17], в том числе с 1-й стадией ХБП (подгруппа 3.1;  $n = 60$ ), 2-й стадией (подгруппа 3.2;  $n = 38$ ), 3-й стадией ХБП (подгруппа 3.3;  $n = 31$ ). Оценку pСКФ проводили по стандартной методике по формуле СКД-ЕР1 (pСКФ) с определением креатинина в сыворотке по стандартным методикам на анализаторах Cobas Integra 400 («Рош», Швейцария) кинетическим колориметрическим методом. Окислительную модификацию белков (ОМБ) анализировали методом спектрофотометрии [18] — по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином [19]. ОАС измеряли с использованием тест-системы «В-7501 Общия антиоксидантный статус» («Вектор-Бест», Россия). Результат выражали в ммоль/л. В гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта измеряли оптическую плотность при длинах волн, равных 220 нм (содержание изолированных двойных связей), 232 нм (содержание диеновых конъюгатов, ДК), 278 нм (содержание кетодиенов и сопряженных триенов, КДиСТ), 400 нм (содержание оснований Шиффа, ШО). Относительное содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) выражали в единицах индексов окисления (е. и. о.): E232/E220 (ДК), E278/E220 (КДиСТ) и E400/E220 (ШО). Продукты ОМБ в плазме определяли по реакции карбонильных производных белков с 2,4-динитрофенилгидразином в спонтанном и металл-зависимом по реакции Фентона (металл-катализируемое окисление, МКО) режимах с последующей регистрацией на спектрофотометре альдегиддинитрофенилгидразонов (АДНФГ) и кетондинитрофенилгидразонов (КДНФГ) в ультрафиолетовой части спектра (uv) и в области видимого (vs) света с расчетом резервно-адаптационного потенциала. Результат выражали в единицах оптической плотности на 1 мг белка (у.е./мг). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Office Excel» (Microsoft Corporation, США) и «IBM SPSS Statistics v. 23» (SPSS: An IBM Company, США). Количественные данные представлены в виде медианы (Me) с интерквартильными интервалами ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ) — значение нижнего (25) и верхнего (75) квартилей соответственно. Сравнение количественных данных между группами проводили с помощью непараметрических критериев Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни. С целью определения взаимосвязей показателей использовали

Таблица 1. Расчетная скорость клубочковой фильтрации у больных исследуемых групп в мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

Группа 1 (n = 14)	Группа 2 (n = 30)	Группа 3 (СД+ХБП)			Значения <i>p</i> при условии <i>p</i> < 0,05
		Подгруппа 3.1 (n = 60)	Подгруппа 3.2 (n = 38)	Подгруппа 3.3 (n = 31)	
105,000 [91,000; 118,000]	123,000 [120,000; 134,000]	94,000 [92,000; 126,000]	76,000 [67,000; 78,000]	40,000 [31,000; 58,000]	<i>p</i> <sub>1-2</sub> < 0,001 <i>p</i> <sub>1-3.1</sub> < 0,001 <i>p</i> <sub>1-3.2</sub> < 0,001 <i>p</i> <sub>1-3.3</sub> < 0,001 <i>p</i> <sub>2-3.1</sub> = 0,016 <i>p</i> <sub>2-3.2</sub> < 0,001 <i>p</i> <sub>2-3.3</sub> < 0,001 <i>p</i> <sub>3.1-3.2</sub> < 0,001 <i>p</i> <sub>3.1-3.3</sub> < 0,001 <i>p</i> <sub>3.2-3.3</sub> < 0,001

корреляционный анализ Спирмена, для оценки силы связи — шкалу Чеддока (слабая — от 0,1 до 0,3, умеренная — от 0,3 до 0,5, заметная — от 0,5 до 0,7, высокая — от 0,7 до 0,9, очень высокая — от 0,9 до 1,0). Различия считали статистически значимыми при пороговом уровне значимости *p* < 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходно была проведена оценка рСКФ в исследуемых группах пациентов (табл. 1). Результаты показали значительное повышение рСКФ в группе 2 по сравнению с группой 1 (по медиане) на 17%, а также снижение на 10% в подгруппе 3.1, на 28% — в подгруппе 3.2 и на 62% — в подгруппе 3.3. Помимо этого, рСКФ была значительно ниже в подгруппах больных 3.1, 3.2, 3.3 по сравнению с группой 2. Значения рСКФ у пациентов в подгруппе 3.2 зачимо отличались от таковых в подгруппе 3.1, а у пациентов в подгруппе 3.3 достоверно отличались от значений в подгруппах 3.1 и 3.2. У больных с СД1, в том числе при наличии ХБП, наблюдались следующие изменения содержания продуктов ОМБ в плазме крови: в группе 2 суммарная концентрация продуктов ОМБ в плазме крови была повышена за счет ранних и поздних продуктов нейтрального и основного характера. Пропорциональное увеличение содержания продуктов ОМБ в спонтанном и металл-индуцированном режимах не приводило к значительным изменениям резервно-адаптационного потенциала. Соответственно, ОАС в плазме крови в группе 2 снижался (табл. 2).

Наиболее выраженные изменения были зафиксированы у пациентов группы 2. В подгруппах 3.1, 3.2, 3.3 общая концентрация продуктов оксидативного метаболизма в плазме крови увеличилась благодаря как ранним, так и поздним продуктам нейтрального и основного типа, как в ходе спонтанного, так и металл-индуцированного измерения. Наиболее значительное повышение концентрации продуктов наблюдалось у пациентов в подгруппе 3.3, как в спонтанном режиме (медиана 157% в сравнении с группой 1), так и в металл-индуцированном (медиана 143% в сравнении с группой 1). В подгруппе 3.3 общее количество продуктов оксидативного метаболизма, как ранних, так и поздних, существенно отличалось от значений в группе 2 и подгруппе 3.1. Также было установлено, что резервно-адаптационный потенциал в плазме был снижен в подгруппе 3.1. Кроме этого, ОАС плазмы у больных в группе 3 также снижался: на 19% — в подгруппе 3.1, на 39% — в подгруппе 3.2 и на 51% — в подгруппе 3.3.

Корреляционный анализ был проведен для оценки связи между изменениями показателей ОС и функций почек — рСКФ у пациентов в группе 3 (табл. 3).

