

УДК 616.89-008.45/48:616.379-008.64

## РОЛЬ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ В РАЗВИТИИ КОГНИТИВНЫХ ДИСФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

Новосёлова М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г., Латыпова А.В.

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

### РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет 1-го типа (СД-1) – это одно из распространенных хронических метаболических заболеваний, которое в настоящее время является значимой проблемой вследствие частой инвалидизации больных в молодом возрасте и снижения продолжительности их жизни. Несмотря на то что СД-1 страдают лишь 10% всех больных сахарным диабетом, протекает он особенно тяжело, со склонностью к прогрессированию. Одной из мишеней СД-1 является поражение центральной нервной системы с дальнейшим формированием когнитивной дисфункции, что в молодом возрасте приводит к снижению качества жизни. Когнитивный дефицит может быть следствием не только структурного поражения вещества головного мозга, но и его развитие может быть обусловлено метаболическими расстройствами. В случае своевременной диагностики и лечения когнитивные нарушения, связанные с метаболическими изменениями, могут полностью или частично регрессировать. Целью настоящего исследования было выявление нейроспецифических белков как биомаркеров повреждения вещества головного мозга у молодых пациентов с СД-1. Обследовано 58 пациентов с СД-1 в возрасте 16–30 лет, группу контроля составили 29 здоровых молодых людей, сопоставимых по полу и возрасту. Комплекс обследования включал нейропсихологическое тестирование, для которого использовалась Монреальская шкала (MoCA-тест) быстрого скрининга когнитивных нарушений, оценку качества жизни с помощью общего опросника Medical Outcomes Study Short Form (MOS SF-36) и специфического «Аудит-зависимое качество жизни» (ADDQoL). Для оценки ранних маркеров развития когнитивной дисфункции были определены нейроспецифические белки – протеин S100, глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), основной белок миелина (MBP). В результате проведенного исследования выявлен повышенный уровень всех нейроспецифических белков, который коррелировал с показателями углеводного обмена, низким качеством жизни и когнитивным дефицитом (MoCA-тест менее 26 баллов).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 1-го типа, нейроспецифические белки, качество жизни, когнитивная дисфункция.

### Введение

Сахарный диабет (СД) в настоящее время является глобальной социальной и экономической проблемой: по данным IDF (2012), в мире страдают сахарным диабетом 371 млн человек [1]. Анализ данных Федерального регистра показал, что распространенность сахарного диабета 1-го типа (СД-1) у детей выросла за последние 10 лет на 35,7% (с 59,4 до 80,6 случаев на 100 тыс. детского населения); у подростков – на 68,9% (с 108,5 до 183,5 на 100 тыс. подросткового населения), у взрослых на 2,36% (с 224,5 до 229,8 случая на 100 тыс. взрослого населения) [2].

Благодаря современным достижениям в области контроля за больными СД-1 выявлено, что значимую роль в ухудшении качества жизни играет формирование у больных прогрессирующего когнитивного дефицита как одного из наиболее ранних церебральных осложнений СД-1. Даже легкие нарушения когнитивной сферы могут способствовать низкой приверженности лечению и ухудшать комплаенс больного по выполнению врачебных рекомендаций [3–5]. Так, в исследованиях В. Klein и соавт. и Р. Trief и соавт. выявлена зависимость качества жизни от компенсации СД-1, наличия острых и хронических осложнений, психосоциальной адаптации и влияния внешних факторов [6, 7].

Патогенез когнитивных нарушений при СД-1 во многом остается неясным [8–10]. Корреляция между

✉ Новосёлова Мария Владимировна, тел. 8-913-820-0623;  
e-mail: novoselova.mariia@yandex.ru

когнитивной дисфункцией и степени гипергликемии, полученная в ряде исследований, может свидетельствовать о том, что именно это основное метаболическое отклонение у больных СД-1 может быть причиной когнитивных нарушений [11–13].

Важным является то, что многие аспекты поддаются модификации в процессе лечения, и это позволяет улучшить качество жизни больных. Используемые шкалы для оценки качества жизни больных СД-1 – это общие и специфические опросники, разработанные экспертами ведущих мировых клинических центров в соответствии с принципами доказательной медицины и требованиями Good Clinical Practice (GCP). Данные опросники создали возможность количественной оценки субъективного понятия «качество жизни», что позволяет расширить представление врача о состоянии больного в целом. Одним из наиболее широко распространенных общих опросников для оценки качества жизни является MOS SF-36 [14], из специфических – «Аудит-зависимое качество жизни» [15].

Для оценки общей выраженности когнитивного дефекта в последнее время широко используется исследователями при разных нозологических формах Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест), которая была разработана как средство быстрой оценки дисфункции когнитивных сфер [16, 17]. Однако в оценке результатов данного теста нельзя исключить субъективный фактор. Так, В.В. Захаров в своей работе показал высокую частоту как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. В одной и той же выборке пациентов при использовании методики Мини-Ког существенно больший процент лиц будет формально соответствовать норме, чем при использовании MoCA-теста [18]. Основными причинами ложноположительного результата тестирования являются: низкий образовательный уровень и социальный статус пациента, неграмотность, недостаточность общих знаний, длительная изоляция от общества, ситуационная рассеянность и невнимательность (например, если в момент тестирования пациент чем-то расстроен или озабочен), а также высокая ситуационная тревога в момент проведения нейропсихологического исследования [18]. Ложноотрицательный результат нейропсихологического тестирования означает формально нормальный показатель тестов (в пределах среднестатистической возрастной нормы), несмотря на наличие когнитивных нарушений в статусе пациента и обычно наблюдается

у лиц с наиболее ранними признаками когнитивной недостаточности, однако в редких случаях даже па-

циенты с деменцией успешно справляются с предъявленными когнитивными заданиями [18].

Зная определенный субъективизм нейропсихологического тестирования, ученые различных стран ведут поиск специфических маркеров повреждения вещества головного мозга. Так, к настоящему времени известны следующие неспецифические биохимические маркеры, указывающие на повреждение головного мозга различной этиологии: это нейроспецифические белки, которые изменяются количественно при различных травматических, онкологических и метаболических заболеваниях [19]. Среди них наиболее изученными являются глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) и белок S100 как маркеры гибели астроцитов, а также основной белок миелина (MBP) – как индикатор повреждения олигодендроцитов [20–23]. Повышение содержания нейроспецифических белков в крови указывает на повреждение нервной ткани, позволяет дать прижизненную оценку состояния центральной нервной системы и оценить динамику нейродегенеративных процессов [24].

