

## **ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ПОДРОСТКОВ С МИКРОСОСУДИСТЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-го ТИПА**

**Левкович М.А., Галкина Г.А., Воропай А.А., Комкова М.В.,  
Морозова Н.В., Кравченко Л.В., Крукиер И.И., Андреева В.О.,  
Погорелова Т.Н.**

*Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия*

**Резюме.** Несмотря на достижения современной науки, серьезной проблемой в управлении сахарным диабетом 1-го типа (СД1) у детей и подростков является преодоление последствий, связанных с осложнениями данного заболевания. Быстрое развитие микрососудистых диабетических осложнений (ретинопатии, нейропатии, нефропатии) остается существенным препятствием в поддержании высокого качества жизни и социальной адаптации молодых пациентов, что позволяет обратиться к изучению иммунных механизмов, участвующих в процессах повреждения микроциркуляторного русла в условиях дисметаболических отклонений, сопутствующих СД1.

Цель работы – оценить роль нарушений цитокинового баланса в сыворотке крови в формировании микроангиопатий у подростков с СД1.

Обследовано 140 подростков с СД1 возраста 14-18 лет, которые были распределены на 2 группы: I группа – пациенты с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) более 9% (n = 65), и II группа – подростки с уровнем HbA1C ≤ 9,0% (n = 75). Каждая группа была подразделена на подгруппы: Ia (n = 50), IIa (n = 38) – подростки с диабетической ретинопатией, нефропатией или нейропатией; Ib (n = 15), IIb (n = 37) – с неосложненным течением заболевания. Группу контроля составили 36 подростков с нормальной массой тела, без нарушений углеводного обмена и отягощенной по сахарному диабету наследственности. Определение уровней TNFα, IL-1β, VCAM-1, фракталкина в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем RayBiotech (США), BIOSCIENCE (США).

Формирование микроангиопатий у подростков с различным уровнем гликемического контроля ассоциировано с повышением сывороточной концентрации медиаторов, вовлеченных в неоангиогенез и процессы ремоделирования сосудистой стенки: TNFα, IL-1β, VCAM-1, при сравнении с группой контроля (p < 0,05) и статистически значимым снижением фракталкина у всех подростков с осложненным и неосложненным течением СД1. Проведенное исследование позволило установить,

### **Адрес для переписки:**

*Левкович Марина Аркадьевна  
Научно-исследовательский институт акушерства  
и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ  
344012, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43.  
Тел.: 8 (918) 570-64-36.  
E-mail: xlma@mail.ru*

### **Address for correspondence:**

*Marina A. Levkovich  
Research Institute of Obstetrics and Pediatrics Rostov  
State Medical University  
43 Mechnikov St  
Rostov-on-Don  
344012 Russian Federation  
Phone: +7 (918) 570-64-36.  
E-mail: xlma@mail.ru*

### **Образец цитирования:**

*М.А. Левкович, Г.А. Галкина, А.А. Воропай,  
М.В. Комкова, Н.В. Морозова, Л.В. Кравченко,  
И.И. Крукиер, В.О. Андреева, Т.Н. Погорелова  
«Особенности цитокинового профиля у подростков  
с микрососудистыми осложнениями сахарного диабета  
1 типа» // Медицинская иммунология, 2023. Т. 25, № 1.  
С. 101-110. doi: 10.15789/1563-0625-FOT-2584*

© Левкович М.А. и соавт., 2023

*Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0*

### **For citation:**

*M.A. Levkovich, G.A. Galkina, A.A. Voropai, M.V. Komkova,  
N.V. Morozova, L.V. Kravchenko, I.I. Krukier,  
V.O. Andreeva, T.N. Pogorelova "Features of the cytokine  
profile in adolescents with microvascular complications of  
type 1 diabetes mellitus", Medical Immunology (Russia)/  
Meditsinskaya Immunologiya, 2023, Vol. 25, no. 1,  
pp. 101-110. doi: 10.15789/1563-0625-FOT-2584*

© Levkovich M.A. et al., 2023

*The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License*

**DOI:** 10.15789/1563-0625-FOT-2584

что развитие микрососудистых осложнений у подростков с СД1 сопряжено с нарушением иммунного реагирования с тенденцией направленности цитокинового баланса по Th1-типу, усилением процессов межклеточного взаимодействия, дисбалансом биорегуляторных молекул и способствует формированию воспалительного режима иммунорегуляции.

Выявленные закономерности наряду с оценкой показателей метаболического контроля, позволят персонализировать подходы к ранней диагностике микрососудистых осложнений у подростков с СД1 и предотвратить их дальнейшую прогрессию.

*Ключевые слова:* цитокины, иммунные нарушения, микрососудистые осложнения, ранняя диагностика, сахарный диабет, подростки

## FEATURES OF THE CYTOKINE PROFILE IN ADOLESCENTS WITH MICROVASCULAR COMPLICATIONS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Levkovich M.A., Galkina G.A., Voropai A.A., Komkova M.V., Morozova N.V., Kravchenko L.V., Krukier I.I., Andreeva V.O., Pogorelova T.N.