У пациентов в группе 2 была обнаружена значимая прямая корреляция с общим уровнем антиоксидантов. Высокая обратная связь наблюдается с общим количеством в плазме продуктов ОМБ, поздними продуктами ОМБ в спонтанном режиме, общим объемом продуктов ОМБ, а также нейтральными продуктами ОМБ в металл-индуцированном тесте; очень высокая обратная связь установлена с содержанием нейтральных и основных продуктов ОМБ в спонтанном тесте, а также основными продуктами ОМБ в металл-индуцированном. У больных в подгруппе 3.1 была выявлена обратная связь с содержанием поздних продуктов ОМБ, в то время как прямая взаимосвязь была с резервно-адаптационным потенциалом и антиоксидантным статусом. В подгруппе 3.2 также наблюдается прямая связь с антиоксидантным статусом, но обратная — с плазменными уровнями поздних продуктов. У пациентов подгруппы 3.3 была отмечена обратная корреляция с различными продуктами ОМБ, как раннего, так и позднего происхождения, а также с нейтральными продуктами. В подгруппе 3.3 наблюдали высокую обратную связь с количеством ранних и поздних продуктов ОМБ. В итоге, количество корреляций между рСКФ и редокс-статусом в плазме увеличивается от группы 2 до подгруппы 3.3, что подтверждает нарастающую значимость этих связей, группа 2 (всего 8, в том числе заметных — 1, высоких — 4, очень высоких — 3) к подгруппе 3.1 (всего 10, в том числе заметных — 4, высоких — 1, очень высоких — 5), к подгруппе 3.2 (всего 10, в том числе заметных — 1, высоких — 3, очень высоких — 6) и, максимально, к подгруппе 3.3 (всего 11, в том числе заметных — 4, высоких — 5, очень высоких — 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследование уровня рСКФ показало, что у пациентов в группе 2 отмечалось его повышение. Увеличение рСКФ и гиперфильтрация при этом заболевании с максимальными показателями до 162 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> были у 10–67% больных. Это явление может быть связано с множеством патогенетических факторов, такими как компенсаторная гипертрофия и гиперфункция почек, возникающими на фоне хронической гипергликемии, а также влиянием воспалительных цитокинов, факторов роста, локального ангиотензина II, дисбалансов вазоактивных веществ, регулирующих кровоток на уровнях пред- и постгломерулярных артериол.

Изменения в реабсорбции натрия, глюкозы и ионов водорода в проксимальных канальцах нефронов также играют роль [20–22]. На сегодняшний день внутриклубочковая гиперфильтрация считается одним из ключевых механизмов для начала и прогрессирования диабетической нефропатии [23, 24].

Таблица 2. Показатели ОМБ и ОАС в плазме у больных исследуемых групп, Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатели	Группа 1	Группа 2 (n = 30)	Группа 3			Значения p при условии p < 0,05
			Подгруппа 3.1 (n = 60)	Подгруппа 3.2 (n = 38)	Подгруппа 3.3 (n = 31)	
S ОМБ, у.е./мг белка	5,956 [5,286; 7,744]	8,443 [7,330; 14,752]	8,561 [5,762; 14,639]	9,500 [8,307; 16,915]	15,319 [13,323; 33,675]	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3.1} = 0,044$ $p_{1-3.2} < 0,001$ $p_{1-3.3} < 0,001$ $p_{2-3.3} = 0,009$ $p_{3.1-3.3} = 0,001$ $p_{3.2-3.3} = 0,012$
S АДНФГ, у.е./мг белка	5,735 [5,088; 7,361]	8,069 [7,016; 14,003]	8,205 [5,483; 14,078]	9,124 [7,967; 16,124]	13,755 [12,626; 31,956]	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3.1} = 0,044$ $p_{1-3.2} < 0,001$ $p_{1-3.3} < 0,001$ $p_{2-3.3} = 0,012$ $p_{3.1-3.3} = 0,002$ $p_{3.2-3.3} = 0,016$
S КДНФГ, у.е./мг белка	0,220 [0,198; 0,296]	0,374 [0,314; 0,749]	0,431 [0,297; 0,561]	0,465 [0,372; 0,741]	1,031 [0,564; 1,649]	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3.1} < 0,001$ $p_{1-3.2} < 0,001$ $p_{1-3.3} < 0,001$ $p_{2-3.3} = 0,003$ $p_{3.1-3.3} = 0,001$ $p_{3.2-3.3} = 0,002$
S uv, у.е./мг белка	5,862 [5,199; 7,574]	8,291 [7,187; 14,423]	8,396 [5,656; 14,393]	9,346 [8,162; 16,537]	15,064 [12,994; 32,893]	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3.1} = 0,044$ $p_{1-3.2} < 0,001$ $p_{1-3.3} < 0,001$ $p_{2-3.3} = 0,008$ $p_{3.1-3.3} = 0,001$ $p_{3.2-3.3} = 0,012$
S vs, у.е./мг белка	0,087 [0,082; 0,122]	0,152 [0,143; 0,329]	0,167 [0,106; 0,246]	0,243 [0,146; 0,378]	0,388 [0,298; 0,782]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3.1} = 0,009$ $p_{1-3.2} < 0,001$ $p_{1-3.3} < 0,001$ $p_{2-3.3} = 0,002$ $p_{3.1-3.3} = 0,001$ $p_{3.2-3.3} = 0,009$
S ОМБ МКО, у.е./мг белка	9,660 [9,240; 12,865]	14,303 [11,269; 24,749]	14,225 [12,550; 21,752]	15,155 [13,222; 28,696]	23,498 [18,848; 57,269]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3.1} = 0,002$ $p_{1-3.2} < 0,001$ $p_{1-3.3} < 0,001$ $p_{2-3.3} = 0,002$ $p_{3.1-3.3} = 0,050$ $p_{3.2-3.3} = 0,009$
S АДНФГ МКО, у.е./мг белка	8,481 [8,235; 11,308]	12,435 [10,002; 21,855]	12,503 [11,029; 19,443]	13,087 [11,243; 24,884]	20,323 [16,572; 49,375]	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3.1} = 0,002$ $p_{1-3.2} = 0,001$ $p_{1-3.3} < 0,000$ $p_{2-3.3} = 0,002$ $p_{3.1-3.3} = 0,007$ $p_{3.2-3.3} = 0,009$
S КДНФГ МКО, у.е./ мг белка	1,034 [0,974; 1,556]	1,868 [1,267; 3,414]	1,722 [1,507; 2,309]	2,090 [1,592; 3,812]	3,175 [2,049; 7,895]	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3.1} = 0,001$ $p_{1-3.2} < 0,001$ $p_{1-3.3} < 0,001$ $p_{2-3.3} = 0,002$ $p_{3.1-3.3} = 0,044$
S uv МКО, у.е./мг белка	8,740 [8,441; 11,618]	12,803 [10,252; 22,393]	12,788 [11,328; 19,872]	13,556 [11,708; 25,301]	21,012 [16,878; 51,153]	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3.1} = 0,002$ $p_{1-3.2} < 0,001$ $p_{1-3.3} < 0,001$ $p_{2-3.3} = 0,002$ $p_{3.1-3.3} = 0,040$ $p_{3.2-3.3} = 0,044$
S vs МКО, у.е./мг белка	0,803 [0,788; 1,247]	1,500 [1,017; 2,668]	1,440 [1,222; 1,883]	1,599 [1,154; 3,395]	2,486 [1,687; 6,116]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3.1} = 0,002$ $p_{1-3.2} < 0,001$ $p_{1-3.3} < 0,001$ $p_{2-3.3} = 0,002$ $p_{3.1-3.3} = 0,044$
РАП, %	39,715 [36,706; 44,284]	37,413 [34,960; 42,280]	36,030 [35,385; 37,722]	37,454 [33,686; 41,064]	41,199 [35,385; 44,320]	$p_{1-3.1} = 0,021$
ОАС, ммоль/л	1,800 [1,610; 1,960]	1,610 [1,470; 1,680]	1,145 [0,980; 1,670]	1,100 [0,780; 1,410]	0,890 [0,800; 1,100]	$p_{1-2} = 0,021$ $p_{1-3.1} = 0,004$ $p_{1-3.2} < 0,001$ $p_{1-3.3} < 0,001$ $p_{2-3.2} = 0,004$ $p_{2-3.3} = 0,002$ $p_{3.1-3.3} = 0,019$