Актуальность данного исследования определяется не только медико-социальной значимостью заболевания, но и недостаточным количеством в отечественной и зарубежной литературе данных о базовой роли нейроспецифических белков в развитии когнитивной дисфункции у пациентов с СД-1.

Цель исследования – оценить роль нейроспецифических белков как маркеров повреждения вещества головного мозга у пациентов с СД-1 в развитии когнитивной дисфункции.

## Материал и методы

Проведено обследование 58 пациентов (29 мужчин и 29 женщин) с СД-1 в возрасте ( $22,45 \pm 4,63$ ) года. Длительность заболевания составила ( $6,60 \pm 3,95$ ) года. Группу контроля образовали 29 здоровых людей (14 мужчин и 15 женщин) в возрасте ( $22,37 \pm 4,73$ ) года, без хронических и острых заболеваний (табл. 1). 56,9% пациентов с СД-1 являются школьниками старших классов или студентами, 43,1% – работающие.

Таблица 1

Характеристика пациентов по полу, возрасту и показателям углеводного обмена				
Показатель	Группа			
	СД-1		Контрольная	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Абс. (%)	29 (50)	29 (50)	14(48,3)	15 (51,7)
Возраст, лет	$22,45 \pm 4,63$		$22,37 \pm 4,73$	
Гликированный гемоглобин (HbA1c), %	$8,50 \pm 1,83^*$		$5,00 \pm 0,64^*$	

Гликемия натощак, ммоль/л	10,00 ± 4,95*	5,00 ± 0,725*
---------------------------	---------------	---------------

\* Значимость различий между контрольной группой и пациентами с СД-1 на уровне  $p < 0,001$ .

Исследование проводилось на клинических базах кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ. Протокол исследования был утвержден комитетом по этике СибГМУ № 3199 от 24.12.2012 г., больными было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам проводили анамнестический анализ и объективный осмотр. Диагноз СД-1 верифицировался с учетом диагностических критериев ВОЗ 1999–2006 гг., ISPAD (2009), алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2011 г. и 2013 г. [25–27]. С учетом алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом рекомендуется проведение оценки целевых значений показателей углеводного обмена, индивидуализированных по возрасту [27]. В связи с этим пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили подростки (12 человек) в возрасте 16–18 лет, вторую – лица молодого возраста (46 человек) в возрасте 19–30 лет. Анализ показателей гликированного гемоглобина (HbA1c) выявил, что у 50% подростков и 100% взрослых они не достигали целевых значений углеводного обмена (табл. 2, 3).

Таблица 2

Целевые значения показателей углеводного обмена, индивидуализированные по возрасту у подростков 16–18 лет с СД-1	
Выраженность компенсации углеводного обмена (HbA1c)	Характеристика, абс. (%)
Компенсация (HbA1c менее 7,5%)	3 (25)
Субкомпенсация (HbA1c 7,5–9%)	3 (25)
Декомпенсация (HbA1c более 9%)	6 (50)

Таблица 3

Целевые значения показателей углеводного обмена, индивидуализированные по возрасту у лиц молодого возраста (19–30 лет) с СД-1	
Степень HbA1c с учетом индивидуализированного выбора целей терапии	Характеристика, абс. (%)
HbA1c менее 6,5%	0
HbA1c более 6,5%	46 (100)

Уровень глюкозы плазмы крови определяли с помощью биохимического анализатора Hitachi 912 (Hoffmann-La Roche Ltd/Roche Diagnostics GmbH). Уровень HbA1c оценивали методом жидкостной хроматографии на анализаторе гликозилированного гемоглобина DS5 Glycomat (Drew Scientific, Нидерланды).

Психологическое тестирование проводили с помощью Монреальской шкалы (MoCA-тест), которая была разработана для быстрого скрининга легких и умеренных когнитивных нарушений. С помощью данной шкалы оценивались различные когнитивные функции: зрительно-пространственное восприятие (тест рисования часов и куба), исполнительные функции (задание по созданию альтернирующего пути и проверке способности к абстрактному мышлению), внимание, концентрация и оперативная память (серийное вычитание по семь и воспроизведение цифрового ряда в прямом и обратном порядках). Речевые функции оценивали с помощью задания по определению изображенных животных, повторению двух синтаксически сложных предложений и теста на беглость речи, оценивающего также исполнительные функции [28]. Все пациенты были проконсультированы неврологом.

Оценка качества жизни осуществлялась с помощью общего опросника MOS SF-36 (русифицированная версия (Ware J.E., 1992), русифицированная версия 1998 г.) и специфического опросника «Аудит-зависимое качество жизни» по лицензии проф. Clare Bradley (ADDQoL). Тест представляет собой перечень вопросов, относящихся к тем сферам жизни, на которые может влиять СД-1: работа (карьера), общественная жизнь, семейные взаимоотношения, дружба, половая жизнь, возможность проведения досуга, свобода путешествий, беспокойство за свое будущее, мотивация достижения целей, физическая активность, возможность потенциальной потери независимости и удовольствие от еды.

Исследование нейроспецифических белков проводилось в лаборатории ООО «Медицинский научно-практический центр». Концентрацию протеина S100 определяли при помощи теста (Fujirebio S100 EIA, ЗАО «БиоХимМак»). Определение GFAP проводили методом иммуноферментного анализа по стандартному протоколу с использованием набора реактивов фирмы-производителя (Human GFAP ELISA, Bio Vendor Laboratory Medicine Inc., ЗАО «БиоХимМак»). Уровень MBP был изучен с применением набора «DSL-10-58200» (ЗАО «БиоХимМак», Россия) (табл. 4).

Таблица 4

Нейроспецифические белки	Характеристика уровней нейроспецифических белков у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и контрольной группы	
	Группа	
	СД-1 (n = 58)	Контрольная (n = 29)

	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Основной белок миеллина (МВР), нг/мл	0,13*	0,043	0,10*	0,036
Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), нг/мл	0,11*	0,041	0,08*	0,033
S100, нг/л	121,65*	66,39	62,85*	19,66

\* Значимость различий между контрольной группой и пациентами с СД-1 на уровне  $p < 0,01$ .