*Research Institute of Obstetrics and Pediatrics Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation*

**Abstract.** Despite advances of modern medical science, the consequences associated with management of complications in type 1 diabetes mellitus (DM1) in children and adolescents represent a serious problem. Common development of microvascular diabetic complications (retinopathy, neuropathy, kidney damage) still remains a sufficient obstacle for achieving high quality of life and social adaptation in the young patients, thus promoting studies of immune mechanisms involved in genesis of microvasculature damage under the conditions of dysmetabolic abnormalities associated with DM1. Our goal was to assess the role of altered cytokine balance in blood serum in development of microangiopathies in adolescents with DM1.

140 adolescent patients with type 1 diabetes aged 14-18 years were examined being divided in 2 groups: group I included the patients with glycated hemoglobin (HbA1c) level of > 9.0% (n = 65), and group II which included adolescents with HbA1C level of ≤ 9.0% (n = 75). Each group was divided into subgroups: Ia (n = 50) and IIa (n = 38) included adolescents with diabetic retinopathy, nephropathy or neuropathy, whereas groups Ib (n = 15) and IIb (n = 37) were without microvascular complications. The control group consisted of 36 adolescents with normal body weight, without carbohydrate metabolic disorders, and family history of diabetes mellitus. Determination of TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , VCAM-1, fractalkine levels in blood serum was performed by enzyme immunoassay using test systems "RayBiotech" (USA), "BIOSCIENCE" (USA).

Development of microangiopathies in adolescents with different glycemic control is associated with increased serum concentration of the factors involved in neoangiogenesis and vascular wall remodeling, i.e., TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , VCAM-1, compared with control group (p < 0.05), and a statistically significant decrease in fractalkine level in adolescent patients with either complicated, or uncomplicated DM1. The study allowed us to suggest that occurrence of microvascular complications in adolescents with DM1 is associated with impaired immune response tending for altered cytokine balance towards Th1 type, enhanced intercellular interactions, imbalance of bioregulatory molecules, contributing to development of inflammatory immunoregulatory state.

The revealed patterns of laboratory markers, along with assessment of metabolic indices, will enable personalized approaches to early diagnostics of microvascular complications in adolescents with DM1 and prevent their further progression.

*Keywords:* cytokines, immune disorders, microvascular complications, early diagnosis, diabetes mellitus, adolescents

### Введение

Несмотря на достижения современной педиатрии, инновационные методы контроля и лечения заболевания, быстрое развитие микрососудистых диабетических осложнений (ретинопатии, нейропатии, нефропатии), начало

которых приходится на подростковый возраст, остается серьезной проблемой в управлении СД1 [1]. Общие механизмы повреждения микроциркуляторного русла различных органов и тканей, полиэтиологичность, системный характер указанных нарушений позволяют рассматривать

микрососудистые осложнения, как звенья одного патологического процесса, в котором значимая роль отводится не только комплексу метаболических отклонений, основным из которых является высокая вариабельность глюкозы и хроническая гипергликемия, а также нарушениям иммунного реагирования и генетическим аспектам [23].

Длительное малосимптомное течение указанных нарушений у детей, непостоянный характер выявленных отклонений позволяют обратиться к изучению иммунных механизмов, участвующих как в инициации инсулинозависимого сахарного диабета, так и в процессах повреждения микроциркуляторного русла, которые, по современным представлениям, имеют системный иммуновоспалительный характер.

Ассоциированное с СД1 избыточное образование продуктов дисметаболизма, таких как конечные продукты гликирования белков, окисленные липопротеиды, не только нарушают функционирование органелл, но и сопровождаются активацией паттерн-распознающих рецепторов врожденного звена иммунитета [26], запускают каскад внутриядерных реакций транскрипции генов, с последующей индукцией синтеза цитокинов – фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) и интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), что приводит к формированию иммунного ответа по Th1-типу [3, 8]. Цитокины, являясь медиаторами межклеточного и межсистемного взаимодействия, отвечают за направленность и силу иммунного ответа, осуществляют связь с другими системами организма [11]. Обладая плейотропными эффектами, цитокины также контролируют процессы дифференцировки, функциональной активности и апоптоза клеток-мишеней, оказывают прямое цитотоксическое действие на эндотелиоциты. С этих позиций, исследования, направленные на разработку методов ранней диагностики микрососудистых осложнений с использованием инноваций в области иммунологии, имеют приоритетное значение для повышения эффективности мониторинга молодых пациентов с СД1 и снижения медико-социального ущерба вследствие их развития.

**Цель исследования** – оценить роль нарушений цитокинового баланса в сыворотке крови в формировании микроангиопатий у подростков с СД1.

## Материалы и методы

Для реализации поставленной цели было обследовано 140 подростков с СД1 возраста 14-18 лет (59 юношей и 81 девушка) и 36 подростков

с нормальной массой тела, без нарушений углеводного обмена и отягощенной по сахарному диабету (СД) наследственности, которые составили группу контроля. Критериями включения в исследования явились: установленный диагноз «СД1», длительность заболевания и продолжительность инсулинотерапии более 6 месяцев, наличие информированного согласия на участие в протоколе исследования. К критериям исключения были отнесены: сахарный диабет не 1-го типа (СД 2 типа, моногенные формы СД, вторичный, СД в составе генетических синдромов), обострение хронических очагов инфекции или острые воспалительные заболевания, наличие тяжелых кетоацидотических и/или гипогликемических состояний на момент исследования, беременность, психические расстройства. Протокол исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Пациенты с сахарным диабетом получали инсулинотерапию в двух возможных режимах: множественные инъекции инсулина и постоянная подкожная инфузия инсулина с помощью инсулиновых дозаторов фирм Medtronic (США) и Roche Diagnostics Rus (Германия). В терапии СД1 использовались генно-инженерные аналоги инсулина ультракороткого (Аспарт (Новорапид), NovoNordisk, Дания), Лизпро (Хумалог), Eli Lilly, США) и пролонгированного (Детемир (Левемир), Novo Nordisk, Дания, Гларгин (Лантус), Aventis, Франция) действия.