**Примечание:** представлены суммарные (S) значения содержания продуктов ОМБ в спонтанном и МКО (металл-катализируемом) режимах; АДНФГ — альдегид-динитрофенилгидрозон; КДНФГ — кетон-динитрофенилгидрозон; S uv — уровень карбонильных производных, измеренных в спектре УФ-излучения; S vs — уровень карбонильных производных, измеренных в видимой области спектра; РАП — резервно-адаптационный потенциал.

Таблица 3. Корреляция между рСКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и показателями ОМБ, ПОЛ, ОАС в плазме у больных исследуемых групп

Показатели	Группа 2 (n = 30)	Группа 3		
		Подгруппа 3.1 (n = 60)	Подгруппа 3.2 (n = 38)	Подгруппа 3.3 (n = 31)
S ОМБ, у.е./мг белка	$R = -0,75$ $p = 0,002$	$R = -0,99$ $p < 0,001$	$R = -0,99$ $p < 0,001$	$R = -0,67$ $p = 0,008$
S АДНФГ, у.е./мг белка	$R = -0,52$ $p = 0,057$	$R = -0,98$ $p < 0,001$	$R = -0,99$ $p < 0,001$	$R = -0,67$ $p = 0,008$
S КДНФГ, у.е./мг белка	$R = -0,83$ $p < 0,001$	$R = -0,62$ $p = 0,018$	$R = -0,74$ $p = 0,002$	$R = -0,63$ $p = 0,016$
S uv, у.е./мг белка	$R = -0,91$ $p < 0,001$	$R = -0,98$ $p < 0,001$	$R = -0,99$ $p < 0,001$	$R = -0,60$ $p = 0,023$
S vs, у.е./мг белка	$R = -0,91$ $p < 0,001$	$R = -0,97$ $p < 0,001$	$R = -0,68$ $p = 0,007$	$R = -0,91$ $p < 0,001$
S ОМБ МКО, у.е./мг белка	$R = -0,83$ $p < 0,001$	$R = -0,62$ $p = 0,018$	$R = -0,97$ $p < 0,001$	$R = -0,77$ $p < 0,001$
S АДНФГ МКО, у.е./мг белка	$R = -0,46$ $p = 0,102$	$R = -0,62$ $p = 0,018$	$R = -0,97$ $p < 0,001$	$R = -0,76$ $p < 0,001$
S КДНФГ МКО, у.е./мг белка	$R = -0,53$ $p = 0,050$	$R = -0,58$ $p = 0,028$	$R = -0,84$ $p < 0,001$	$R = -0,72$ $p = 0,004$
S uv МКО, у.е./мг белка	$R = -0,89$ $p < 0,001$	$R = -0,62$ $p = 0,018$	$R = -0,97$ $p < 0,001$	$R = -0,76$ $p < 0,001$
S vs МКО, у.е./мг белка	$R = -0,92$ $p < 0,001$	$R = -0,52$ $p = 0,055$	$R = -0,89$ $p < 0,001$	$R = -0,76$ $p < 0,001$
РАП, %	$R = -0,04$ $p = 0,903$	$R = 0,75$ $p = 0,002$	$R = -0,21$ $p = 0,462$	$R = -0,22$ $p = 0,458$
ОАС, ммоль/л	$R = 0,68$ $p = 0,007$	$R = 0,93$ $p < 0,000$	$R = 0,58$ $p = 0,030$	$R = 0,98$ $p < 0,000$

Примечание: приведены значения коэффициента корреляции Спирмена (R); статистически значимы связи при  $p < 0,05$ .

Повышенные уровни продуктов окислительного распада белков, а также снижение антиоксидантного статуса у пациентов с СД1, в том числе с почечной дисфункцией на 1–3 стадиях ХБП, свидетельствуют о влиянии ОС на данную группу. ОС является одним из основных патогенетических факторов, влияющих на развитие и прогрессирование ХБП у пациентов с СД. Он возникает из-за избытка активных кислородных форм и производных азота, а также снижения активности антиоксидантной защиты [25]. Ключевые процессы, способствующие образованию активных форм, включают активацию разнообразных изоформ НАДФН-оксидазы (NOX1–NOX5, DUOX1 и DUOX2) в клетках иммунной системы, а также различных форм NO-синтазы (NOS) и других ферментов. При постоянном росте уровня сахара в крови при диабете происходит активация иммунных клеток и связанных процессов, что ведет к избыточному образованию гликированных соединений. Это запускает внутриклеточные сигнальные пути, такие как фосфоинозитид-3-киназа и ядерный фактор каппа В, что, в свою очередь, усиливает воспалительные процессы. В результате происходит повреждение сосудистой стенки и метаболических шунтов, что усугубляет течение диабета, поскольку хроническое воспаление является важным фактором, способствующим осложнениям, например диабетической нефропатии.