Полученные результаты были обработаны с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS Statistics 21.0. Проверку на нормальность распределения признака определяли с помощью *W*-теста Шапиро–Уилка. Для количественных показателей рассчитывалась средняя арифметическая величина *M* и стандартное отклонение *SD*. Для определения значимости между независимыми выборками при ненормальном распределении данных использовали критерии Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова с определением коэффициентов *Z* (Колмогорова–Смирнова) и *U* (Манна–Уитни), при нормальном распределении данных применяли *T*-критерий для независимых выборок с расчетом коэффициента для исследования корреляции Спирмена *r*. При корреляционном анализе связь между показателями оценивали как сильную при абсолютном значении коэффициента корреляции Спирмена  $r > 0,70$ , имеющую среднюю силу при  $r$  от 0,69 до 0,30 и как слабую при  $r < 0,29$ . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным  $p < 0,05$  [29–31].

## Результаты и обсуждение

В проведенном исследовании было выявлено, что СД-1 может проявляться когнитивными нарушениями со стороны центральной нервной системы по данным МоСА-теста. Анализ результатов данного теста показал, что пациенты с СД-1 имели нарушение когнитивных функций (суммарная оценка 25 баллов) в 72,2% случаев, в то время как в контрольной группе когнитивные функции были в норме в 100% (суммарная оценка 30 баллов). При оценке заданий МоСА-теста регистрировалось статистически значимое снижение

параметров, оценивающих кратковременную память и внимание у пациентов с СД-1 по сравнению с контрольной группой (табл. 5).

При исследовании качества жизни по общему опроснику MOS SF-36 было обнаружено статистически значимое снижение по шкале, оценивающей общее состояние здоровья в группе пациентов с СД-1 по сравнению с контрольной группой ( $U = 110,5$ ,  $Z = 1,633$ ,  $p < 0,01$ ), что свидетельствует о прямом влиянии СД-1 на общее самочувствие пациентов (рис. 1).

Кроме того, был использован специфический опросник «Аудит-зависимое качество жизни», применяемый у пациентов с СД-1, по результатам которого выявлено, что в исследуемой группе лиц в наибольшей степени качество жизни страдало вследствие ограничения свободы выбора пищи (средний балл –  $2,92 \pm 2,18$ ). Одинаково у мужчин и женщин были снижены показатели по шкалам «работа», «отпуск», «семейная и личная жизнь», «отношение людей», «материальное положение» и «бытовые условия». Стоит отметить, что в целом наихудшие показатели были зафиксированы статистически значимо чаще у женщин. Единственная шкала, показатель которой положительно влиял на качество жизни у мужчин, была «мотивация» (рис. 2).

В результате исследования было выявлено значимое повышение всех исследуемых нейроспецифических белков: S100, основного белка миеллина и глиального фибриллярного кислого белка в группе пациентов с СД-1 по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ) (см. табл. 4). Кроме того, у женщин уровень глиального фибриллярного кислого белка был значительно ниже, чем у мужчин ( $U = 643,000$ ,  $Z = -2,418$ ,  $p < 0,05$ ).

В табл. 6 представлены данные зависимости уровней нейроспецифических белков от длительности заболевания: S100 был выше у пациентов с небольшой длительностью заболевания (1–4 года) и наименьшим при длительности заболевания более 15 лет.

Таблица 5

Характеристика параметров МоСА-теста у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и контрольной группы								
Параметр	СД-1 ( $n = 58$ )		Женщины ( $n = 29$ )		Мужчины ( $n = 29$ )		Контроль ( $n = 29$ )	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Альтернирующий путь	1,00	0,45	1,00	0,46	1,00	0,47	1,00	0,00
Куб (рисование)	1,00	0,42	1,00	0,46	1,00	0,39	1,00	0,00
Часы (рисование)	3,00	0,41	3,00	0,28	3,00	0,47	3,00	0,00
Называние	3,00	0,84	3,00	0,20	3,00	0,17	3,00	0,00
Память	3,00*	1,29	3,00*	1,17	3,00*	1,36	5,00*	0,00
Числовой ряд	2,00*	0,63	1,00**	0,65	2,00*	0,62	2,00*	0,00
Соединение букв и чисел	1,00	0,87	1,00	0,20	1,00	0,17	1,00	0,00
Серийное вычитание 7	2,00*	0,82	2,00*	0,81	2,00*	0,78	3,00*	0,00
Повторение предложений	2,00	0,38	2,00	0,29	2,00	0,46	1,83	0,37

Беглость речи	1,00	0,78	1,00	0,82	1,00	0,76	0,87	0,34
Абстракция	2,00	0,43	2,00	0,50	2,00	0,36	2,00	0,00
Ориентация	6,00	0,23	6,00	0,00	6,00	0,29	6,00	0,00
Сумма баллов	25,00*	0,81	25,00*	1,82	25,00*	2,27	30,00*	0,43

Примечание. Здесь и в табл. 6 значимость различий между контрольной группой и пациентами с СД-1 на уровне: \* –  $p < 0,001$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

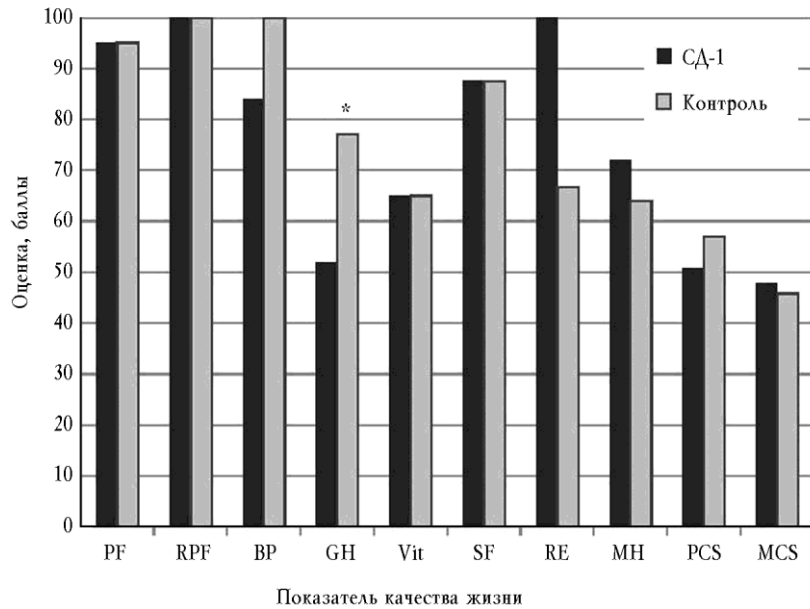


Рис. 1. Оценка параметров качества жизни опросника MOS SF-36 у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и контрольной группы: значимость различий между контрольной группой и пациентами с СД-1 на уровне: \* –  $p < 0,01$ ; PF – физическое функционирование; RPF – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP – интенсивность боли; GH – общее состояние здоровья; Vit – жизненная активность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH – психическое здоровье; PCS – физический компонент здоровья; MCS – психологический компонент здоровья

