

© КИСЕЛЕВА Н. Г., ТАРАНУШЕНКО Т. Е., ЛОПАТИНА О. Л., ПРОСКУРИНА М. В., САЛМИНА А. Б., САЛМИН В. В.

УДК 616-008.9

DOI: 10.20333/25000136-2023-2-44-52

Оценка «метаболической памяти» как значимого предиктора глюкозотоксичности и риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете у детей

Н. Г. Киселева¹, Т. Е. Таранушенко¹, О. Л. Лопатина¹, М. В. Проскурина², А. Б. Салмина^{1,3}, В. В. Салмин¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

² Клиническая больница № 51 ФМБА России, Железнодорожск 662970, Российская Федерация

³ Научный центр неврологии, Москва 125367, Российская Федерация

Цель исследования. Установить диагностическую значимость концентрации растворимых рецепторов конечных продуктов гликирования белков (sRAGE) у детей с сахарным диабетом 1 типа. Проведено одномоментное поперечное сравнительное описательное исследование, определены методом ИФА и проанализированы показатели плазменных растворимых рецепторов конечных продуктов гликирования белков (sRAGE) у пациентов с СД 1 типа обоего пола 6-17 лет со стажем заболевания 1-10 лет, изучена корреляционная связь уровня sRAGE и гликированного гемоглобина с применением многомерного регрессионного анализа в группе пациентов с сахарным диабетом. Анализ содержания гликированного гемоглобина в сыворотке пациентов с СД показал неудовлетворительную компенсацию углеводного обмена (средний уровень HbA1C – 9,36 %, медиана – 9,32 %). Установлено значимое снижение концентрации sRAGE в плазме пациентов с сахарным диабетом ($p < 0,05$). Корреляционная связь уровня sRAGE и гликированного гемоглобина с применением многомерного регрессионного анализа выявила зависимость показателя sRAGE от совокупного влияния нескольких факторов. Представлена значимая регрессионная модель, предсказывающая концентрацию sRAGE по уровню гликированного гемоглобина и половой зрелости. Анализ результатов показал обратную корреляционную связь изучаемых показателей и позволил по концентрации sRAGE, полу и возрасту прогнозировать уровень HbA1C. Выполненное исследование позволило оценить уровень плазменных sRAGE белков при сахарном диабете 1 типа, представить функциональные связи между значениями HbA1C, sRAGE, гендерными и возрастными факторами, уточнить диагностическую значимость sRAGE в представлениях о метаболической компенсации и риске сосудистой патологии в детском возрасте.

Материал и методы. Проведено одномоментное поперечное сравнительное описательное исследование, определены методом ИФА и проанализированы показатели плазменных растворимых рецепторов конечных продуктов гликирования белков (sRAGE) у пациентов с СД 1 типа обоего пола 6-17 лет со стажем заболевания 1-10 лет, изучена корреляционная связь уровня sRAGE и гликированного гемоглобина с применением многомерного регрессионного анализа в группе пациентов с сахарным диабетом.

Результаты. Анализ содержания гликированного гемоглобина в сыворотке пациентов с СД показал неудовлетворительную компенсацию углеводного обмена (средний уровень HbA1C – 9,36 %, медиана – 9,32 %). Установлено значимое снижение концентрации sRAGE в плазме пациентов с сахарным диабетом ($p < 0,05$). Корреляционная связь уровня sRAGE и гликированного гемоглобина с применением многомерного регрессионного анализа выявила зависимость показателя sRAGE от совокупного влияния нескольких факторов. Представлена значимая регрессионная модель, предсказывающая концентрацию sRAGE по уровню гликированного гемоглобина и половой зрелости. Анализ результатов показал обратную корреляционную связь изучаемых показателей и позволил по концентрации sRAGE, полу и возрасту прогнозировать уровень HbA1C.

Заключение. Выполненное исследование позволило оценить уровень плазменных sRAGE белков при сахарном диабете 1 типа, представить функциональные связи между значениями HbA1C, sRAGE, гендерными и возрастными факторами, уточнить диагностическую значимость sRAGE в представлениях о метаболической компенсации и риске сосудистой патологии в детском возрасте.

Ключевые слова: сахарный диабет, дети, подростки, метаболическая компенсация, неферментативное гликирование, глюкозотоксичность.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Киселева НГ, Таранушенко ТЕ, Лопатина ОЛ, Проскурина МВ, Салмина АБ, Салмин ВВ. Оценка «метаболической памяти» как значимого предиктора глюкозотоксичности и риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете у детей. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(2):44-52. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-44-52

Assessment of “metabolic memory” as a significant predictor of glucose toxicity and risk of vascular complications in children with diabetes mellitus

N. G. Kiseleva¹, T. E. Taranushenko¹, O. L. Lopatina¹, M. V. Proskurina², A. B. Salmina^{1,3}, V. V. Salmin¹

¹ Prof. V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

² Clinical Hospital № 51 of the FMBA of Russia, Zheleznogorsk 662970, Russian Federation

³ Scientific Center of Neurology, Moscow 101000, Russian Federation

The aim of the research. To establish the diagnostic significance of the concentration of soluble receptors of protein glycation end products (sRAGE) in children with type 1 diabetes mellitus.

Material and methods. A cross-sectional comparative descriptive study was conducted. The performance of plasma soluble receptor of advanced glycation end products of proteins (sRAGE) has been determined and analysed through ELISA in patients with type 1 diabetes of both sexes aged 6 to 17 years with

disease duration of 1-10 years. The correlation between sRAGE and levels of glycated haemoglobin was studied using multivariate regression analysis in the group of patients with diabetes mellitus.