Согласно дизайну исследования в зависимости от уровня гликемического контроля подростки с СД1 были распределены на II группы: I группа – пациенты с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) более 9% (декомпенсация заболевания) (n = 65), и II группа – подростки с уровнем HbA1C менее или равным 9,0% (n = 75). В свою очередь, группы были подразделены на подгруппы: Ia (n = 50), IIa (n = 38) – подростки с верифицированными микрососудистыми нарушениями: диабетической ретинопатией, нефропатией и нейропатией; Ib (n = 15), IIb (n = 37) – с неосложненным течением заболевания.

Помимо общеклинических анализов для оценки метаболического контроля СД1, уровня компенсации заболевания по критерию HbA1c с учетом измерений глюкозы крови в течение дня (9 раз) и расчетом индексов вариабельности глюкозы, всем подросткам с СД1 проводился комплекс исследований, направленных на верификацию начальных стадий диабетической ретинопатии, нейропатии и нефропатии. Скрининг

микрососудистых осложнений осуществлялся в соответствии с критериями, представленными в клинических рекомендациях «Сахарный диабет 1-го типа у детей», 2019.

Иммунологическое исследование включало определение уровней фактора некроза опухоли- $\alpha$  TNF $\alpha$ , интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1 (VCAM-1), фракталикина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем RayBiotech (США), BIOSCIENCE (США). Учет реакции проводили на многофункциональном программируемом счетчике для иммунологических исследований с компьютером и программным обеспечением 1420 MultilabelCounterVictor (Финляндия) (фотометр SUNRISE TECAN (Австрия)).

Для расчета статистической обоснованности различий исследуемых групп по содержанию цитокинов в сыворотке крови применялся критерий Манна–Уитни для независимых групп, при максимально допустимом уровне ошибки первого рода  $p = 0,05$ . Показатели описательной статистики представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ). Для анализа различия частот в двух независимых группах применялся точный критерий Фишера–Ирвина, с учетом поправки Йетса для парных сравнений. Теснота связи отдельных показателей оценивалась с использованием коэффициент корреляции по Спирмену.

## Результаты

Проведенное исследование позволило выявить высокую частоту начальных признаков микроангиопатий у подростков как с декомпен-

сацией заболевания (76,9%), так и с уровнем HbA1c  $\leq 9,0\%$  (50,7%). Диабетическая нейропатия регистрировалась в I группе в 43,1% случаев, во II – в 33,4%, начальная стадия непролиферативной диабетической ретинопатии, согласно классификации ETDRS, 1991 г. отмечена у 43,1% подростков в I группе и у 30,7% – во II группе. Диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии установлена у 20,0% пациентов в I и у 9,3% обследованных во II группе.

Формирование микроангиопатий у подростков с различным уровнем HbA1c ассоциировано с изменением сывороточной концентрации практически всех изучаемых медиаторов, вовлеченных в неоангиогенез и процессы ремоделирования сосудистой стенки при различной кардиоваскулярной патологии.

TNF $\alpha$ , универсальный воспалительный медиатор, запускает последовательность биологических событий, кульминацией которых является апоптоз эндотелиальных клеток сосудов [14], лежащий в основе гистопатологических изменений при диабетической ретинопатии, нефропатии, нейропатии.

У пациентов с декомпенсацией СД1 и здоровых подростков отмечались статистически значимые различия сывороточного содержания TNF $\alpha$ . В Ia подгруппе содержание TNF $\alpha$  составило 67,7 (6,8-358,7) пг/мл, что в 8,6 раза превышало показатели группы сравнения ( $p < 0,05$ ) и в 8,2 раза значения у подростков I группы без осложнений ( $p > 0,05$ ). У пациентов Ib, IIa, IIb подгрупп и контрольной группы выявлены сопоставимые уровни TNF $\alpha$  (табл. 1).