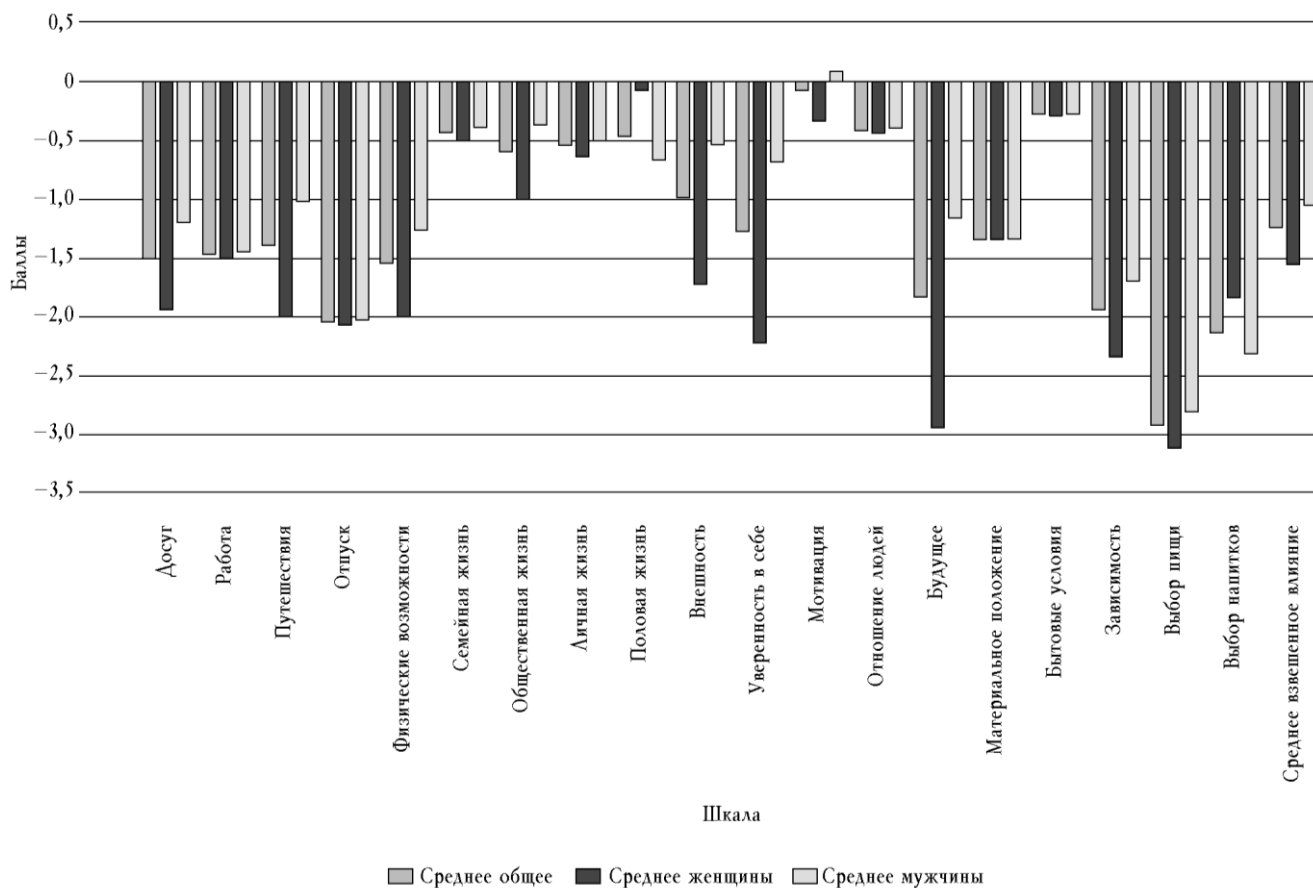


Рис. 2. Анализ опросника «Аудит-зависимое качество жизни» пациентов с СД-1 в зависимости от пола

Таблица 6

Характеристика пациентов в зависимости от длительности заболевания, уровня гликемии натощак, HbA1C и нейроспецифических белков (M ± SD)

Стаж, лет	n	Среднее значение гликемии, ммоль/л	HbA1C, %	S100, нг/л	MBP, нг/мл	GFAP, нг/мл
1–4	22	9,95 ± 3,03	8,975 ± 2,009	142,918 ± 77,775	0,142 ± 0,045	0,123 ± 0,050
5–9	24	13,38 ± 6,58	9,059 ± 1,699	126,472 ± 48,416	0,126 ± 0,030	0,131 ± 0,032
10–14	9	12,13 ± 2,72	9,433 ± 1,552	169,377 ± 80,320	0,145 ± 0,042	0,131 ± 0,030
Более 15	3	12,30 ± 3,56	7,433 ± 0,666	93,400 ± 7,967	0,146 ± 0,058	0,112 ± 0,001

Возможно, в повышении уровня белка S100 роль играют компенсаторные механизмы и исследование этого белка правильнее проводить в первые несколько лет после манифестации СД-1. Основной белок миелина имел одинаково стабильный уровень у пациентов с разной длительностью СД-1. Колебания уровня глиального фибриллярного кислого белка также были незначительны и имели тенденцию к снижению при увеличении стажа заболевания.

Выявлено, что пациенты с неудовлетворительным контролем углеводного обмена имели более высокие уровни белка S100. Так, найдена положительная корреляционная связь S100 и уровня HbA1C, гликемии натощак ( $p < 0,05$ ) (рис. 3, 4). В исследовании же

