ЛЕКЦИЯ

https://doi.org/10.17816/PED10579-86

ГЛИКИРОВАННЫЕ ПРОТЕИНЫ

© Л.А. Данилова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Данилова Л.А. Гликированные протеины // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 5. – С. 79–86. https://doi.org/10.17816/PED10579-86

Поступила: 12.08.2019 Одобрена: 11.09.2019 Принята к печати: 17.10.2019

Гликирование — общебиологическая реакция, характерная для всех белков. У здоровых лиц реакция гликирования протекает медленно, а наиболее активно процесс гликирования идет при гипергликемиях. Гликированные белки не могут выполнять свои функции, что приводит к нарушению метаболизма в целом. В процессе гликирования образуются конечные продукты гликирования, их структура до сих пор недостаточно изучена. Определение гликированных белков имеет диагностическое и прогностическое значение не только у больных сахарным диабетом. В лекции представлены оценка определения показателей гликированных протеинов (гемоглобина и белков плазмы крови) как с целью диагностики сахарного диабета, так и для определения эффективности лечения, использование показателей гликопротеинов как предикторов распространенных заболеваний и их осложнений. Показатели гликированных гемоглобинов изучались у детей больных сахарным диабетом различной степени тяжести. Было показано, что данные гликированных гемоглобинов и белков плазмы крови не всегда коррелируют с уровнем сахара в крови. Полученные результаты исследования гликированных белков при заболеваниях щитовидной железы позволили сделать заключение о том, что гликирование имеет место не только при сахарном диабете, но и при других заболеваниях, не сопровождающихся гипергликемией. Наблюдения за больными сахарным диабетом показали, что уровни гликированных гемоглобинов и белков плазмы крови являются информативными более длительное время, чем уровень сахара в крови. Компенсация сахарного диабета у детей по уровню глюкозы не всегда совпадает с уровнями гликированных белков. Это положение позволяет сделать вывод о том, что только сочетание показателей — уровень сахара в крови, гликированных гемоглобинов и белков плазмы крови дает возможность сделать обоснованное заключение о состоянии компенсации.

Ключевые слова: гликированный гемоглобин; гликированные белки плазмы крови; сахарный диабет; гипергликемия; конечные продукты гликирования.

GLYCATED PROTEINS

© L.A. Danilova

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Danilova LA. Glycated proteins. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(5):79-86. https://doi.org/10.17816/PED10579-86

Received: 12.08.2019 Revised: 11.09.2019 Accepted: 17.10.2019

Glycation is a biological reaction that occurs in all proteins. This reaction proceeds more slowly in healthy subjects and more rapidly in patients suffering from a hyperglycemia. Glycated proteins cannot fulfill their functions that could lead to metabolic disorders. The process of glycation leads to building of advanced glycation end-products (AGEs). The structure of AGEs has not been fully researched yet. Glycated proteins have diagnostic meaning in different health conditions and not only in patients with diabetes mellitus. Determination of glycated proteins level (hemoglobin and plasma proteins) in diagnostics of diabetes mellitus and the effectiveness of its treatment; measurements of glycated proteins could be used as a predictor of different illnesses and their complications. Glycated hemoglobin was researched in children with diabetes mellitus of different severity. It has been shown that the level of glycated proteins does not always correlate with blood sugar level. Results of glycated proteins measurements in patients with thyroid disorders shows that the glycation takes place not only in patients with diabetes mellitus, but also with other illnesses without hyperglycemia. Our research in patients with diabetes mellitus has shown that the measured level of glycated proteins and plasma proteins could be more significant in the course of disease than the level of blood sugar. Compensation of diabetes mellitus in children in regard of the blood sugar level does not always correlate with the level of glycated

proteins. This assumption could lead to the conclusion that only the combination of measurements like blood sugar, glycated hemoglobin and glycated proteins could give a full picture of disease compensation.

Keywords: Glycated hemoglobin; glycated plasma proteins; diabetes; hyperglycemia; AGE.

Реакция гликирования давно известна, но до настоящего времени недостаточно изучена. Неферментативное гликозилирование впервые описано в 1955 г. [12]. Большое количество исследований посвящено изучению гликирования гемоглобина. Это связано с тем, что эти исследования начались раньше, чем изучение гликирования других белков.

В недостаточной мере исследовано влияние гликированных протеинов на процессы метаболизма не только при сахарном диабете, но и при других заболеваниях.

До определенного времени реакция гликирования рассматривалась как приспособительная, защитная, направленная на снижение уровня сахара в крови. Эта функция выполнялась путем активации транспорта глюкозы при образовании комплекса свободных аминных групп белков с глюкозой с возникновением нестойкой альдиминной связи, которая легко расщеплялась при достижении нормального уровня сахара в крови.

В настоящее время используются 3 вида терминологий процесса гликирования — неферментативное гликозилирование, гликирование, гликация. Под этими терминами понимают один и тот же процесс, представляющий посттрансляционную модификацию белков, протекающую без участия ферментов. Если гликозилирование является одной из стадий биосинтеза белков, в которой обязательным компонентом являются ферменты (например, гликозилтрансферазы в синтезе коллагена), тогда этот процесс называют гликозилированием.