Модулирующее влияние IL-1 $\beta$  на врожденный и адаптивный иммунитет рассматривает-

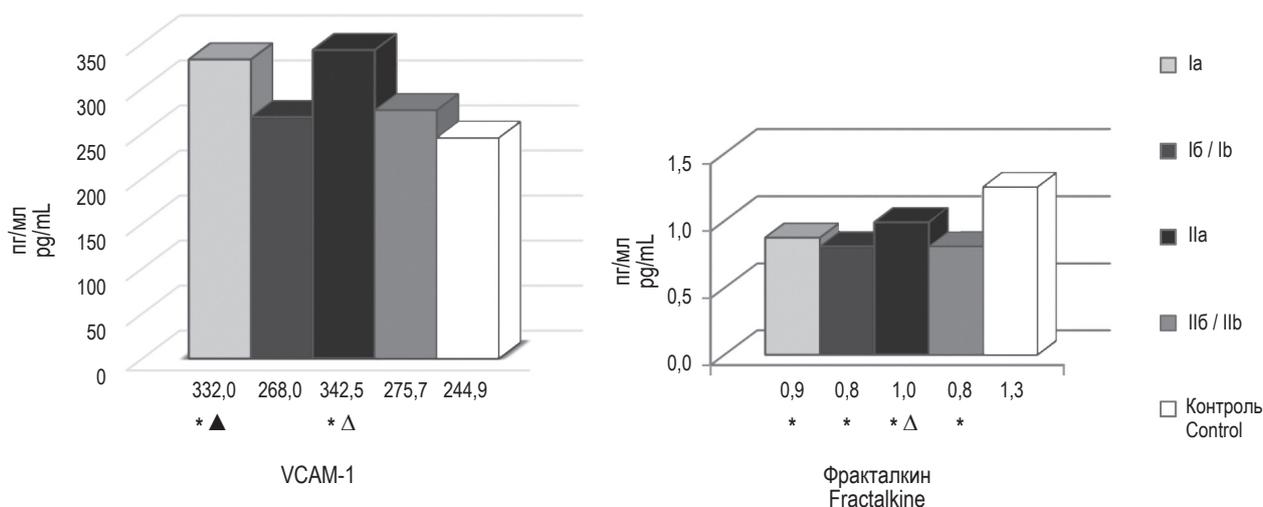
ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ ИЗУЧАЕМЫХ ГРУПП

TABLE 1. CONTENT OF CYTOKINES IN BLOOD SERUM IN PATIENTS OF THE GROUPS

Показатели, пг/мл Parameters pg/mL	Клинические группы Clinical groups				Контроль Control (n = 36)
	I (n = 65)		II (n = 75)		
	Ia (n = 50)	Ib / Ib (n = 15)	IIa (n = 38)	IIb / IIb (n = 37)	
TNF $\alpha$	67,7 (6,8-358,7)*	8,3 (3,5-177,8)	9,1 (6,2-180,3)	7,2 (5,9-18,6)	7,9 (4,8-35,6)
IL-1 $\beta$	1,7 (0,8-11,4)*	0,7 (0,6-2,2)	2,7 (0,9-13,2)* $\Delta$	1,3 (0,9-2,0)	0,9 (0,7-2,0)

Примечание. \* – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).  $\Delta$  – статистически значимые различия при сравнении IIa и IIb подгрупп ( $p < 0,05$ ).

Note. \*, statistically significant differences compared to the control group ( $p < 0.05$ ).  $\Delta$ , statistically significant differences compared to the control group ( $p < 0.05$ ).



**Рисунок 1. Содержание VCAM-1 и фракталкина у пациентов изучаемых групп**

\* – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). ▲ – статистически значимые различия при сравнении Ia и Ib подгрупп ( $p < 0,05$ ). Δ – статистически значимые различия при сравнении IIa и IIб подгрупп ( $p < 0,05$ ).

Figure 1. Content of VCAM-1 and fractalkine in patients of the groups

Note. \*, statistically significant differences compared to the control group ( $p < 0.05$ ). ▲, statistically significant differences when comparing Ia and Ib subgroups ( $p < 0.05$ ). Δ, statistically significant differences compared when comparing IIa and IIb subgroups ( $p < 0.05$ ).

ся в качестве потенциальной интервенционной мишени при аутоиммунном сахарном диабете у пациентов с недавней манифестацией СД1 и не-продолжительным стажем заболевания [7].

Вместе с тем в литературе имеются сообщения о зависимости содержания ИЛ-1β в сыворотке крови от степени компенсации углеводного, липидного обмена и наличия сосудистых осложнений, что указывает на возможность его использования в качестве маркера диабетической микроангиопатии у пациентов с СД1 [2, 24]. Анализ содержания ИЛ-1β продемонстрировал более высокие его показатели у подростков обеих групп с осложненным течением заболевания, по сравнению со сверстниками группы контроля. Наибольшее значение ИЛ-1β зафиксировано у обследуемых во IIa подгруппе, при этом статистически значимые различия обнаружены, как при сопоставлении со здоровыми лицами, так и у подростков с осложненным и неосложненным течением СД1 во II группе ( $p < 0,05$ ).

Информативным маркером активации эндотелия при различной васкулярной патологии служит молекула сосудистой адгезии VCAM-1, которая в условиях гомеостатического равновесия у здорового человека не обнаруживается, в то время как экспрессия VCAM-1 резко увеличивается при повреждении эндотелиальной выстилки [10]. Обращает на себя внимание градиентное этапное увеличение экспрессии VCAM-1 в сы-

воротке крови у подростков с СД1 обеих групп без осложнений при сравнении с их здоровыми сверстниками, и дальнейшее возрастание у пациентов I и II групп с осложненным течением заболевания уровня молекулы адгезии, статистически значимо превышающего показатели как группы контроля, так Ib и IIб подгрупп (пациенты с СД1 без микроангиопатий) (рис. 1).