Повышение уровня гликированных соединений в крови способствует накоплению токсичных метаболитов, что также усугубляет ОС и приводит к повреждениям клеток и тканей. Кроме того, активирование ядерного фактора каппа В усиливает продукцию провоспалительных цитокинов, таких как TNF $\alpha$  и IL6. Эти молекулы играют ключевую роль в развитии осложнений при диабете, вызывая увеличение болевых ощущений, ухудшение функции органов и другие системные расстройства.

Для минимизации рисков важен контроль глюкозы в крови, который способствует не только улучшению метаболического состояния, но и снижению воспалительных процессов, что в итоге может замедлить развитие диабетических осложнений [26].

Замечено, что при СД увеличена активность изоферментов НАДФН-оксидазы, особенно NOX4 и NOX5, на фоне снижения активности антиоксидантных ферментов, что связано с гипергликемией. Ангиотензин II играет ключевую роль в развитии ОС при диабетической нефропатии, активируя НАДФН-оксидазу. Митохондриальная дисфункция с повышенной активностью комплекса-I, увеличением продукции активных форм кислорода (АФК) также содействует возникновению и ухудшению диабетической нефропатии, однако в меньшей степени по сравнению с НАДФН-оксидазой [15, 27, 28].

ОС и митохондриальная дисфункция действуют как взаимно усиливающие факторы в патогенезе заболевания. При гипергликемии активность цитохрома P450, особенно CYP4A, повышается, что приводит к увеличению синтеза активатора НАДФН-оксидазы — 20-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты. В доклинических исследованиях было установлено, что снижение экспрессии Nrf2 существенно влияет на общий уровень антиоксидантной активности у пациентов с СД1 и признаками ХБП [15]. Подтверждает значение ОС в патогенезе почечной патологии положительный эффект различных антиоксидантов [26, 30]. Высокий уровень АФК и азота повреждает клеточные структуры и ДНК, вызывает эндотелиальную дисфункцию, воспаление и фиброз [24, 31]. Важность поиска специфических биомаркеров для диагностики и мониторинга диабетической нефропатии обусловлена необходимостью оценки прогрессирования ХБП и рисков.

Учитывая, что ОС выступает значимым фактором в развитии почечной недостаточности при СД, клиницисты концентрируются на лабораторном анализе избытка АФК и азота, а также их метаболитов в доступных биологических жидкостях. Определение АФК и азота представляет сложности из-за их быстрого распада. Поэтому особый интерес представляют методы выявления продуктов окислительного повреждения, таких как липиды, белки и нуклеиновые кислоты [15].

Известные маркеры ОС включают малоновый диальдегид, тиобарбитуровую кислоту и конечные продукты гликирования, а также 4-гидроксиноненаль и 8-дезоксигуанозин. Анализ уровней показателей эндогенной интоксикации у больных с СД1 на различных стадиях альбуминурии может помочь в выявлении ранних биомаркеров первичного повреждения почек [24, 32]. Увеличение уровней конъюгированных диенов, кетодиенов и триенов, а также средне-молекулярных пептидов можно наблюдать уже на стадии А1 ХБП 1–3.

В последние годы внимание исследователей к ОС и его роли в патогенезе различных заболеваний, включая ХБП, значительно возросло. В нашем исследовании мы наблюдали выраженные изменения в концентрации продуктов окислительного метаболизма у пациентов с СД1 без ХБП. Это подтверждают данные других авторов, которые также отмечают, что ОС может быть значительным фактором, способствующим прогрессированию диабетической нефропатии [33]. У пациентов с СД1 и ХБП 1–3-й стадии мы зафиксировали увеличение общей концентрации продуктов окислительного метаболизма в плазме крови. Это увеличение обнаружено в ходе как спонтанного, так и металл-индуцированного измерения, что согласуется с работами, подчеркивающими, что ОС усиливается при прогрессировании ХБП [34]. Наиболее значительное повышение концентрации продуктов окислительного метаболизма было зарегистрировано у пациентов СД1 и ХБП 3-й стадии, что может указывать на более выраженные нарушения в антиоксидантной системе и более высокий уровень ОС в этой группе. Подобные результаты были получены и другими авторами [35]. Кроме того, установлено, что пациенты с более тяжелыми стадиями ХБП демонстрируют значительно повышенные уровни маркеров ОС по сравнению с пациентами на ранних стадиях заболевания. Это подчеркивает важность мониторинга ОС как потенциального прогностического маркера для оценки тяжести заболевания и риска прогрессирования ХБП. С учетом того, что ОС может способствовать повреждению клеток и тканей, его мониторинг может стать важным инструментом в клинической практике для своевременного выявления пациентов, находящихся в группе риска [35, 36].

В ходе исследования было установлено, что резервно-адаптационный потенциал плазмы крови значительно снижен в подгруппе пациентов с ХБП 1-й стадии. Это свидетельствует о том, что даже на ранних этапах заболевания наблюдаются изменения в функциональном состоянии плазмы, и может указывать на необходимость более тщательного мониторинга и раннего вмешательства для предотвращения прогрессирования заболевания. Кроме того, анализ уровня ОАС плазмы у больных с различными стадиями ХБП показал значительное снижение этого показателя. В частности, в подгруппе ХБП 1-й стадии ОАС снизился на 19%, в подгруппе ХБП 2-й стадии — на 39%, а в подгруппе ХБП 3-й стадии — на 51%. Эти данные