Results. Analysis of glycated haemoglobin content in the serum of DM patients has shown unsatisfactory compensation of carbohydrate metabolism (average HbA1C level: 9.36%, median: 9.32%). A significant decrease in sRAGE concentration in the plasma of patients with diabetes mellitus has been found ($p < 0.05$). The correlation between the level of sRAGE and glycated haemoglobin using multivariate regression analysis revealed the dependence of the sRAGE value on combined influence of several factors. A significant regression model has been presented that predicts sRAGE concentration based on glycated haemoglobin and puberty. Analysis of the results has shown an inverse correlation and allowed predicting the HbA1C level based on sRAGE concentration, sex and age.

Conclusion. The study performed has made it possible to assess the level of plasma sRAGE proteins in type 1 diabetes mellitus, to present the functional relationships between the HbA1c and sRAGE values, the gender and age-sex factors, to specify the diagnostic significance of sRAGE in concepts of metabolic compensation and the risk of vascular pathology in childhood.

Key words: diabetes mellitus, children, adolescents, metabolic compensation, non-enzymatic glycation, soluble receptor for advanced glycation end products.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Kiseleva NG, Taranushenko TE, Lopatina OL, Proskurina MV, Salmina AB, Salmin VV. Assessment of "metabolic memory" as a significant predictor of glucose toxicity and risk of vascular complications in children with diabetes mellitus. *Siberian medical review*. 2023;(2):44-52. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-44-52

Введение

Сахарный диабет (СД) 1 типа является одним из наиболее распространённых хронических метаболических заболеваний. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о прогрессивном росте заболеваемости в детском возрасте. Этим заболеванием страдает свыше миллиона детей и подростков планеты [1]. По информации Международной диабетической федерации среднегодовой прирост заболеваемости в большинстве Европейских стран составляет примерно 3.4 %. Согласно данным федерального регистра Российской Федерации на начало 2019 года СД 1 типа диагностирован у 36345 детей (ФГБУ «Научный медицинский центр эндокринологии» МЗ РФ).

Развитие васкулярных осложнений при СД 1 типа определяется качеством гликемического контроля. Согласно литературным данным, адекватная компенсация углеводного обмена на ранних стадиях заболевания формирует протективную «метаболическую память» и является предиктором нормального функционирования сосудистого эндотелия в последующем. Исследование DCCT показало долгосрочный защитный эффект позитивных метаболической показателей относительно риска развития ретинопатии, нефропатии и нейропатии на протяжении последующих 10-20 лет [1, 2, 3].

Известно, что персистирующая гипергликемия инициирует развитие глюкозотоксичности, которая потенцирует аутоокисление глюкозы и высвобождение свободных радикалов, усугубляет ангиопатию и приводит к необратимым изменениям сосудистой стенки. Дополнительным объяснением негативного влияния глюкозотоксичности на развитие осложнений является гликирование рецепторов инсулина при гликозаминном пути метаболизма глюкозы. [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Установлено, что при СД 1 типа глюкозотоксичность сопутствует неудовлетворительному метаболическому контролю и коррелирует с уровнем гликированного гемоглобина, что позволяет считать

неферментативное гликирование белков одним из основных патогенетических механизмов развития осложнений [4, 5, 6, 7, 8]. В результате неферментативного гликирования формируются конечные продукты гликации AGE (Advanced glycation end-product), которые являются необратимыми стабильными соединениями с негативными эффектами на метаболизм и сосудистую стенку. Содержание AGE коррелирует с уровнем глюкозы крови, их уровень при гипергликемии существенно возрастает и при сахарном диабете AGE не исчезают даже при последующей длительной нормогликемии и достижении компенсации заболевания [4,5,9,10]. Накопление AGE в сосудистой стенке приводит к нарушению адгезии и пролиферации эндотелиальных клеток, утолщению базальной мембраны, изменению активности макрофагов и фибробластов [11-16].

AGE реализуют патофизиологические эффекты посредством взаимодействия со специфическими мультилигандными рецепторами конечных продуктов гликирования белков (PKPГГ, RAGE – receptor for advanced glycation end products). RAGE являются трансмембранными гликопротеинами I типа, которые принадлежат к суперсемейству иммуноглобулинов, расположены на поверхности клеток и в цитоплазме, экспрессируются в клетках эндотелия, фибробластах, моноцитах, гладкомышечных клетках, хондроцитах, кератиноцитах, макрофагах, Т-лимфоцитах, дендритных клетках, нейронах, микроглии и астроцитах. При гипергликемии экспрессия клеточных RAGE эндотелиоцитами и перичитами мембраны эндотелия существенно возрастает. Повышенная активность RAGE сопровождается усилением функции внутриклеточных сигнальных киназ, что приводит к персистенции воспаления и прогрессированию окислительного стресса в стенке микрососудов. Установлено, что активация RAGE и образование комплекса AGE-RAGE играет ключевую роль в развитии осложнений СД 1 типа и относится к основным механизмам формирования «метаболической памяти» [12,13,15, 16, 17, 18, 19].