Особого внимания заслуживают полученные в ходе исследования данные о вариационных колебаниях уровня фракталкина у подростков с СД1. В нашей работе у пациентов 14-18 лет с СД1 вне зависимости от уровня HbA1c и наличия осложнений была отмечена статистически значимо более низкая концентрация фракталкина в сыворотке крови, чем у обследуемых группы контроля ( $p < 0,01$ ). Вместе с тем в обеих группах подростки с СД1, имеющие микрососудистые осложнения, при сравнении со сверстниками с неосложненным течением продемонстрировали умеренный рост сывороточного содержания фракталкина, при этом значимые статистические различия были достигнуты только во II группе.

## Обсуждение

Представленная в работе клинико-иммунологическая характеристика подростков изучаемых групп позволила подтвердить гипотезу о наличии дополнительных факторов, помимо метабо-

лических, оказывающих существенное влияние на сроки формирования и особенности течения микроваскулярных осложнений, ассоциированных с СД1.

Рассматриваемые в нашей работе цитокины, согласно литературным данным, играют ключевую роль в альтерации сосудистой стенки при различных патологиях, ассоциированных с кардиоваскулярными событиями, однако их комплексное изучение у подростков с СД1 ранее не проводилось [20]. В то же время изолированное действие иммунных медиаторов имеет ограниченные эффекты, с точки зрения регуляции гемодинамических показателей, сосудистого тонуса, процессов адгезии, пролиферации эндотелиоцитов, что делает необходимым одномоментное исследование цитокинов, факторов роста, биорегуляторных молекул, проявляющих синергизм в аспекте прогрессирования заболевания и их осложнений.

Задолго до появления явных осложнений в условиях гипергликемии и дислипидемии инфильтрация капилляров воспалительными клетками инициируется стимулирующим действием TNF $\alpha$  на экспрессию адгезивных молекул, а также ангиогенных и фиброгенных факторов, способствующих разрушению эндотелиальных клеточных соединений, потере гистогематических барьеров, что создает иммунологическую базу для формирования эндотелиальной дисфункции [9, 15, 19]. Наблюдаемое в данной работе резкое увеличение сывороточного уровня TNF $\alpha$  у подростков I группы с микрососудистыми осложнениями относительно пациентов с неосложненным течением и здоровых сверстников, а также наличие положительной корреляции TNF $\alpha$  с уровнем HbA1c ( $r = 0,76$ ,  $p = 0,028$ ) отражает выраженность метаболических сдвигов [11] и повышает риски развития микрососудистых осложнений у пациентов с неудовлетворительным гликемическим контролем СД1 [5, 18].

Действуя совместно с TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  определяет направленность иммунного ответа по Th1-типу, обуславливая провоспалительный режим иммунного реагирования. Согласно сообщениям в актуальной литературе возрастание сывороточного содержания IL-1 $\beta$  у больных с СД1 ассоциировано с ремоделированием сосудистой стенки, аккумуляцией конечных продуктов гликирования в тканях и на базальной мембране [6], усилением перекисного окисления липидов и эндотелиальной дисфункцией. Установленное значимое увеличение уровня IL-1 $\beta$  в сыровотке крови у пациентов с микроангиопатиями до 1,7 (0,8-11,4) пг/мл в

I группе и до 2,7 (0,9-13,2) пг/мл во II группе против 0,9 (0,7-2,0) пг/мл у пациентов группы контроля позволяет рассматривать данный медиатор в качестве пускового фактора развития микрососудистых нарушений при СД1.

Эндотелиальные клетки чрезвычайно чувствительны к гиперцитокинемии, особенно к IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$ , которые, в свою очередь, индуцируют образование локальных регуляторных субстанций и молекул адгезии, таких как VCAM-1.

Известно, что функциональная роль VCAM-1 заключается в обеспечении надежного взаимодействия циркулирующих в кровотоке лейкоцитов, макрофагов и эндотелиоцитов, что приводит к окклюзии просвета микрососудов сетчатки, почек [21]. Локальное скопление моноцитов и гранулоцитов ответственно за капиллярный лейкостаз, который механически блокирует кровоток и увеличивает ишемию прилежащих тканей. В условиях гипоксии чрезмерная продукция ростовых факторов с последующим неадекватным ангиогенезом, образованием патологических хрупких сосудов не способствует восстановлению перфузии в области очага, а, напротив, ассоциирована с нарушением сосудистой архитектоники, утолщением базальной мембраны, увеличение капиллярной проницаемости, формированием микроаневризм, геморрагий и, как следствие, повреждением органов-мишеней.

Принимая во внимание однонаправленные изменения содержания VCAM-1 у подростков с различной компенсацией СД1, его связь с апоптозом [13], исследование сывороточной концентрации VCAM-1 может быть полезным для верификации пациентов высокого риска раннего формирования микрососудистых осложнений у подростков с СД1. Установленные сильные корреляционные связи между маркером сосудистой активации VCAM-1 и TNF $\alpha$  ( $r = 0,88$ ,  $p = 0,004$ ) подтверждают существование многоуровневой кооперации компонентов иммунной системы – завершающейся повреждением микроциркуляторного русла еще до возникновения устойчивых морфологических aberrаций.