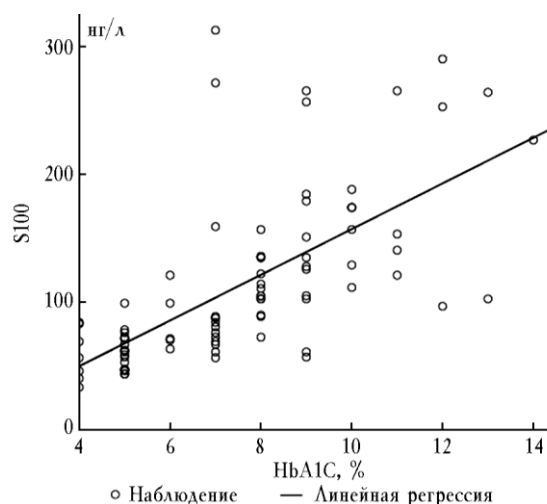


Рис. 3. Взаимосвязь уровня S100 и HbA1C

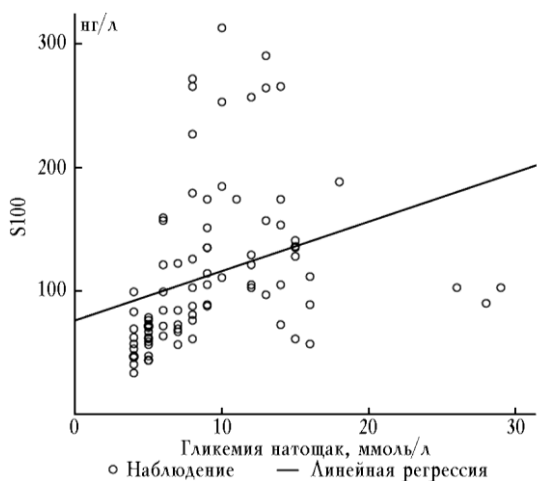


Рис. 4. Взаимосвязь уровня S100 и гликемии натощак

M.W. Strachan и соавт. была определена обратная закономерность: когда концентрация S100 значительно повышалась у пациентов вследствие эпизодов гипогликемии [32].

В отечественной и зарубежной литературе не изучались взаимосвязи основного белка миелина и показателей углеводного обмена у пациентов с СД-1. Однако нами найдена положительная корреляционная связь этого белка и уровня HbA1C, гликемии натощак ( $p < 0,05$ ) (рис. 5, 6).

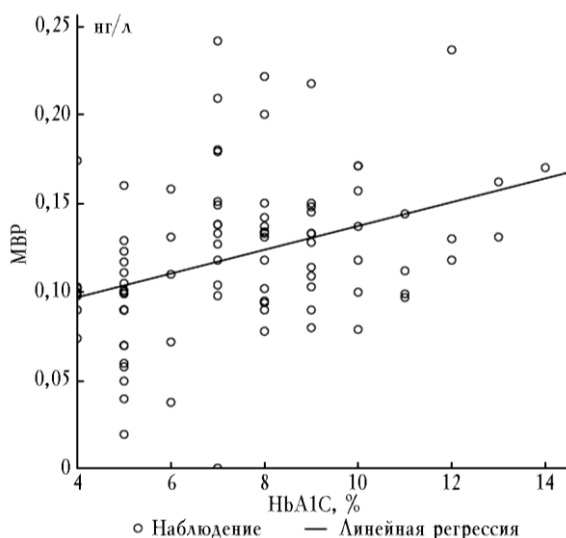


Рис. 5. Взаимосвязь уровня MBP и HbA1C

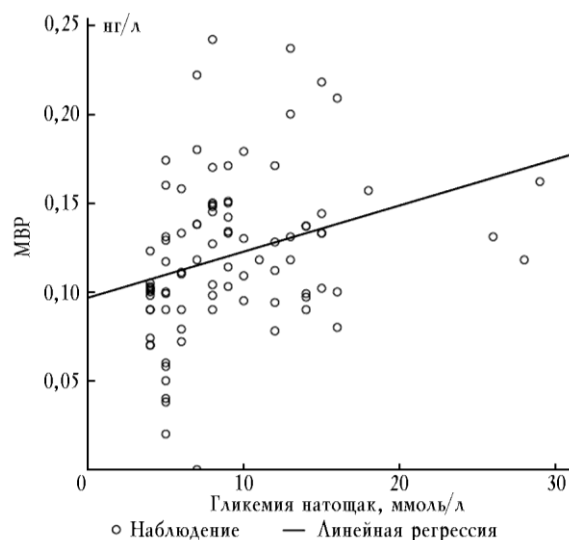


Рис. 6. Взаимосвязь уровня MBP и гликемии натощак

В проведенном исследовании обнаружена положительная корреляционная связь параметров углеводного обмена и глиального фибриллярного кислого белка ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о влиянии гипергликемии на механизмы апоптоза астроцитов (рис. 7, 8). Мнения ученых относительно взаимосвязей глиального фибриллярного кислого белка и параметров углеводного метаболизма разошлись. Так, в исследованиях E. Coleman и соавт. выявлено, что в эксперименте происходило статистически значимое увеличение уровня GFAP в гиппокампе, мозжечке и белом веществе у крыс с индуцированным СД-1 [33]. Однако нельзя не учитывать мнение оппонентов, опровергающих данное положение: СД-1 ингибирует астроциты, уменьшая количество глиального фибриллярного кислого белка [21].

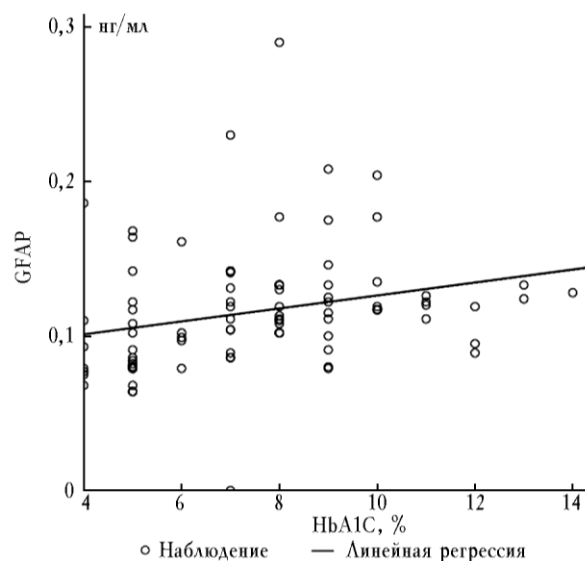


Рис. 7. Взаимосвязь уровня GFAP и HbA1C

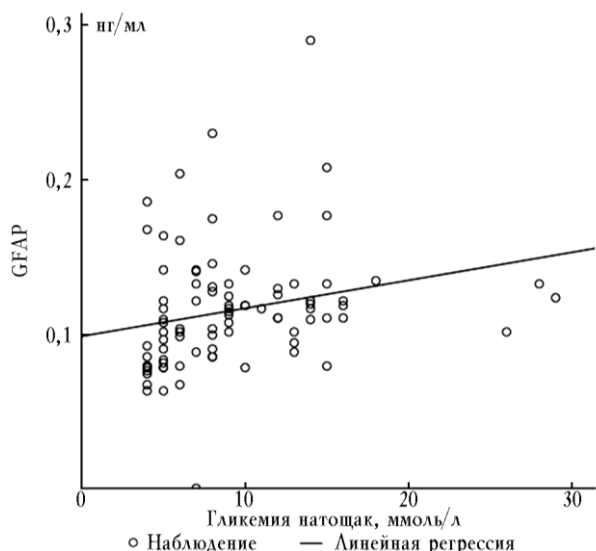


Рис. 8. Взаимосвязь уровня GFAP и гликемии натощак

При анализе связей уровня нейроспецифических белков и показателей психоневрологических опросников были найдены следующие соотношения. Белок S100 имел отрицательную корреляционную связь с параметрами MoCA-теста: память ( $r = -0,617$ ,  $p < 0,05$ ). Таким образом, данный протеин может служить индикатором снижения функции памяти (рис. 9).