В литературе дискутируется информативность детекции экспрессии в тканях RAGE для раннего выявления микрососудистых нарушений у пациентов с СД 1 типа. С другой стороны, существует растворимая форма RAGE – sRAGE, образованная вследствие расщепления металлопротеиназами полноразмерной формы RAGE или альтернативного сплайсинга. Снижение экспрессии RAGE на поверхности клеток сопровождается увеличением уровня плазменного sRAGE. Экспериментальные исследования *in vitro* показали стимулирующее влияние инсулина на отщепление sRAGE от RAGE [11, 12, 13, 16].

Имеются указания, что sRAGE устраняет опосредованный AGE апоптоз, ингибирует сигнальные пути и препятствует избыточной активации системы RAGE. Согласно последним исследованиям, уровень sRAGE в плазме крови маркирует васкулярную патологию и определяет риск развития сосудистых осложнений. Некоторые авторы рассматривают возможность использования sRAGE в качестве молекулярной терапевтической мишени для ингибирования образования AGE и формирования протективного эффекта против воздействия AGE на эндотелиальные клетки [15, 17, 18, 19, 20].

В настоящее время для оценки метаболической компенсации при СД в клинической практике используют определение гликированного (гликозилированного) гемоглобина (HbA1C), который является интегральным ретроградным показателем оценки углеводного обмена, не зависит от концентрации глюкозы крови в момент исследования, коррелирует с уровнем гликемии в течение предшествующих 8-12 недель и маркирует хроническую гипергликемию [21, 22, 23, 24, 25, 26]. Вместе с тем, на показатель HbA1C могут влиять гипогликемические состояния, ИМТ, сопутствующие патологические состояния (анемия, гемоглобинопатия, заболевания щитовидной железы) и другие факторы [8, 9, 10, 25, 27, 28, 29].

В литературных источниках имеются сведения о прямой корреляционной взаимосвязи содержания RAGE с показателем HbA1C [6, 10, 25], но отсутствуют данные о возможности регистрации концентрации sRAGE для оценки клинических особенностей течения СД.

Указанные обстоятельства обосновывают необходимость изучения новых долгосрочных маркеров состояния углеводного обмена в детском возрасте, а также совершенствования ранней диагностики сосудистых осложнений с использованием методов обследования, доступных в повседневной педиатрической практике.

Цель: Установить диагностическую значимость концентрации растворимых рецепторов конечных продуктов гликирования белков (sRAGE) у детей с сахарным диабетом 1 типа.

Материал и методы

Дизайн исследования: одномоментное поперечное сравнительное описательное исследование в условиях гастроэндокринологического отделения КГБУЗ «КККЦОМД».

Объект исследования: Пациенты обоего пола 6-17 лет с добровольным информированным согласием на обследование (подписано пациентами и/или родителями):

- 1 группа – 38 больных с диагнозом СД 1 типа со сроком заболевания 1-10 лет;
- 2 группа (контрольная группа) – 31 ребёнок 1-2 группы здоровья с нормальными показателями гликемии.

Критерии включения в исследование: Пациенты обоего пола 6-17 лет с добровольным информированным согласием на обследование (подписано пациентами и/или родителями):

- 1 группа – диагноз сахарный диабет 1 типа со сроком заболевания 1-10 лет
- 2 группа (контрольная группа) – дети 1-2 группы здоровья с нормальными показателями гликемии

Критерии исключения:

- сахарный диабет впервые выявленный.
- декомпенсация сахарного диабета с кетоацидозом.
- лихорадка
- кожные заболевания
- гепатит
- синдром мальабсорбции

Описание медицинского вмешательства: определено содержание sRAGE в крови у 69 пациентов, из которых 38 больных СД 1 типа (1 группа), 31 – дети, первой и второй групп здоровья без нарушений углеводного обмена (2 группа). Определение концентрации плазменного sRAGE (пг/мл) осуществлялось методом иммуноферментного анализа в лаборатории НИИ молекулярной медицины и биохимии ФГБОУ ВО «КрасГМУ». У пациентов с СД в лаборатории КГБУЗ «КККЦОМД» дополнительно исследовался уровень гликированного гемоглобина (HbA1C) стандартизованным методом с референсными значениями, принятыми в DCCT (Diabetes Control and Complications Trial).

Методы регистрации исходов: В ходе исследования в группе пациентов с сахарным диабетом изучена корреляционная связь уровня sRAGE и гликированного гемоглобина с применением многомерного регрессионного анализа.

Этическая экспертиза: Проведение данного исследования одобрено 07.11.2018 г. локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Статистический анализ: Полученные результаты обработаны с помощью программы Statsoft Statistica

методом многомерного регрессионного анализа. Строится многомерная регрессионная модель методом нахождения лучших предикторов $\ln(sRAGE(\text{пг/мл})) = F(\text{Пол, Возраст, I455/I365, I410, I455, I660/I455})$.

Для дальнейших предсказаний концентрации sRAGE в плазме крови используется уравнение регрессии. Коэффициент корреляции Пирсона для лучших предикторов составил $R=0,91$, критерий Фишера $F=33$ со статистической значимостью ($p<0,05$).

Клинический пример № 1. Пациент 1, 11 лет, пол мужской, на момент измерений уровень гликированного гемоглобина 10,95 %. Определенное с помощью модели значение $\ln(sRAGE)=6,548$, $C(sRAGE)=698(\text{пг/мл})$. Фактическое значение $\ln(sRAGE)=6,649$, $C(sRAGE)=772(\text{пг/мл})$, относительная погрешность определения концентрации $h=9\%$.