подчеркивают важность оценки антиоксидантного статуса у пациентов с ХБП, так как снижение ОАС может быть связано с увеличением ОС и ухудшением общего состояния здоровья. Важно учитывать, что ранняя диагностика и адекватное лечение могут существенно повлиять на качество жизни и прогноз таких пациентов. По нашим данным, у пациентов СД1 без ХБП наблюдается значимая прямая корреляция с общим уровнем антиоксидантов. Это может указывать на то, что у таких пациентов антиоксиданты играют важную роль в защите клеток от ОС, который часто возникает при диабете. В исследованиях подчеркивается, что поддержание высокого уровня антиоксидантов может быть критически важным для предотвращения осложнений, связанных с диабетом [33]. Так же отмечено, что высокая обратная связь наблюдается с общим количеством в плазме продуктов ОМБ, особенно с поздними продуктами. Это может свидетельствовать о том, что увеличение уровня окислительных продуктов связано с ухудшением антиоксидантного статуса. По некоторым данным, ОС может приводить к снижению антиоксидантной активности [37], что согласуется с нашими наблюдениями. Согласно нашим результатам, у пациентов с СД1 и различными стадиями ХБП (ХБП 1, ХБП 2 и ХБП 3) имеются разные паттерны корреляций. СД1 и ХБП 1 — обратная связь с поздними продуктами ОМБ, прямая взаимосвязь с резервно-адаптационным потенциалом и антиоксидантным статусом. Это может указывать на то, что на ранних стадиях ХБП еще сохраняется возможность адаптации антиоксидантной системы. СД1 и ХБП 2 — прямая связь с антиоксидантным статусом и обратная с плазменными уровнями поздних продуктов. Это может свидетельствовать о том, что с прогрессированием заболевания антиоксидантная система начинает ослабевать. СД 1 и ХБП 3 — обратная корреляция с различными продуктами ОМБ, как раннего, так и позднего происхождения. Высокая обратная связь с количеством ранних и поздних продуктов ОМБ может указывать на значительное ухудшение ОС и антиоксидантного ответа на этой стадии. Было показано, что прогрессирование ХБП связано с увеличением ОС и снижением антиоксидантной активности [38], что согласуется с нашими данными о корреляции между стадиями ХБП и уровнями окислительных продуктов. Другие авторы, также подтверждают, что пациенты с диабетом и ХБП имеют значительно сниженный антиоксидантный статус, что связано с ухудшением функции почек и повышением уровня окислительных маркеров [39].

Комплексное изучение этих показателей у больных с СД1 на ранних этапах ХБП (1–3-й стадии), а также корреляционный анализ позволяют рассматривать их как перспективные биомаркеры ОС в контексте прогрессирующей диабетической нефропатии [40, 41].

## Выводы

Согласно результатам данного исследования, у больных с СД1 и начальными стадиями ХБП в плазме крови накапливаются первичные и вторичные продукты ПОЛ в гептановом и изопропанольном экстракте липидов, ранние и поздние нейтрального и основного характера продукты ОМБ в спонтанном и металл-катализируемом режиме детекции, снижается ОАС плазмы. При СД1 и ранних стадиях ХБП выраженность ОС прогрессирует, достигая максимума на 3-й стадии ХБП. Снижение СКФ (интегрального показателя функции почек) при СД1 и

ранних стадиях ХБП сопровождается увеличением в плазме крови продуктов ПОЛ (вторичных продуктов в изопренольном экстракте липидов, ранних и поздних нейтральных и основных продуктов ОМБ, определяемых в спонтанном и металл-катализируемом режимах) и ОМБ. Параллельно наблюдается снижение ОАС плазмы крови. Полученные данные позволяют предположить, что продукты ОМБ и ОАС в плазме крови могут быть доступным и информативным методом оценки прогрессирования начальных стадий ХБП у больных с СД1. Изучение этого взаимодействия может открыть новые пути для разработки противовоспалительных

стратегий, способных замедлить прогрессирование ХБП. Разработка алгоритмов предсказания риска развития ХБП на основе ранних маркеров ОС станет важным шагом к успешной профилактике. Обозначенные итоги расширяют информационную базу о влиянии ОС на ХБП при СД1. Представленные результаты расширяют современные представления о роли ОС в патогенезе ХБП у больных СД1, являются предпосылкой для проведения дальнейших исследований, модернизации диагностических и прогностических критериев, совершенствования профилактических и терапевтических мероприятий у больных с СД1 и начальными стадиями ХБП.