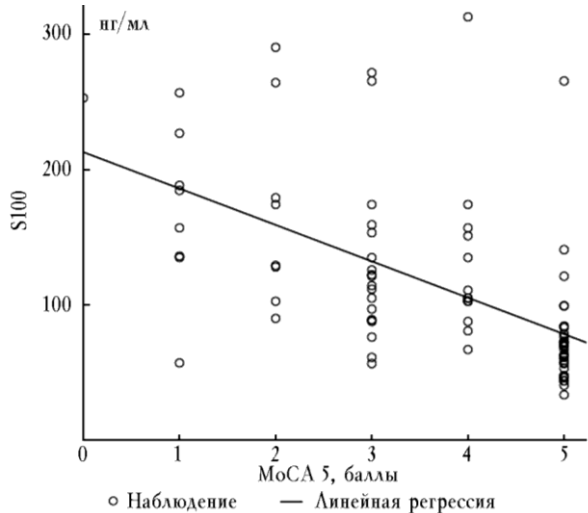


Рис. 9. Взаимосвязь уровня S100 и MoCa-теста

Показана отрицательная корреляционная связь белка GFAP с показателями физического функционирования и болью по опроснику качества жизни SF-36 ( $r = -0,289$ ,  $p = 0,05$ ;  $r = -0,334$ ,  $p = 0,05$ ), что свидетельствует о снижении качества жизни у пациентов с СД-1 и предполагает считать повышение данного

протеина объективным критерием изменения качества жизни (рис. 10, 11).

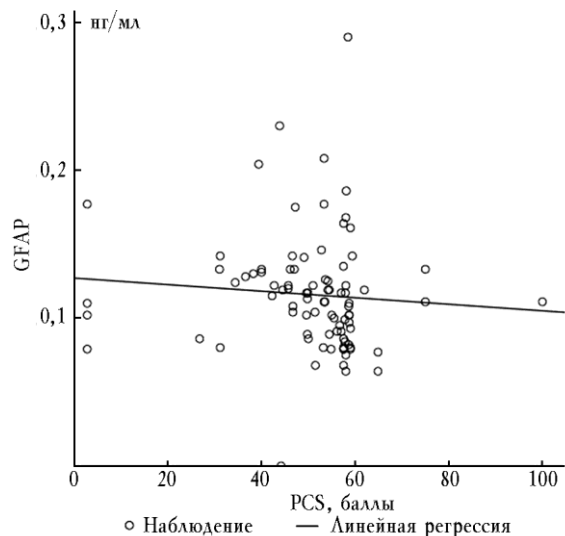


Рис. 10. Взаимосвязь уровня GFAP и качества жизни по опроснику SF-36. PCS – физический компонент здоровья

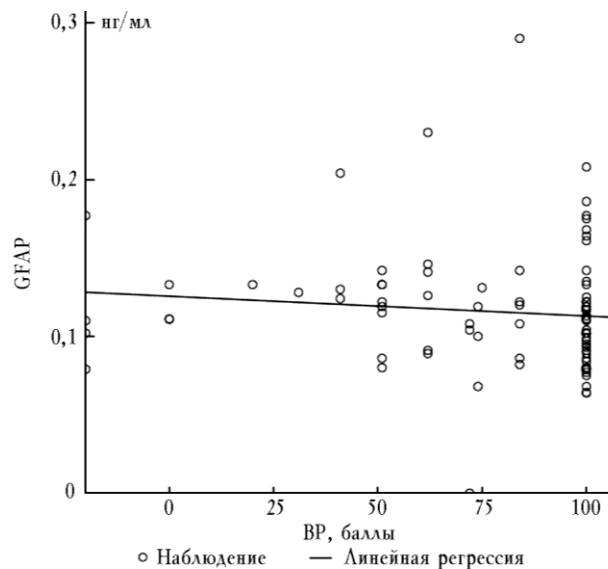


Рис. 11. Взаимосвязь уровня GFAP и качества жизни по опроснику SF-36. BP – интенсивность боли

## Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволило сделать выводы о том, что у пациентов с СД-1 выявлен высокий уровень статистической значимости различий по уровню нейроспецифических белков, который коррелировал с декомпенсацией углеводного обмена, снижением когнитивной функции и качеством жизни. Белок S100 у пациентов с СД-1 следует считать возможным показателем когнитивного дефицита, вследствие чего рекомендуется определение нейроспецифических белков пациентам с сахарным диабетом



1-го типа, у которых не достигнуты целевые значения углеводного обмена, имеется снижение комплаенса и качества жизни, а также нарушений когнитивных функций. Качество жизни пациентов с СД-1 было значимо снижено по сравнению с группой контроля. Большинство показателей шкалы MoCA-теста, определяющих когнитивную дисфункцию и коррелирующих

с клинико-метаболическими нарушениями, могут быть предложены для диагностики когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в практическом здравоохранении.