Изучение фракталкина у пациентов с формирующимися микроангиопатиями при СД имеет ключевое значение ввиду его способности поддерживать иммуновоспалительные реакции в сосудистой стенке путем влияния на адгезию и направленное движение моноцитов в зону поражения, сосудистый тонус и патологическую трансформацию архитектоники капилляров [17]. Тем не менее анализ фракталкина в когорте детей и подростков с СД1 ранее не проводил-

ся. В нашем исследовании у всех подростков с СД1 отмечено стойкое снижение концентрации этого хемокина ( $p < 0,01$ ) относительно здоровых сверстников при незначительном его повышении у пациентов с осложненным течением СД1 во II группе. Анализ актуальной литературы позволил говорить о реверсивном характере функционирования данного хемокина, обусловленного с одной стороны существованием двух различных форм данной молекулы: растворимой и мембрансвязанной, с другой – зависимостью характера взаимодействия от локального микроокружения с другими цитокинами [4, 27]. Обнаруживаясь в здоровой поджелудочной железе, фракталкин предотвращает  $\text{TNF}\alpha$  опосредованный апоптоз  $\beta$ -клеток [25], что подтверждается в нашей работе установленной обратной корреляционной зависимостью между данными цитокинами ( $r = -0,423$ ,  $p = 0,028$ ). Более того, фракталкин нашел применение в клинических испытаниях как средство, улучшающее функционирование  $\beta$ -клеток и чувствительность к инсулину периферических тканей [16, 22]. С другой стороны, экспрессия хемокина на активированных эндотелиальных, гладкомышечных клетках и макрофагах в ответ на стимуляцию  $\text{TNF}\alpha$  и

$\text{IL-1}\beta$  определяет его адгезивные свойства, облегчает перемещение моноцитов, лейкоцитов в ткани и его провоспалительные эффекты [12]. Таким образом, выявленные особенности фракталкина у молодых пациентов с СД1 требуют его дальнейшего изучения с целью разработки таргетной терапии как самого заболевания, так и ассоциированных с ним осложнений.

## Заключение

Проведенное исследование позволило установить, что формирование микрососудистых осложнений у подростков с сахарным диабетом, определяет соответствующий характер иммунного реагирования с тенденцией направленности цитокинового баланса по Th1-типу, усилением процессов межклеточного взаимодействия, дисбалансом биорегуляторных молекул и способствует формированию воспалительного режима иммунорегуляции. Выявленные закономерности наряду с оценкой показателей метаболического контроля, позволят персонифицировать подходы к ранней диагностике микрососудистых осложнений у подростков с СД1 и предотвратить их дальнейшую прогрессию.

## Список литературы / References

1. Безлепкина О.Б. Детская эндокринологическая служба в Российской Федерации: современное состояние и перспективы развития // Проблемы эндокринологии, 2020. Т. 66, № 5. С. 4-6 [Bezlepikina O.B. Children's endocrinological service in the Russian Federation: current state and development prospects. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 2020, Vol. 66, no. 5, pp. 4-6. (In Russ.)]
2. Воропай А.А., Левкович М.А., Галкина Г.А. Предикторы раннего развития микрососудистых осложнений у подростков с сахарным диабетом 1 типа // Аллергология и иммунология, 2017. Т. 18, № 1. С. 59-60. [Voropay A.A., Levkovich M.A., Galkina G.A. Predictors of early development of microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Allergologiya i immunologiya = Allergology and Immunology*, 2017, Vol. 18, no. 1, pp. 59-60. (In Russ.)]
3. Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В., Мальцев Д.В. Клиническая иммунология и аллергология. К.: Феникс, 2009. 524 с. [Kazmirchuk V.E., Kovalchuk L.B., Maltsev D.V. Clinical immunology and allergology]. Kiev: Feniks, 2009. 524 p.
4. Меснянкина О.А., Янчевская Е.Ю., Бен М. Фракталкин: патогенетическая роль и диагностические возможности // Кубанский научный медицинский вестник, 2017. Т. 1, № 2. С. 148-151. [Mesnyankina O.A., Yanchevskaya E.Y., Ben M. Fractalkine: pathogenic role and diagnostic capabilities. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*, 2017, Vol. 1, no. 2, pp. 148-151. (In Russ.)]
5. Саприна Т.В., Прохоренко Т.С., Лазаренко Ф.Э., Ворожцова И.Н., Рязанцева Н.В. Взаимосвязь иммунологических и метаболических факторов в развитии и прогрессировании микроангиопатий при латентном аутоиммунном диабете взрослых (LADA) // Бюллетень сибирской медицины, 2014. Т. 13, № 1. С. 73-78. [Saprina T.V., Prokhorenko T.S., Lazarenko F.E., Vorozhtsova I.N., Ryazantseva N.V. Immunological and metabolic factors interaction in the development and progression of microvascular complications in latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2014, Vol. 13, no. 1, pp. 73-78. (In Russ.)]