## Литература

- Сахарный диабет 2 типа у взрослых: клинические рекомендации. Рубрикатор клинических рекомендаций. 2022 [дата доступа: 2025 январь 26]. Доступно по ссылке: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2).
- Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А., Сазонова Д. В., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023; 26 (2): 104–23. DOI:10.14341/DM13035.
- Radia M.M.K. From pre-diabetes to diabetes: Diagnosis, treatments and translational research. Medicina (Kaunas). 2019; 55 (9): 546. DOI:10.3390/medicina55090546.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022; 102 (5S): S1–S127. DOI: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
- Викулова О. К., Елфимова А. Р., Железнякова А. В., Исаков М. А., Шамхалова М. Ш., Шестакова М. В., и др. Калькулятор риска развития хронической болезни почек: новые возможности прогнозирования патологии у пациентов с сахарным диабетом. Consilium Medicum. 2022; 24 (4): 224–33. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201684.
- Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24 (3): 204–2. DOI: 10.14341/DM12759.
- Perkins BA, Bebu I, de Boer IH, Molitch M, Tamborlane W, Lorenzi G, et al. Risk Factors for Kidney Disease in Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2019; 42 (5): 883–90. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc18-2062>.
- Patidar K, Deng JH, Mitchell CS, Ford Versypt AN. Cross-Domain Text Mining of Pathophysiological Processes Associated with Diabetic Kidney Disease. Int J Mol Sci. 2024; 25 (8): 4503. DOI: 10.3390/ijms25084503.
- Шутов А. М. Хроническая болезнь почек. Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов» [Электронный ресурс]. 2022 [дата доступа: 2025 январь 26]. Доступно по ссылке: [https://www.nmmt.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2022/Шутов\\_МР%20ХБП%20для%20терапевтов.pdf](https://www.nmmt.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2022/Шутов_МР%20ХБП%20для%20терапевтов.pdf).
- Tsuchida-Nishiwaki M, Uchida HA, Takeuchi H, Nishiwaki N, Maeshima Y, Saito C, et al. Association of blood pressure and renal outcome in patients with chronic kidney disease; a post hoc analysis of FROM-J study. Sci Rep. 2021; 11 (1): 14990. DOI: 10.1038/s41598-021-94467-z.
- Varkevisser RDM, Mul D, Aanstoot HJ, Wolffenbuttel BHR, van der Klauw MM. Differences in lipid and blood pressure measurements between individuals with type 1 diabetes and the general population: a cross-sectional study. BMJ Open. 2023; 13 (10): 073690. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-073690.
- Eckardt KU, Delgado C, Heerspink HJL, Pecoits-Filho R, Ricardo AC, Stengel B, et al. Trends and perspectives for improving quality of chronic kidney disease care: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2023; 104 (5): 888–903 DOI: 10.1016/j.kint.2023.05.013.
- Siligato R, Gembillo G, Cernaro V, Torre F, Salvo A, Granese R, et al. Maternal and Fetal Outcomes of Pregnancy in Nephrotic Syndrome Due to Primary Glomerulonephritis. Front Med (Lausanne). 2020; 7: 563094. DOI: 10.3389/fmed.2020.563094.
- Vyas DA, Eisenstein LG, Jones DS. Hidden in Plain Sight — Reconsidering the Use of Race Correction in Clinical Algorithms. N Engl J Med. 2020; 383 (9): 874–82. DOI: 10.1056/NEJMs2004740.
- Jha R, Lopez-Trevino S, Kankanamalage HR, Jha JC. Diabetes and Renal Complications: An Overview on Pathophysiology, Biomarkers and Therapeutic Interventions. Biomedicines. 2024; 12 (5): 1098. DOI: 10.3390/biomedicines12051098.
- Сахарный диабет 1 типа у взрослых: клинические рекомендации. Рубрикатор клинических рекомендаций. 2022 [дата доступа: 2025 январь 26]. Доступно по ссылке: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/286\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/286_2).
- Хроническая болезнь почек (ХБП): клинические рекомендации. Рубрикатор клинических рекомендаций. 2021 [дата доступа: 2025 январь 26]. Доступно по ссылке: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2).
- Wallander M, Axelsson KF, Nilsson AG, Lundh D, Lorentzon M. Type 2 Diabetes and Risk of Hip Fractures and Non-Skeletal Fall Injuries in the Elderly: A Study From the Fractures and Fall Injuries in the Elderly Cohort (FRAILCO). J Bone Miner Res. 2017; 32 (3): 449–60. Available from: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3002>.
- Fomina MA, Wallander M, Axelsson KF, Nilsson AG, Lundh D, Lorentzon M. Type 2 Diabetes and Risk of Hip Fractures and Non-Skeletal Fall Injuries in the Elderly: A Study From the Fractures and Fall Injuries in the Elderly Cohort (FRAILCO). J Bone Miner Res. 2017; 32 (3): 449–60. DOI: 10.1002/jbmr.3002.
- Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH, Joles JA. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. J Am Soc Nephrol. 2017; 28 (4): 1023–39. DOI: 10.1681/ASN.2016060666.
- Kanbay M, Copur S, Guldan M, Ozbek L, Hatipoglu A, Covic A, Mallamaci F, Zoccali C. Proximal tubule hypertrophy and hyperfunction: a novel pathophysiological feature in disease states. Clin Kidney J. 2024; 17 (7): 195. DOI: 10.1093/ckj/sfae195.
- Jin L, Wang X, Liu Y, Xiang Q, Huang R. High levels of blood glycemic indicators are associated with chronic kidney disease prevalence in non-diabetic adults: Cross-sectional data from the national health and nutrition examination survey 2005–2016. J Clin Transl Endocrinol. 2024; 36: 100347. DOI: 10.1016/j.jcte.2024.100347.
- Kanbay M, Copur S, Bakir CN, Covic A, Ortiz A, Tuttle KR. Glomerular hyperfiltration as a therapeutic target for CKD. Nephrol Dial Transplant. 2024; 39 (8): 1228–38. DOI: 10.1093/ndt/gfae027.
- Jung CY, Yoo TH. Pathophysiological Mechanisms and Potential Biomarkers in Diabetic Kidney Disease. Diabetes Metab J. 2022; 46 (2): 181–97. DOI: 10.4093/dmj.2021.0329.
- Hassan HA, Ahmed HS, Hassan DF. Free radicals and oxidative

- stress: Mechanisms and therapeutic targets: Review article. *Hum Antibodies*. 2024; 3. DOI: 10.3233/HAB-240011.
26. Wang N, Zhang C. Oxidative Stress: A Culprit in the Progression of Diabetic Kidney Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2024; 13 (4): 455. DOI: 10.3390/antiox13040455.
  27. Król-Kulikowska M, Banasik M, Kepinska M. The Effect of Selected Nitric Oxide Synthase Polymorphisms on the Risk of Developing Diabetic Nephropathy. *Antioxidants (Basel)*. 2024; 13(7): 838. DOI:10.3390/antiox13070838.
  28. Wang H, Ba Y, Xing Q, Du JL. Diabetes mellitus and the risk of fractures at specific sites: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2019; 9 (1): 024067. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024067.
  29. Zhao DM, Zhong R, Wang XT, Yan ZH. Mitochondrial dysfunction in diabetic nephropathy: insights and therapeutic avenues from traditional Chinese medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 15: 1429420. DOI: 10.3389/fendo.2024.1429420.
  30. Mazzieri A, Porcellati F, Timio F, Reboldi G. Molecular Targets of Novel Therapeutics for Diabetic Kidney Disease: A New Era of Nephroprotection. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (7): 3969. DOI: 10.3390/ijms25073969.
  31. Lin W, Shen P, Song Y, Huang Y, Tu S. Reactive Oxygen Species in Autoimmune Cells: Function, Differentiation, and Metabolism. *Front Immunol*. 2021; 12: 635021. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.635021>.
  32. Vodošek Hojs N, Bevc S, Ekart R, Hojs R. Oxidative Stress Markers in Chronic Kidney Disease with Emphasis on Diabetic Nephropathy. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9 (10): 925. Available from: <https://doi.org/10.3390/antiox9100925>.
  33. Zhang P, Li T, Wu X, Nice EC, Huang C, Zhang Y. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Front Med*. 2020; 14 (5): 583–600. DOI: 10.1007/s11684-019-0729-1.
  34. Daenen K, Andries A, Mekahli D, et al. Окислительный стресс при хронической болезни почек. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34: 975–91. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4005-4>.
  35. Smith A, et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in pathologies. *Journal of Molecular Biology*. 2022; 20 (3).
  36. Johnson B, et al. Therapeutic approaches targeting antioxidant imbalance. *Medical Research Reviews*. 2023; 25 (1).
  37. Цейликман В. Е. О влиянии окислительного стресса на организм человека. *Международный научный журнал*. 2022; 3 (117). Доступно по ссылке: <https://research-journal.org/archive/3-117-2022-march/vliyanie-okislitel'nogo-stressa-na-organizm-cheloveka> (дата обращения: 16.02.2025). DOI: 10.23670/IRJ.2022.117.3.037.
  38. Лю Дж., Чен С., Бисвас С., Нагари Н., Чу Ю., Чакрабартти С., и др. Окислительный стресс, вызванный глюкозой, и ускоренное старение эндотелиальных клеток опосредованы истощением митохондриальных SIRT6. *Physiol Rep*. 2020; 8: e14331. DOI: 10.14814/phy2.143312020.
  39. Wang C, et al. Reactive oxygen species and their role in cellular signaling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2021; 18 (5).
  40. Walle M, Whittier DE, Frost M, Müller R, Collins CJ. Meta-analysis of Diabetes Mellitus-Associated Differences in Bone Structure Assessed by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography. *Curr Osteoporos Rep*. 2022; 20 (6): 398–409. DOI: 10.1007/s11914-022-00755-6.
  41. Darenskaya M, Kolesnikov S, Semenova N, Kolesnikova L. Diabetic Nephropathy: Significance of Determining Oxidative Stress and Opportunities for Antioxidant Therapies. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (15): 12378. DOI: 10.3390/ijms241512378.