Клинический пример № 2. Пациент 2, 10 лет, пол женский, на момент измерений уровень гликированного гемоглобина 7,31 %, Определенное с помощью модели значение $\ln(sRAGE)=7,196$, $C(sRAGE)=1334(\text{пг/мл})$. Фактическое значение $\ln(sRAGE)=7,175$, $C(sRAGE)=1307(\text{пг/мл})$, относительная погрешность определения концентрации $h=2\%$.

Клинический пример № 3. Пациент 3, 16 лет, пол мужской, на момент измерений уровень гликированного гемоглобина 7,36 %. Определенное с помощью модели значение $\ln(sRAGE)=7,565$, $C(sRAGE)=1930(\text{пг/мл})$. Фактическое значение $\ln(sRAGE)=7,555$, $C(sRAGE)=1912(\text{пг/мл})$, относительная погрешность определения концентрации $h=1\%$.

Результаты и обсуждение

Проведенное исследование позволило определить содержание sRAGE в крови у 69 пациентов.

Проанализированы показатели плазменных растворимых рецепторов конечных продуктов гликирования белков (sRAGE) в исследуемых группах. Поскольку концентрация sRAGE у пациентов 1 группы не имела нормального распределения в равномерной шкале, данный параметр рассматривался в логарифмической шкале $\ln(sRAGE(\text{пг/мл}))$ (табл. 1, рис. 1).

Результатами исследования установлено значимое снижение концентрации sRAGE в плазме пациентов с сахарным диабетом ($p<0,05$). Так средний, максимальный и минимальный уровень sRAGE составил в 1 группе – 1460, 2826 и 592 пг/мл против аналогичных показателей во 2 группе – 1741, 2924 и 1056 пг/мл, соответственно (табл. 1). Медиана значений sRAGE

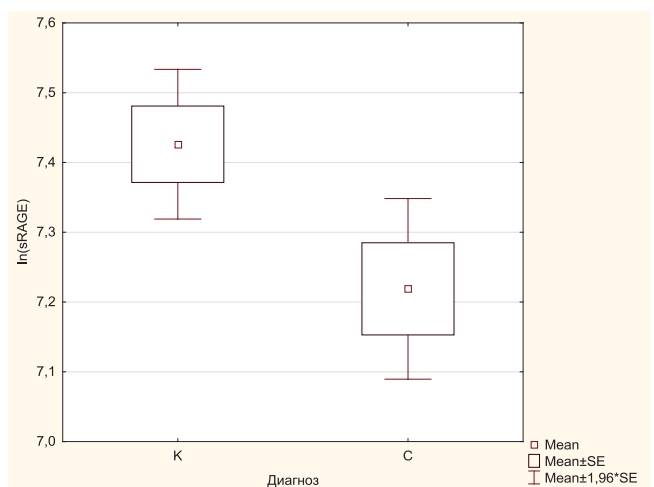


Рисунок 1. Логарифмическая шкала $\ln(sRAGE(\text{пг/мл}))$ у обследованных пациентов

Figure 1. Logarithmic scale: $\ln(sRAGE(\text{pg/ml}))$ in the examined patients

Таблица 1

Значения sRAGE в нормальной и логарифмической шкале и критерий нормальности Шапиро-Уилка у обследованных пациентов

Table 1

sRAGE values in normal and logarithmic scales and the Shapiro-Wilk normality test in the examined patients

	Значение Mean	Медиана Median	Минимум Minimum	Максимум Maximum	Стандартное отклонение Std.Dev.	Критерий Шапиро-Уилка W Shapiro-Wilk W	Критерий Шапиро-Уилка p Shapiro-Wilk p
1 группа (n=38)							
Растворимая форма РКПГГ sRAGE(пг/мл)	1460	1391	592	2826	557	0,915	0,016
Значение растворимой формы РКПГГ по логарифмической шкале $\ln(sRAGE(\text{пг/мл}))$	7,219	7,238	6,384	7,947	0,374	0,972	0,575
Гликированный гемоглобин HbA1C (%)	9,36	9,32	5,9	14,1	1,96	0,974	0,644
2 группа (n=31)							
Растворимая форма РКПГГ sRAGE (пг/мл)	1741	1636	1056	2924	490	0,94	0,217
Значение растворимой формы РКПГГ по логарифмической шкале $\ln(sRAGE(\text{пг/мл}))$	7,426	7,4	6,963	7,981	0,2736	0,98	0,887

у пациентов 1 группы соответствовала 1391 пг/мл (991,5; 2108,5), у детей 2 группы – 1636 пг/мл (1346; 2280). Анализ содержания гликированного гемоглобина в сыворотке пациентов с СД показал неудовлетворительную компенсацию углеводного обмена. Средний уровень HbA1C в обследуемой группе был 9,36 % (7,61; 11,7).

Вероятно, снижение концентрации sRAGE у пациентов с СД обусловлено увеличением RAGE вследствие гипергликемии, а также нарушением отщепления sRAGE от RAGE, что может быть опосредовано дефицитом эндогенного инсулина и вторичной инсулинорезистентностью. Полученные данные позволяют предположить, что низкие значения sRAGE у пациентов с СД маркируют степень активации системы RAGE и отражают индивидуальный риск васкулярной патологии.

Изучена корреляционная связь уровня sRAGE и гликированного гемоглобина с применением многомерного регрессионного анализа в группе пациентов с сахарным диабетом (табл. 2 и 3, рис. 2).