6. Accacha S., Rosenfeld W., Jacobson A., Michel L., Schnurr F.J., Shelov S., Ten S., Boucher-Berry C., Carey D.E., Speiser P.W., Lowell B., Conroy R., Klein M., Fennoy I., Rapaport R., Rosenbaum M. Plasma advanced glycation end products (AGEs), receptors for AGEs and their correlation with inflammatory markers in middle school-age children. *Horm. Res. Paediatr.*, 2013, Vol. 80, no. 5, pp. 318-327.
7. Cabrera S.M., Wang X., Chen Y.G., Jia S., Kaldunski M.L., Greenbaum C.J.; Type 1 Diabetes TrialNet Canakinumab Study Group, Mandrup-Poulsen T; AIDA Study Group, Hessner M.J. Interleukin-1 antagonism moderates the inflammatory state associated with Type 1 diabetes during clinical trials conducted at disease onset. *Eur. J. Immunol.*, 2016, Vol. 46, no. 4, pp. 1030-1046.
8. Degirmenci I., Ozbayer C., Kebapci M.N., Kurt H., Colak E., Gunes H.V. Common variants of genes encoding TLR4 and TLR4 pathway members TIRAP and IRAK1 are effective on MCP1, IL6, IL1 $\beta$ , and TNF $\alpha$  levels in type 2 diabetes and insulin resistance. *Inflamm. Res.*, 2019, Vol. 68, no. 9, pp. 801-814.
9. Domingueti C.P., Fóscolo R.B., Reis J.S., Campos F.M., Dusse L.M., Carvalho M.d., Braga Gomes K., Fernandes A.P. Association of Haemostatic and Inflammatory Biomarkers with Nephropathy in Type 1 Diabetes Mellitus. *J. Diabetes Res.*, 2016, Vol. 2016, 2315260. doi: 10.1155/2016/2315260.
10. Edlinger C., Lichtenauer M., Wernly B., Pistulli R., Paar V., Prodinge C., Krizanic F., Thieme M., Kammler J., Jung C., Hoppe U.C., Schulze P.C., Kretzschmar D. Disease-specific characteristics of vascular cell adhesion molecule-1 levels in patients with peripheral artery disease. *Heart Vessels*, 2019, Vol. 34, no. 6, pp. 976-983.
11. Fatima N., Faisal S.M., Zubair S., Ajmal M., Siddiqui S.S., Moin S., Owais M. Role of pro-inflammatory cytokines and biochemical markers in the pathogenesis of type 1 Diabetes: Correlation with Age and Glycemic Condition in Diabetic Human Subjects. *PLoS One*, 2016, Vol. 11, no. 8, e0161548. doi: 10.1371/journal.pone.0161548.
12. Imai T., Yasuda N. Therapeutic intervention of inflammatory/immune diseases by inhibition of the fractalkine (CX3CL1)-CX3CR1 pathway. *Inflamm. Regen.* 2016, Vol. 36, 9. doi: 10.1186/s41232-016-0017-2.
13. Jia Y., Xu H., Yu Q., Tan L., Xiong Z. Identification and verification of vascular cell adhesion protein 1 as an immune-related hub gene associated with the tubulointerstitial injury in diabetic kidney disease. *Bioengineered*, 2021, Vol. 12, no. 1, pp. 6655-6673.
14. Jousseaume A.M., Doehmen S., Le M.L., Koizumi K., Radetzky S., Krohne T.U., Poulaki V., Semkova I., Kociok N. TNF- $\alpha$  mediated apoptosis plays an important role in the development of early diabetic retinopathy and long-term histopathological alterations. *Mol. Vis.*, 2009, Vol. 15, pp. 1418-1428.
15. Medica D., Franzin R., Stasi A., Castellano G., Migliori M., Panichi V., Figliolini F., Gesualdo L., Camussi G., Cantaluppi V. Extracellular vesicles derived from endothelial progenitor cells protect human glomerular endothelial cells and podocytes from complement- and cytokine-mediated injury. *Cells*, 2021, Vol. 10, no. 7, 1675. doi: 10.3390/cells10071675.
16. Mendiola A.S., Garza R., Cardona S.M., Mythen S.A., Lira S.A., Akassoglou K., Cardona A.E. Fractalkine signaling attenuates perivascular clustering of microglia and fibrinogen leakage during systemic inflammation in mouse models of diabetic retinopathy. *Front. Cell. Neurosci.*, 2017, Vol. 10, 303. doi: 10.3389/fncel.2016.00303.
17. Mizutani N., Sakurai T., Shibata T., Uchida K., Fujita J., Kawashima R., Kawamura Y.I., Toyama-Sorimachi N., Imai T., Dohi T. Dose-dependent differential regulation of cytokine secretion from macrophages by fractalkine. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 179, no. 11, pp. 7478-7487.
18. Mu Z.P., Wang Y.G., Li C.Q., Lv W.S., Wang B., Jing Z.H., Song X.J., Lun Y., Qiu M.Y., Ma X.L. Association between tumor necrosis Factor- $\alpha$  and Diabetic Peripheral Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes: a Meta-Analysis. *Mol. Neurobiol.*, 2017, Vol. 54, no. 2, pp. 983-996.
19. Myśliwska J., Ryba-Stanisławowska M., Smardzewski M., Słomiński B., Myśliwiec M., Siebert J. Enhanced apoptosis of monocytes from complication-free juvenile-onset diabetes mellitus type 1 may be ameliorated by TNF- $\alpha$  inhibitors. *Mediators Inflamm.* 2014, Vol. 2014, 946209. doi: 10.1155/2014/946209.
20. Pestana R.M., Domingueti C.P., Duarte R.C., Fóscolo R.B., Reis J.S., Rodrigues A.M., Martins L.B., Sousa L.P., Lage D.P., Ferreira C.N., Ferreira A.V., Fernandes A.P., Gomes K.B. Cytokines profile and its correlation with endothelial damage and oxidative stress in patients with type 1 diabetes mellitus and nephropathy. *Immunol. Res.*, 2016, Vol. 64, no. 4, pp. 951-960.
21. Ramírez R., Carracedo J., Merino A., Soriano S., Ojeda R., Alvarez-Lara M.A., Martín-Malo A., Aljama P. CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes from chronic kidney disease patients exhibit increased adhesion ability to endothelial cells. *Contrib. Nephrol.*, 2011, Vol. 171, pp. 57-61.
22. Riopel M., Seo J.B., Bandyopadhyay G.K., Li P., Wollam J., Chung H., Jung S.R., Murphy A., Wilson M., de Jong R., Patel S., Balakrishna D., Bilakovics J., Fanjul A., Plonowski A., Koh D.S., Larson C.J., Olefsky J.M., Lee Y.S. Chronic fractalkine administration improves glucose tolerance and pancreatic endocrine function. *J. Clin. Invest.*, 2018, Vol. 128, no. 4, pp. 1458-1470.