## References

1. Saharnyj diabet 2 tipa u vzroslyh: klinicheskie rekomendacii. Rubrikator klinicheskikh rekomendacij. 2022 [data dostupa: 2025 janvar' 26]. Dostupna po ssylke: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2).
2. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, i dr. Saharnyj diabet v Rossijskoj Federacii: dinamika jepidemiologicheskikh pokazatelej po dannym Federal'nogo registra saharного diabeta za period 2010–2022 gg. *Saharnyj diabet*. 2023; 26 (2): 104–23. DOI:10.14341/DM13035. Russian.
3. Radia M.M.K. From pre-diabetes to diabetes: Diagnosis, treatments and translational research. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55 (9): 546. DOI:10.3390/medicina55090546.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022; 102 (5S): S1–S127. DOI: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
5. Vikulova OK, Elfimova AR, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Shamhalova MSh, Shestakova MV, i dr. Kal'kuljator riska razvitiya hronicheskoy bolezni pochek: novye vozmozhnosti prognozirovaniya patologii u pacientov s saharным diabedom. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (4): 224–33. DOI:10.26442/20751753.2022.4.201684. Russian.
6. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Jepidemiologicheskie karakteristiki saharного diabeta v Rossijskoj Federacii: kliniko-statisticheskij analiz po dannym registra saharного diabeta na 01.01.2021. *Saharnyj diabet*. 2021; 24 (3): 204–2. DOI: 10.14341/DM12759. Russian.
7. Perkins BA, Bebu I, de Boer IH, Molitch M, Tamborlane W, Lorenzi G, et al. Risk Factors for Kidney Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019; 42 (5): 883–90. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc18-2062>.
8. Patidar K, Deng JH, Mitchell CS, Ford Versypt AN. Cross-Domain Text Mining of Pathophysiological Processes Associated with Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (8): 4503. DOI: 10.3390/ijms25084503.
9. Shutov AM. Hronicheskaja bolezni' pochek. Obshherossijskaja obshhestvennaja organizacija «Rossijskoe nauchnoe medicinskoe obshhestvo terapevtov» [Jelektronnyj resurs]. 2022 [data dostupa: 2025 janvar' 26]. Dostupno po ssylke: [https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2022/Shutov\\_MR%20HBP%20dlja%20terapevtov.pdf](https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2022/Shutov_MR%20HBP%20dlja%20terapevtov.pdf). Russian.
10. Tsuchida-Nishiwaki M, Uchida HA, Takeuchi H, Nishiwaki N, Maeshima Y, Saito C, et al. Association of blood pressure and renal outcome in patients with chronic kidney disease; a post hoc analysis of FROM-J study. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 14990. DOI: 10.1038/s41598-021-94467-z.
11. Varkevisser RDM, Mul D, Aanstoot HJ, Wolffenbuttel BHR, van der Klauw MM. Differences in lipid and blood pressure measurements between individuals with type 1 diabetes and the general population: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2023; 13 (10): 073690. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-073690.
12. Eckardt KU, Delgado C, Heerspink HJL, Pecoits-Filho R, Ricardo AC., Stengel B, et al. Trends and perspectives for improving quality of chronic kidney disease care: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2023; 104 (5): 888–903 DOI: 10.1016/j.kint.2023.05.013.
13. Siliqato R, Gembillo G, Cernaro V, Torre F, Salvo A, Granese R, et al. Maternal and Fetal Outcomes of Pregnancy in Nephrotic Syndrome Due to Primary Glomerulonephritis. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 563094. DOI: 10.3389/fmed.2020.563094.
14. Vyas DA, Eisenstein LG, Jones DS. Hidden in Plain Sight — Reconsidering the Use of Race Correction in Clinical Algorithms. *N Engl J Med*. 2020; 383 (9): 874–82. DOI: 10.1056/NEJMms2004740.
15. Jha R, Lopez-Trevino S, Kankanamalage HR, Jha JC. Diabetes and Renal Complications: An Overview on Pathophysiology, Biomarkers and Therapeutic Interventions. *Biomedicines*. 2024; 12 (5): 1098. DOI: 10.3390/biomedicines12051098.
16. Saharnyj diabet 1 tipa u vzroslyh: klinicheskie rekomendacii. Rubrikator klinicheskikh rekomendacij. 2022 [data dostupa: 2025 janvar' 26]. Dostupno po ssylke: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/286\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/286_2). Russian.
17. Hronicheskaja bolezni' pochek (HBP): klinicheskie rekomendacii. Rubrikator klinicheskikh rekomendacij. 2021 [data dostupa: 2025 janvar' 26]. Dostupno po ssylke: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2). Russian.
18. Wallander M, Axelsson KF, Nilsson AG, Lundh D, Lorentzon M. Type 2 Diabetes and Risk of Hip Fractures and Non-Skeletal Fall Injuries in the Elderly: A Study From the Fractures and Fall Injuries in the Elderly Cohort (FRALCO). *J Bone Miner Res*. 2017; 32 (3):