Результаты исследования выявили зависимость показателя sRAGE от совокупного влияния нескольких факторов. Обнаружена значимая регрессионная

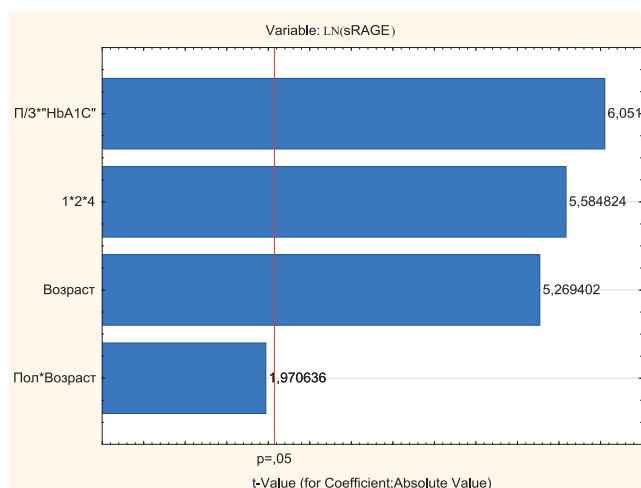


Рисунок 2. Значимость предикторов регрессионной модели определения sRAGE по концентрации гликированного гемоглобина и половозрастным параметрам детей с сахарным диабетом

Figure 2. Significance of predictors of the regression model for determining sRAGE by glycated haemoglobin concentration and age and sex parameters in children with diabetes mellitus

Таблица 2

Регрессионная модель уровня sRAGE по значению концентрации гликированного гемоглобина и половозрастным данным у пациентов с сахарным диабетом

Table 2

Regression model of the sRAGE level based on glycated hemoglobin concentration and age and sex data in patients with diabetes mellitus

	Уровень – эффект Level of – Effect	Логарифмическая шкала уровня растворимой формы РКПГГ ln(sRAGE) – Param.	Логарифмическая шкала уровня растворимой формы РКПГГ ln(sRAGE) – Std.Err
Значение Intercept		8,655230	0,281111
возраст		-0,113743	0,021585
пол*половозрелость*HbA1C	1	-0,021392	0,003830
пол*возраст	1	-0,005422	0,002752
половозрелость *HbA1C	1	0,039594	0,006542
пол	Ж=1, М=-1		
половозрелость	Да=1, Нет=-1		

Таблица 3

Уровень значимости регрессионной модели определения sRAGE по концентрации гликированного гемоглобина и половозрастным параметрам детей с сахарным диабетом

Table 3

Significance levels of the regression model for determining sRAGE based on glycated hemoglobin concentration and age and sex parameters in children with diabetes mellitus

	Множественный коэффициент корреляции Multiple – R	Критерий общей значимости F	Показатель значимости регрессионной модели p
Значение растворимой формы РКПГГ по логарифмической шкале ln(sRAGE)	0,86	15,63	0,000003

Таблица 4

Обратная регрессионная модель определения уровня гликированного гемоглобина у детей с сахарным диабетом по уровню sRAGE, полу и возрасту

Table 4

Inverse regression model for determining the level of glycated hemoglobin in children with diabetes mellitus by sRAGE level, sex and age

	Гликированный гемоглобин (HbA1C) – Param.	Гликированный гемоглобин (HbA1C) – Std.Err
Значение Intercept	10,10371	0,875955
пол	-4,86735	0,875955
возраст*LN(sRAGE)	-0,01273	0,009190
пол*возраст*LN(sRAGE)	0,05764	0,009190

Таблица 5

Уровень значимости обратной модели определения уровня гликированного гемоглобина у детей с сахарным диабетом по уровню sRAGE, полу и возрасту

Table 5

Significance level of the inverse model for determining the level of glycated haemoglobin in children with diabetes mellitus by sRAGE level, sex and age

	Множественный коэффициент корреляции Multiple - R	Критерий общей значимости F	Показатель значимости регрессионной модели p
Гликированный гемоглобин HbA1C	0,839560	15,92161	0,000016

модель, предсказывающая концентрацию sRAGE по уровню гликированного гемоглобина и половой зрелости ($R=0,91$). Гендерные различия при изменённых значениях sRAGE отсутствовали. Представленные данные отражают особенности влияния пубертатного возраста на метаболическую компенсацию СД. Известно, что период полового созревания в норме характеризуется физиологической инсулинорезистентностью и увеличением секреции контринсулярных гормонов. Указанные обстоятельства затрудняют достижение целевых значений гликемии у подростков с СД [21, 22, 27, 30].

Полученные данные выполненного анализа установили значимое влияние на концентрацию sRAGE комбинации повышенного уровня HbA1C и подросткового возраста, и позволяют отнести пубертатный период к факторам особого риска в формировании негативной «метаболической памяти» и в возникновении диабетических микроангиопатий.

По мнению ряда авторов, sRAGE маркируют метаболическую дисфункцию, которая коррелирует с уровнем гликемии и развитием инсулинорезистентности [2, 3, 15, 20, 25, 26]. Для изучения взаимосвязи показателей sRAGE и HbA1C у детей с сахарным диабетом, создана обратная регрессионная модель. Результаты показали обратную корреляционную связь и позволили по концентрации sRAGE, полу и возрасту обозначить расчетный уровень HbA1C (табл. 4 и 5, рис. 3).