23. Ristikj-Stomnaroska D., Risteska-Nejashmikj V., Papazova M. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Open Access Maced. J. Med. Sci.*, 2019, Vol. 7, no. 14, pp. 2267-2270.
24. Rolfes V., Ribeiro L.S., Hawwari I., Böttcher L., Rosero N., Maasewerd S., Santos M.L.S., Próchnicki T., Silva C.M.S., Wanderley C.W.S., Rothe M., Schmidt S.V., Stunden H.J., Bertheloot D., Rivas M.N., Fontes C.J., Carvalho L.H., Cunha F.Q., Latz E., Arditi M., Franklin B.S. Platelets fuel the inflammasome activation of innate immune cells. *Cell Rep.*, 2020, Vol. 31, no. 6, 107615. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107615.
25. Rutti S., Arous C., Schvartz D., Timper K., Sanchez J.C., Dermitzakis E., Donath M.Y., Halban P.A., Bouzakri K. Fractalkine (CX3CL1), a new factor protecting  $\beta$ -cells against TNF $\alpha$ . *Mol. Metab.*, 2014, Vol. 3, no. 7, pp. 731-741.
26. Voropai A.A., Levkovich M.A., Galkina G.A., Komkova M.V., Morozova M.V. Role of TLR2, TLR4 gene polymorphism in developing microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Medical Immunology (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 4, pp. 895-902. doi: 10.15789/1563-0625-ROT-2271.
27. Zhuang Q., Cheng K., Ming Y. CX3CL1/CX3CR1 axis, as the therapeutic potential in renal diseases: friend or foe? *Curr. Gene Ther.*, 2017, Vol. 17, no. 6, pp. 442-452.

---

**Авторы:**

**Левкович М.А.** — д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний в педиатрии, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

**Галкина Г.А.** — д.м.н., профессор кафедры эндокринологии (с курсом детской эндокринологии) ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; заведующая эндокринологическим отделением, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

**Воропай А.А.** — врач — детский эндокринолог, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

**Комкова М.В.** — к.м.н., врач — детский эндокринолог, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

**Морозова Н.В.** — к.м.н., врач — детский эндокринолог, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

---

**Authors:**

**Levkovich M.A.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Leading Research Associate, Department of Allergic and Autoimmune Diseases in Pediatrics, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on Don, Russian Federation

**Galkina G.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Endocrinology (with a Course in Pediatric Endocrinology), Rostov State Medical University; Head, Department of Endocrinology, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on Don, Russian Federation

**Voropai A.A.**, Pediatric Endocrinologist, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, Rostov State Medical University, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on Don, Russian Federation

**Komkova M.V.**, PhD (Medicine), Pediatric Endocrinologist, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on Don, Russian Federation

**Morozova N.V.**, PhD (Medicine), Pediatric Endocrinologist, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on Don, Russian Federation

**Кравченко Л.В.** — д.м.н., ведущий научный сотрудник педиатрического отдела, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

**Крукиер И.И.** — д.б.н., ведущий научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

**Андреева В.О.** — д.м.н., главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

**Погорелова Т.Н.** — д.б.н., главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

**Kravchenko L.V.**, PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Pediatric Department, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on Don, Russian Federation

**Krukier I.I.**, PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Obstetrics and Gynecology Department, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on Don, Russian Federation

**Andreeva V.O.**, PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate, Obstetrics and Gynecology Department, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on Don, Russian Federation

**Pogorelova T.N.**, PhD, MD (Biology), Chief Research Associate, Obstetrics and Gynecology Department, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on Don, Russian Federation

---

Поступила 19.09.2022

Отправлена на доработку 12.10.2022

Принята к печати 08.11.2022

Дата онлайн-публикации 14.11.2022

Received 19.09.2022

Revision received 12.10.2022

Accepted 08.11.2022

Date of publication online 14.11.2022