- 449–60. Available from: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3002>.
19. Fomina MA, Wallander M, Axelsson KF, Nilsson AG, Lundh D, Lorentzon M. Type 2 Diabetes and Risk of Hip Fractures and Non-Skeletal Fall Injuries in the Elderly: A Study From the Fractures and Fall Injuries in the Elderly Cohort (FRAILCO). *J Bone Miner Res*. 2017; 32 (3): 449–60. DOI: 10.1002/jbmr.3002.
  20. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH, Joles JA. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28 (4): 1023–39. DOI: 10.1681/ASN.2016060666.
  21. Kanbay M, Copur S, Guldan M, Ozbek L, Hatipoglu A, Covic A, Mallamaci F, Zoccali C. Proximal tubule hypertrophy and hyperfunction: a novel pathophysiological feature in disease states. *Clin Kidney J*. 2024; 17 (7): 195. DOI: 10.1093/ckj/sfae195.
  22. Jin L, Wang X, Liu Y, Xiang Q, Huang R. High levels of blood glycemic indicators are associated with chronic kidney disease prevalence in non-diabetic adults: Cross-sectional data from the national health and nutrition examination survey 2005–2016. *J Clin Transl Endocrinol*. 2024; 36: 100347. DOI: 10.1016/j.jcte.2024.100347.
  23. Kanbay M, Copur S, Bakir CN, Covic A, Ortiz A, Tuttle KR. Glomerular hyperfiltration as a therapeutic target for CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2024; 39 (8): 1228–38. DOI: 10.1093/ndt/gfae027.
  24. Jung CY, Yoo TH. Pathophysiologic Mechanisms and Potential Biomarkers in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Metab J*. 2022; 46 (2): 181–97. DOI: 10.4093/dmj.2021.0329.
  25. Hassan HA, Ahmed HS, Hassan DF. Free radicals and oxidative stress: Mechanisms and therapeutic targets: Review article. *Hum Antibodies*. 2024; 3. DOI: 10.3233/HAB-240011.
  26. Wang N, Zhang C. Oxidative Stress: A Culprit in the Progression of Diabetic Kidney Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2024; 13 (4): 455. DOI: 10.3390/antiox13040455.
  27. Król-Kulikowska M, Banasik M, Kepinska M. The Effect of Selected Nitric Oxide Synthase Polymorphisms on the Risk of Developing Diabetic Nephropathy. *Antioxidants (Basel)*. 2024; 13(7): 838. DOI:10.3390/antiox13070838.
  28. Wang H, Ba Y, Xing Q, Du JL. Diabetes mellitus and the risk of fractures at specific sites: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2019; 9 (1): 024067. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024067.
  29. Zhao DM, Zhong R, Wang XT, Yan ZH. Mitochondrial dysfunction in diabetic nephropathy: insights and therapeutic avenues from traditional Chinese medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 15: 1429420. DOI: 10.3389/fendo.2024.1429420.
  30. Mazzieri A, Porcellati F, Timio F, Reboli G. Molecular Targets of Novel Therapeutics for Diabetic Kidney Disease: A New Era of Nephroprotection. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (7): 3969. DOI: 10.3390/ijms25073969.
  31. Lin W, Shen P, Song Y, Huang Y, Tu S. Reactive Oxygen Species in Autoimmune Cells: Function, Differentiation, and Metabolism. *Front Immunol*. 2021; 12: 635021. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.635021>.
  32. Vodošek Hojs N, Bevc S, Ekart R, Hojs R. Oxidative Stress Markers in Chronic Kidney Disease with Emphasis on Diabetic Nephropathy. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9 (10): 925. Available from: <https://doi.org/10.3390/antiox9100925>.
  33. Zhang P, Li T, Wu X, Nice EC, Huang C, Zhang Y. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Front Med*. 2020; 14 (5): 583–600. DOI: 10.1007/s11684-019-0729-1.
  34. Daenen K, Andries A, Mekahli D, et al. Okislitel'nyj stress pri hronicheskoj bolezni pochek. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34: 975–91. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4005-4>.
  35. Smith A, et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in pathologies. *Journal of Molecular Biology*. 2022; 20 (3).
  36. Johnson B, et al. Therapeutic approaches targeting antioxidant imbalance. *Medical Research Reviews*. 2023; 25 (1).
  37. Cejlikman V. E. O vlijanii okislitel'nogo stressa na organizm cheloveka. *Mezhdunarodnyj nauchnyj zhurnal*. 2022; 3 (117). Dostupno po ssylke: <https://research-journal.org/archive/3-117-2022-march/vliyanie-okislitel'nogo-stressa-na-organizm-cheloveka> (data obrashhenija: 16.02.2025). DOI: 10.23670/IRJ.2022.117.3.037.
  38. Lju Dzh, Chen S, Bisvas S, Nagrani N, Chu Ju, Chakrabarti S, i dr. Okislitel'nyj stress, vyzvannyj gljukozoj, i uskorennoe starenie jendotelial'nyh kletok oposredovany istoshheniem mitohondrial'nyh SIRT5. *Physiol. Rep*. 2020; 8: e14331. DOI: 10.14814/phy2.143312020.
  39. Wang C, et al. Reactive oxygen species and their role in cellular signaling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2021; 18 (5).
  40. Walle M, Whittier DE, Frost M, Müller R, Collins CJ. Meta-analysis of Diabetes Mellitus-Associated Differences in Bone Structure Assessed by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography. *Curr Osteoporos Rep*. 2022; 20 (6): 398–409. DOI: 10.1007/s11914-022-00755-6.
  41. Darenskaya M, Kolesnikov S, Semenova N, Kolesnikova L. Diabetic Nephropathy: Significance of Determining Oxidative Stress and Opportunities for Antioxidant Therapies. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (15): 12378. DOI: 10.3390/ijms241512378.