Представленные данные отражают диагностическую значимость растворимых рецепторов конечных

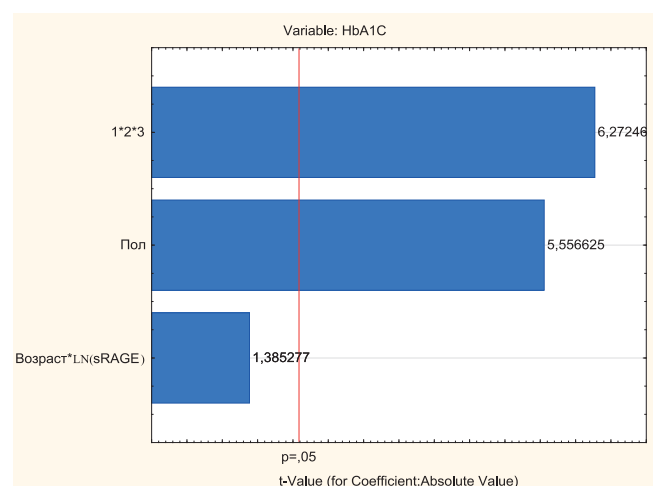


Рисунок 3. Значимость предикторов модели определения уровня гликированного гемоглобина по значению концентрации sRAGE, полу и возрасту детей с диагнозом сахарный диабет.

Figure 3. The significance of predictors of the model for determining the level of glycated haemoglobin by the value of the sRAGE concentration, gender and age of children diagnosed with diabetes mellitus

продуктов гликирования белков в оценке метаболической памяти и позволяют считать sRAGE предиктором формирования глюкозотоксичности у детей с сахарным диабетом 1 типа.

В представленной работе проанализированы показатели плазменных растворимых рецепторов конечных продуктов гликирования белков (sRAGE) у детей с сахарным диабетом. Установлено значимое

снижение концентрации sRAGE в плазме пациентов с рассматриваемой патологией ($p < 0,05$), что вероятно, обусловлено увеличением экспрессии рецепторов конечных продуктов гликирования белков (RAGE) вследствие гипергликемии, а также нарушением отщепления sRAGE от RAGE, опосредованным дефицитом эндогенного инсулина и вторичной инсулинорезистентностью.

В группе пациентов с сахарным диабетом изучена корреляционная связь уровня sRAGE и гликированного гемоглобина с применением многомерного регрессионного анализа. Выявлена зависимость показателя sRAGE от совокупного влияния нескольких факторов. Установлено наиболее значимое влияние на концентрацию sRAGE комбинации повышенного уровня HbA1C и подросткового возраста, что позволяет отнести пубертатный период к модифицируемым факторам особого риска в формировании негативной метаболической памяти и в возникновении диабетических микроангиопатий.

Для изучения взаимосвязи показателей sRAGE и HbA1C у детей с сахарным диабетом, создана обратная регрессионная корреляционная модель, позволяющая по концентрации sRAGE, полу и возрасту определить расчетный уровень HbA1C.

Представленные данные отражают диагностическую значимость растворимых рецепторов конечных продуктов гликирования белков в оценке метаболической памяти.

Заключение

Таким образом, выполненное исследование позволило оценить уровень плазменных sRAGE при сахарном диабете 1 типа, представить анализ функциональной связи между значениями гликированного гемоглобина (HbA1C), sRAGE, гендерными и возрастными факторами, уточнить диагностическую значимость sRAGE для определения метаболической компенсации и раннего выявления риска сосудистой патологии в детском возрасте.

Литература / References

1. Международная Диабетическая Федерация. IDF Diabetes Atlas, 9-е изд. Брюссель, Бельгия: [International diabetes Federation. *IDF diabetes Atlas*, 9th ed. Brussels, Belgium: 2019] DOI: <http://www.diabetesatlas.org>

2. Черников АА, Северина АС, Шамхалова МШ, Шестакова МВ. Роль механизмов «метаболической памяти» в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(2):126-134. [Chernikov AA, Severina AS, Shamkhalova MSh, Shestakova MV. The Role of mechanisms of metabolic memory in the development and progression of vascular complications of diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(2):126-134. (In Russian)]

3. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Терапевтический архив*. 2015;87(10):4-10. [Dedov II, Shestakova MV. The Phenomenon of metabolic memory in predicting the risk of vascular complications in diabetes mellitus. *Therapeutic Archive*. 2015;87(10):4-10. (In Russian)]

4. Данилова ЛА. Гликированные протеины. *Педиатр*. 2019;10(5):79-86. [Danilova LA. Glycated proteins. *Pediatrician*. 2019;10(5):79-86. (In Russian)]

5. Леонова ТС, Вихнина МВ, Гришина ТВ, Леонова ЛЕ, Фролов АА, Романовская ЕВ. Влияние конечных продуктов глубокого гликирования на клеточные процессы. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2018;12(78): часть 1. [Leonova TS, Vihlina MV, Grishina TV, Leonova LE, Frolov AA, Romanovskaya EV. Influence of deep glycation end products on cellular processes. *International Research Journal*. 2018;12(78): part 1. (In Russian)]

6. Иванникова ЕВ, Смирнова ОМ. Роль конечных продуктов гликирования и их рецепторов в развитии осложнений сахарного диабета. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;(5):20-26. [Ivannikova EV, Smirnova OM. The role of glycation end products and their receptors in the development of complications of diabetes mellitus. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;(5):20-26. (In Russian)]