#### Литература

1. *IDF Diabetes Atlas*. 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas> (Дата обращения: 09.10.2013)
2. Суңцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации // Сахарный диабет. 2011. № 1. С. 15–18.
3. Шишкова Ю.А., Мотовилин О.Г., Дивисенко С.И., Суркова Е.В., Майоров А.Ю. Качество жизни больных сахарным диабетом 1-го типа молодого возраста // Сахарный диабет. 2010. № 4. С. 43–47.
4. Старостина Е.Г. Биомедицинские и психосоциальные аспекты сахарного диабета и ожирения: взаимодействие врача и пациента и пути его оптимизации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 44 с.
5. Jacobsonde A.M., Groot M., Samson J.A. The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes // *Diabetes Care*. 1994. V. 17, № 4. P. 267–274.
6. Klein B.E., Klein R., Moss S.E. Self-rated health and diabetes of long duration. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy // *Diabetes Care*. 1998. V. 21. P. 236–240.
7. Trief P.M., Wade M.J., Pine D., Weinstock R.S. A comparison of health-related quality of life of elderly and younger insulin-treated adults with diabetes // *Age and Ageing*. 2003. V. 32. P. 613–618.
8. Самойлова Ю.Г., Олейник О.А. Интегральные показатели качества жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа // Педиатрия. 2010. Т. 89, № 5. С. 57–63.
9. Craft S. The Role of Metabolic Disorders in Alzheimer Disease and Vascular Dementia // *Arch. Neurol.* 2009. V. 66. P. 300–305.
10. Kalaria R.N. Diabetes, microvascular pathology and Alzheimer disease // *Nature Rev. Neurology*. 2009. V. 5. P. 305–306.
11. Cox D.J., Kovatchev B.P., Gonder-Frederick L.A. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2005. V. 28. P. 71–77.
12. Ineke Brands. Diabetes and the brain: Cognitive performance in type 1 and type 2 diabetes mellitus. N.: Gildeprint Drukkerijen B.V., 2007. 223 p.
13. Ryan C.M., Geckle M.O., Orchard T.J. Cognitive efficiency declines over time in adults with Type 1 diabetes: effects of micro- and macrovascular complications // *Diabetologia*. 2003. V. 46. P. 940–94.
14. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. 320 с.
15. *ADDQoL*, Лицензия от Prof. Clare Bradley: 24.2.94. Russian for Russia 12.8.10 (from Standard UK English rev. 1.3.06) Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London, Egham, Surrey, TW20 0EX, UK для Dr. Mariia Novoselova, Siberian State Medical University, ref. HPR 1153.
16. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA®): A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005. Vol. 53. P. 695–699.
17. Sinclair A.J., Girling A.J., Bayer A.J. Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self-management and use of care services. All Wales Research into Elderly (AWARE) Study // *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2000. V. 50. P. 203–212.
18. Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения // *Consilium medicum*. Т. 13, № 2. С. 82–90.
19. Гришанова Т.Г., Будаев А.В., Григорьев Е.В. Повреждение головного мозга при тяжелой травме: значимость клинических шкал и нейрональных маркеров // Медицина неотложных состояний. 2011. С. 32–33.
20. Zimmer D.B., Weber D.J. The Calcium-Dependent Interaction of S100B with Its Protein Targets // *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. 2010. V. 2010. P. 1–18.
21. Павлов К.А., Гурина О.И., Дмитриева Т.Б., Макаров А.В., Чехонин В.П. Разработка иммуноферментного анализа GFAP на основе рекомбинантного антигена // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2008. № 11. С. 535–539.
22. Li Jing, Qingping He, Jian-Zhong Zhang, Andy LiP. Temporal Profile of Astrocytes and Changes of Oligodendrocyte-Based Myelin Following Middle Cerebral Artery Occlusion in Diabetic and Non-diabetic Rats // *Int. J. Biol. Sci.* 2013. V. 9, № 2. P. 190–199.
23. Pesaresi M., Giatti S., Calabrese D., Maschi O., Caruso D., Melcangi R.C. Dihydroprogesterone increases the gene expression of myelin basic protein in spinal cord of diabetic rats // *J. Mol. Neurosci.* 2010. V. 42, № 2. P. 135–139.
24. Нечунаева Е.В. Иммуно-биохимические показатели в ранней диагностике хронической ишемии головного мозга: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2010. 25 с.
25. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia*. Report of WHO/IDF Consultation, 2006.
26. *ISPAD Clinical Practice Consensus guidelines*. 2009.
27. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-е изд. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; Российская ассоциация эндокринологов; ФГБУ Эндокринологический научный центр, 2013. 120 с.
28. <http://www.mocatest.org/default.asp> (Дата обращения: 10.12.2013).
29. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.
30. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л.: Медицина, 1973. 144 с.
31. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 1998. 352 с.
32. Strachan M.W., Abraha H.D., Sherwood R.A., Lammie G.A., Deary I.J., Ewing F.M., Perros P., Frier B.M. Evaluation of serum markers of neuronal damage following severe hypoglycaemia in adults with insulin-treated diabetes mellitus // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 1999. V. 15, № 1. P. 5–12.
33. Coleman E., Judd R., Hoe L., Dennis J., Posner P. Effects of diabetes mellitus on astrocyte GFAP and glutamate transporters in the CNS // *Glia*. 2004. V. 48, № 2. P. 166–178.

Поступила в редакцию 24.12.2013 г.

Утверждена к печати 20.03.2014 г.

**Новосёлова Мария Владимировна** (✉) – соискатель, кафедра эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).**Самойлова Юлия Геннадьевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).**Жукова Наталья Григорьевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).**Латыпова Алина Викторовна** – студентка 5-го курса лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).✉ **Новосёлова Мария Владимировна**, тел. 8-913-820-0623; e-mail: novoselova.mariia@yandex.ru

## ROLE OF NEUROSPECIFIC PROTEINS IN THE DEVELOPMENT OF COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES

**Novosyolova M.V., Samoiloa Yu.G., Zhukova N.G., Latypova A.V.**

*Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

Type 1 (type 1 DM) diabetes mellitus is one of the common chronic metabolic diseases, which currently is a significant problem due to disability at a young age and reduce life expectancy. Despite the fact that type 1 diabetes accounts for only 10% of all patients with diabetes, it occurs particularly hard, with a tendency to progression. One of the targets of type 1 diabetes is the central nervous system with the further formation of cognitive dysfunction in young age leads to diminished quality of life. Cognitive deficits may be the result not only of structural lesions of the brain, but it may be due to the development of metabolic disorders. In the case of timely diagnosis and treatment of cognitive impairment associated with metabolic changes that can partially or completely regress. The aim of this study was to identify biomarkers of the brain damage in young patients with type 1 diabetes. The study involved 58 patients with type 1 diabetes, the control group comprised 29 healthy controls. The complex included a neuropsychological examination which was used for testing the Montreal scale (MoCA test) rapid screening of cognitive impairment, assessment of quality of life using a common questionnaire Medical Outcomes Study Short Form (MOS SF-36) and the specific audit – dependent quality of life (ADDQoL). To evaluate early markers in the development of cognitive dysfunction were identified neurospecific proteins – S100 protein and glial fibrillary acidic protein (GFAP), myelin basic protein (MBP). Found an increased level of neurospecific protein that was correlated with parameters of carbohydrate metabolism, poor quality of life and severe cognitive deficiency (MoCA test lower than 26 points).