7. Бакунина НС, Глушаков РИ, Тапильская НИ, Шабанов ПД. Фармакология полипренолов как адаптогенов, снижающих интенсивность процессов гликирования. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2013;11(4):44-53. [Bakunina NS, Glushakov RI, Tapil'skaya NI, Shabanov PD. Pharmacology of polyprenols as adaptogens that reduce the intensity of glycation processes. *Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2013;11(4):44-53. (In Russian)]

8. Скобелева КВ, Тыртова ЛВ, Никитина ИЛ, Оленев АС. Современный взгляд на проблему диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа: роль ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. *Лечащий врач*. 2019;(3):57-63. [Skobeleva KV, Tyrtova LV, Nikitina IL, Olenev AS. Modern view on the problem of diabetic nephropathy in children and adolescents with type 1 diabetes: the role of renin-angiotensin-aldosterone systems. *Attending Physician*. 2019;(3):57-63 (In Russian)]

9. Попыхова ЭБ, Степанова ТВ, Лагутина ДД, Кириязи ТС, Иванов АН. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(1):47-55. Popyhova EB, Stepanova TV, Lagutina DD, Kiriazhi TS, Ivanov AN. The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):47-55. (In Russian)]

10. Ahmed N, Thornalley PJ. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе осложненной сахарного диабета. *Русский медицинский журнал. Эндокринология*. 2009;(9):642-650. [Ahmed N, Thornalley PJ. The Role of glycation end products in the pathogenesis of diabetes complications. *Russian medical journal. Endocrinology*. 2009;(9):642-650. (In Russian)]
11. Ансари НА, Рашид З. Неферментативное гликирование белков: от диабета до рака. *Биомедицинская химия*. 2010;56(2):168-178. [Ansari NA, Rashid Z. non-Enzymatic protein glycation: from diabetes to cancer. *Biomedical Chemistry*. 2010;56(2):168-178 (In Russian)]
12. Успенская ЮА, Горина ЯВ, Салмин ВВ, Кувачева НВ, Фурсов АА, Пожиленкова ЕА, Салмина АБ. Рецепторы конечных продуктов гликирования. *Вестник Новосибирского государственного университета*. Серия: Биология, клиническая медицина. 2014;12(4):68-76. [Assumption AYU, Gorina YV, Salmin VV, Kovacheva NIn, Fursov AA, Pozhilenkova EA, Salmina AB. The Receptors of advanced glycation end products. *Bulletin of the Novosibirsk state University. Series: Biology, clinical medicine*. 2014; 12(4):68-76. (In Russian)]
13. Salmin VV, Taranushenko TE, Kiseleva NG, Salmina AB. Noninvasive Sensing of Serum sRAGE and Glycated Hemoglobin by Skin UV-Induced Fluorescence. *Biomedical Photonics for Diabetes Research*. Boca Raton: CRC Press. 2022. 22 p.
14. Аметов АС, Черникова НА, Пуговкина ЯВ. Гомеостаз глюкозы у здорового человека в различных условиях. *Современный взгляд ЭНДОКРИНОЛОГИЯ: новости, мнения, обучение*. 2016;(1):45-55. [Ametov AS, Chernikova NA, Pugovkina YV. Glucose Homeostasis in a healthy person in various conditions. *Modern view ENDOCRINOLOGY: news, opinions, training*. 2016;(1): 45-55 (In Russian)]
15. Fishman SL, Sonmez H, Basman C, Singh V, Poretsky L. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. *Molecular Medicine*. 2018;24(1):59-71. DOI: 10.1186/s10020-018-0060-3
16. Успенская ЮА, Комлева ЮК, Пожиленкова ЕА, Салмин ВВ, Лопатина ОЛ, Фурсов АА, Лаврентьев ПВ, Белова ОА, Салмина АБ. Лиганды RAGE-белков: роль в межклеточной коммуникации и патогенезе воспаления. *Вестник РАМН*. 2015;70 (6):694-703. [Uspenskaya YuA, Komleva YuK, Olenkova EA, Salmin VV, Lopatina OL, Fursov AA, Lavrentiev PV, Belova OA, Salmina AB. Ligands of RAGE-proteins: role in intercellular communication and pathogenesis of inflammation. *Bulletin of the RAMS*. 2015;70(6):694-703. (In Russian)]
17. Вербовой АФ, Шаронова ЛА. Диабетическая автономная нейропатия – препятствие на пути достижения гликемического контроля. *Медицинский совет*. 2020;(4):144-151. [Verbovoy A.F, Sharonova L.A. Diabetic autonomic neuropathy is a barrier to achieving glycemic control. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(4):144-151. (In Russian)]
18. Tsoporis JN, Hatzigelaki E, Gupta S. Circulating Ligands of the Receptor for Advanced Glycation End Products and the Soluble Form of the Receptor Modulate Cardiovascular Cell Apoptosis in Diabetes. *Molecules*. 2020;25(22):5235. DOI:10.3390/molecules25225235
19. Jisu Jeong, Jiye Lee, Juyeon Lim, Soyoung Cho, Soyoung An, Myungeun Lee, Nara Yoon, Miran Seo, Soyeon Lim, Sungha Park.. Soluble RAGE attenuates AngII-induced endothelial hyperpermeability by disrupting HMGB1-mediated crosstalk between AT1R and RAGE. *Experimental & Molecular Medicine*. 2019;51(9):1-15. DOI: 10.1038/s12276-019-0312-5
20. Chinedum Eleazu, Norsuhana Omar, Oon Zhi Lim, Boon Seng Yeoh, Nik Hazlina, Nik Hussain, Mahaneem Mohamed. Obesity and Comorbidity: Could Simultaneous Targeting of eRAGE and sRAGE Be the Panacea? *Frontiers in Physiology*. 2019;(10):1-13. DOI: org/10.3389/fphys.2019.00787
21. Kim C. Donaghue, M. Loredana Marcovecchio, R. P. Wadwa, Emily Y. Chew, Tien Y. Wong, Luis Eduardo Calliari, Bedowra Zabeen, Mona A. Salem, Maria E. Craig. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;(27): 262-274. DOI: 10.1111/pedi.12742
22. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;(22):1-145. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. Standards of specialized diabetes care 9 the edition. *Diabetes Mellitus*. 2019;(22):1-145. (In Russian)]
23. Дедов ИИ, Петеркова ВА. Справочник детского эндокринолога. М.: Литтерра; 2020. 494 с. [Dedov II, Peterkova VA. Handbook of pediatric endocrinologist. М.: Litterra; 2020. 494 p. (In Russian)]
24. Федеральные клинические рекомендации «Сахарный диабет 1 типа у детей». М.: Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». 2021. 80 с. [Federal Clinical Recommendations «Type 1 Diabetes Mellitus in Children». М.: Public Organization «Russian Association of Endocrinologists». 2021. 80 p. (In Russian)]
25. Guanqun Chao, Yue Zhu, Liying Chen. Role and Risk Factors of Glycosylated Hemoglobin Levels in Early Disease Screening. *Journal of Diabetes Research*. 2021. 8 p. DOI: 10.1155/2021/6626587