**KEY WORDS:** type 1 diabetes mellitus, neurospecific proteins, quality of life, cognitive dysfunction.

*Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 2, pp. 21–30*

### References

1. *IDF Diabetes Atlas*. 2013 <http://www.idf.org/diabetesatlas> (Accessed: 09 October 2013)
2. Suncov Yu.I., Bolotskaya L.L., Maslova O.V., Kazakov I.V. *Diabetes mellitus*, 2011, no. 1, pp. 15–18 (in Russian).
3. Shishkova Yu.A., Motovilin O.G., Divisenko S.I., Surkova Ye.V., Mayorov A.Yu. *Diabetes mellitus*, 2010, no. 4, pp. 43–47 (in Russian).
4. Starostina Ye.G. *Biomedical and psychosocial aspects of diabetes and obesity: the physician-patient interaction and ways to optimize*. Author. dis. Dr. med. sci. Moscow, 2003. 44 p. (in Russian).
5. Jacobsonde A.M., Groot M., Samson J.A. The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes. *Diabetes Care*, 1994, vol. 17, no. 4, pp. 267–274.
6. Klein B.E., Klein R., Moss S.E. Self-rated health and diabetes of longduration. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*, 1998, vol. 21, pp. 236–240.
7. Trief P.M., Wade M.J., Pine D., Weinstock R.S. A comparison of health-related quality of life of elderly and younger insulin-treated adults with diabetes. *Age and Ageing*, 2003, vol. 32, pp. 613–618.
8. Samoiloa Yu.G., Oleinik O.A. *Pediatric*, 2010, vol. 89, no. 5, pp. 57–63 (in Russian).
9. Craft S. The Role of Metabolic Disorders in Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Arch. Neurol.*, 2009, vol. 66, pp. 300–305.
10. Kalaria R.N. Diabetes, microvascular pathology and Alzheimer disease. *Nature Rev. Neurology*, 2009, vol. 5, pp. 305–306.
11. Cox D.J., Kovatchev B.P., Gonder-Frederick L.A. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes*

- Care, 2005, vol. 28, pp. 71–77.
12. Ineke Brands. *Diabetes and the brain: Cognitive performance in type 1 and type 2 diabetes mellitus*. N., Gildeprint Drukkerijen B.V., 2007. P. 223.
  13. Ryan C.M., Geckle M.O., Orchard T.J. Cognitive efficiency declines over time in adults with Type 1 diabetes: effects of micro- and macrovascular complications. *Diabetologia*, 2003, vol. 46, pp. 940–94.
  14. Novik A.A., Ionova T.I. *Guidelines for quality of life research in medicine*. Moscow, OLMA Media Grupp Publ., 2007. 320 p. (in Russian).
  15. ADDQoL, License of Prof. Clare Bradley: 24.2.94. Russian for Russia 12.8.10 (from Standard UK English rev. 1.3.06) Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London, Egham, Surrey, TW20 0EX, UK for Dr. Mariia Novoselova, Siberian State Medical University, ref. HPR 1153.
  16. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA®): A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2005, vol. 53, pp. 695–699.
  17. Sinclair A.J., Girling A.J., Bayer A.J. Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self-management and use of care services. All Wales Research into Elderly (AWARE) Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2000, vol. 50, pp. 203–212.
  18. Zakharov V.V. *Consilium medicum*, vol. 13, no. 2, pp. 82–90 (in Russian).
  19. Grishanova T.G., Budaev A.V., Grigor'ev E.V. *Medical emergency conditions*, 2011, pp. 32–33 (in Russian).
  20. Zimmer D.B., Weber D.J. The Calcium-Dependent Interaction of S100B with Its Protein Targets. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*, 2010, vol. 2010, pp. 1–18.
  21. Pavlov K.A., Gurina O.I., Dmitrieva T.B., Makarov A.V., Chekhonin V.P. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2008, no. 11, pp. 535–539 (in Russian).
  22. Li Jing, Qingping He, Jian-Zhong Zhang, Andy LiP. Temporal Profile of Astrocytes and Changes of Oligodendrocyte-Based Myelin Following Middle Cerebral Artery Occlusion in Diabetic and Non-diabetic Rats. *Int. J. Biol. Sci.*, 2013, vol. 9, no. 2, pp. 190–199.
  23. Pesaresi M., Giatti S., Calabrese D., Maschi O., Caruso D., Melcangi R.C. Dihydroprogesterone increases the gene expression of myelin basic protein in spinal cord of diabetic rats. *J. Mol. Neurosci.*, 2010, vol. 42, no. 2, pp. 135–139.
  24. Nechunaeva E.V. *Immuno-biochemical parameters in the early diagnosis of chronic cerebral ischemia*. Author. dis. Cand. med. sci. Ekaterinburg, 2010. 25 p. (in Russian).
  25. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia*. Report of WHO/IDF Consultation, 2006.
  26. *ISPAD Clinical Practice Consensus guidelines*. 2009.
  27. Dedov I.I., Shestakova M.V. *Algorithms specialized medical care for patients with diabetes*. 6<sup>th</sup> ed. Moscow, Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii; Rossijskaja asociaciya jendokrinologov; FGBU Jendokrinologicheskij nauchnyj centr Publ., 2013. 120 p. (in Russian).
  28. <http://www.mocatest.org/default.asp> (Accessed: 10 December 2013).
  29. Glants S. *Biomedical statistics*. Moscow, Praktika Publ., 1998. 459 p. (in Russian).
  30. Gubler Ye.V., Genkin A.A. *Application of nonparametric statistics in biomedical research*. Leningrad, Medicine Publ., 1973. 144 p. (in Russian).
  31. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. *Clinical epidemiology: evidence-based medicine*. Moscow, Media Sfera Publ., 1998. 352 p. (in Russian).
  32. Strachan M.W., Abraha H.D., Sherwood R.A., Lammie G.A., Deary I.J., Ewing F.M., Perros P., Frier B.M. Evaluation of serum markers of neuronal damage following severe hypoglycaemia in adults with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 1999, vol. 15, no. 1, pp. 5–12.
  33. Coleman E., Judd R., Hoe L., Dennis J., Posner P. Effects of diabetes mellitus on astrocyte GFAP and glutamate transporters in the CNS. *Glia*, 2004, vol. 48, no. 2, pp. 166–178.

**Novosyolova Maria V.** (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Samoilova Yulia G.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Zhukova Natalia G.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Latypova Alina V.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Novosyolova Mariya V.**, Ph. +7-913-820-0623; e-mail: novoselova.mariia@yandex.ru