26. How to cite this article: Samanta S. Glycated hemoglobin and subsequent risk of microvascular and macrovascular complications. *Indian Journal of Medical Sciences*. 2021;73(2):230-238. DOI: 10.25259/IJMS_16_2020

27. Витебская АВ. Новые критерии компенсации сахарного диабета у детей и подростков и пути их достижения. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2018; (4): 63-66. [Vitebskaya AV. New criteria of diabetes mellitus compensation for children and adolescents and ways to achieve them. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018; (4): 63-66. (In Russian)]

28. Вершинина МГ, Стериополо НА, Исаева ОМ. Выбор аналитической системы для определения гликированного гемоглобина. *Лабораторная служба*. 2018;7(4):58-59. [Vershinina MG, Steriopolo NA, Isaeva OM. Choice of analytical system for determination of glycated hemoglobin. *Laboratory Service*. 2018;7(4):58-59. (In Russian)]

29. Вершинина МГ, Стериополо НА, Ибрагимова ВЮ. Низкий уровень HbA1c – клинический статус или ошибка преаналитики? *Лабораторная служба*. 2020;9(2):32-35. [Vershinina MG, Steriopolo NA, Ibragimova VYu. The low level of glycated hemoglobin – the clinical status or preanalytical error? *Laboratory Service*. 2020;9(2):32-35. (In Russian)]

30. Башнина ЕБ, Царгасова ИМ. Проблемы поддержания метаболической компенсации сахарного диабета I типа у подростков. *Лечащий врач*. 2018;(3):19-21. [Bashnina E.B., Tsargasova I.M. Problems of maintaining metabolic compensation of type 1 diabetes mellitus in adolescents. *Attending Physician*. 2018;(3):19-21. (In Russian)]

Сведения об авторах

Киселева Наталья Геннадьевна, к.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(908)2128321; e-mail: kinatta@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6425-5086>

Таранушенко Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(950)000019; e-mail: tetar@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2500-8001>

Лопатина Ольга Леонидовна, д.б.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2200221; e-mail: ol.lopatina@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7884-2721>

Проскуркина Маргарита Викторовна, детский эндокринолог, Клиническая больница № 51 ФМБА России; адрес: Российская Федерация, 662970, г. Железногорск, ул. Кирова, д.9; тел.: +7(913)5521284; e-mail: prmargin@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7360-6121>

Салмина Алла Борисовна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Научный центр неврологии; адрес: Российская Федерация, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; тел.: +7(913)1920624; e-mail: allasalmina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4012-6348>

Салмин Владимир Валерьевич, д.ф.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(913)1920624; e-mail: vsalmin@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4441-9025>

Author information

Natalya G. Kiseleva, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(908)2128321; e-mail: kinatta@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6425-5086>

Tatiana E. Taranushenko, Dr.Med.Sci., Professor, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(950)000019; e-mail: tetar@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2500-8001>

Olga L. Lopatina, Dr. Med. Sci., Professor, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2200221; e-mail: ol.lopatina@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7884-2721>

Margarita V. Proskurina, pediatric endocrinologist, Clinical Hospital № 51, FMBА of Russia; Address: 9, Kirov Str., Zheleznogorsk, Russian Federation, 662970; Phone: +7(913)5521284; e-mail: prmargin@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7360-6121>

Alla B. Salmina, Dr.Med.Sci., Professor, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Scientific Center of Neurology; Address: 80, Volokolamskoe highway, Moscow, Russian Federation, 125367; Phone: +7(913)1920624; e-mail: allasalmina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4012-6348>

Vladimir V. Salmin, Doctor of Physics and Mathematics, Associate Professor, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(913)1920624; e-mail: vsalmin@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4441-9025>

Дата поступления 22.12.2021

Дата рецензирования 21.12.2022

Принята к печати 14.02.2023

Received 22 December 2021

Revision Received 21 December 2022

Accepted 14 February 2023