На кафедре биохимии СПбГПМУ изучался процесс гликирования на примере гемоглобина. Научные исследования проводились на базе больницы им. К.А. Раухфуса. Определение гликированных протеинов проводили колориметрическим методом с тиобарбитуровой кислотой [5]. Проверку чувствительности метода и его информативность оценивали путем сравнения с исследованиями гликированного гемоглобина методом жидкостной хроматографии на установке фирмы «Фармация». Для подтверждения неферментативной природы реакции гликирования и доказательства возможности гликирования различных белков нами проводились исследования *in vitro* по гликированию чистых препаратов отдельных аминокислот, очищенных и нативных препаратов гемоглобина, альбумина, некоторых ферментов (аминотрансфераз). Результаты гликирования аминокислот показали, что гликируются все аминокислоты, но более активно это выражено для валина, гистидина, триптофана, треонина, то есть для незаменимых аминокислот.

Нами проведено определение гликированных гемоглобинов и белков плазмы крови у 163 детей (700 проб) с инсулинзависимым сахарным диабетом и у 63 детей с другими соматическими заболеваниями, исключая наличие гипергликемии. У $^{1}/_{4}$ части детей больных сахарным диабетом колебание гликированных гемоглобинов находилось в пределах от 3,5 до 18,3 %, гликированных белков плазмы крови — от 3,8 до 22,4 % (см. таблицу).

Проведенные исследования уровней гликированных гемоглобинов и белков плазмы крови показали, что они являются более информативными, по сравнению с уровнем сахара в крови. Уровень сахара в крови является сиюминутным показателем, зависимым от многих факторов — приема пищи, физической нагрузки, эмоционального состояния [1]. Показатели гликированный гемоглобин (ГГ) и гликированные белки (ГБ) плазмы крови информативны на протяжении длительного времени. Снижение ГГ происходит более медленно, по сравнению с ГБ плазмы крови. Поэтому для оценки эффективности лечения наиболее показательными являются ГБ. Исследование ГГ является более информативным в оценке компенсации сахарного диабета и в прогнозе осложнений. Следует отметить, что высокий уровень гликемии при сахарном диабете запоминается клетками и тканями (сетчаткой, почками) и, несмотря на дальнейшую нормализацию уровня гликемии в этих тканях, патологические процессы в них продолжаются и могут вызывать осложнения. Речь идет о так называемой метаболической памяти. В связи с этим использование одного показателя о заключении стадии сахарного диабета может быть недостаточным.

Относительно гликированных белков при других заболеваниях у детей в литературе имеются ограниченные сведения.

Нами были исследованы ГГ и ГБ у детей, страдающих заболеваниями щитовидной железы (гипотиреоз и тиреотоксикоз). В том и другом случаях показатели ГГ и ГБ отличались от показателей здоровых детей соответствующего возраста. Полученные данные свидетельствуют о том, что не только

Таблица / Table

Содержание гликированных гемоглобинов и белков плазмы крови у детей с сахарным диабетом и нарушениями функции щитовидной железы

Glycated hemoglobin and plasma proteins levels in children with Diabetes mellitus and with thyroid disorders

Исследуемая группа / Examined GROUP	Количество детей / Number of children	Гликированный гемоглобин / Glycated hemoglobin	*p* к здоровым / *p* value	Гликированные белки плазмы / Glycated plasma proteins	*p* к здоровым / *p* value
Сахарный диабет 1-го типа / Diabetes type 1 декомпенсированный / decompensated субкомпенсированный / subcompensated	 3 10	 7,20 ± 0,71 4,00 ± 0,30	 <0,001 <0,001	 3,30 ± 0,25 2,20 ± 0,60	 <0,001 >0,5
Сахарный диабет 2-го типа / Diabetes type 2 декомпенсированный / decompensated субкомпенсированный / subcompensated	 61 27	 5,20 ± 0,45 3,20 ± 0,28	 <0,001 <0,001	 2,60 ± 0,14 1,19 ± 0,27	 <0,05 >0,5
Сахарный диабет 3-го типа декомпенсированный / Diabetes type 3 decompensated	19	6,30 ± 0,30	<0,001	7,30 ± 0,30	<0,001
Сахарный диабет впервые выявленный / Newly diagnosed diabetes декомпенсированный / decompensated субкомпенсированный / subcompensated	 24 7	 4,50 ± 0,40 3,35 ± 0,54	 <0,001 <0,05	 2,30 ± 0,20 1,70 ± 0,70	 >0,5 >0,5
Латентный сахарный диабет / Latent diabetes	15	5,40 ± 0,70	<0,001	4,60 ± 0,40	<0,001
Тиреотоксикоз / Thyreotoxicosis: декомпенсированный / decompensated, компенсирован / compensated	 15 12	 6,56 ± 0,6 1,75 ± 0,22	 <0,001 >0,5	 2,84 ± 1.1 1,50 ± 0,15	 <0,05 <0,05
Гипотериоз / Hypothyreosis: декомпенсированный / decompensated, компенсирован / compensated	 8 2	 4,30 ± 0,70 1,55 ± 0,20	 <0,05 <0,001	 2,3 ± 0,09 1,55 ± 0,12	 <0,05 <0,05
Здоровые дети 7–12 лет / Healthy children	35	2,03±0,46	–	2,00±0,15	–

гипергликемия является причиной гликирования белков, но и другие факторы, такие как гипоксия тканей, особенности структуры белков и пр.

По результатам обследования были отмечены существенные различия содержания ГГ и ГБ в зависимости от состояния компенсации. При тиреотоксикозе у детей, находящихся в состоянии декомпенсации содержание ГГ и ГБ повышено в 2 раза. При наступлении компенсации эти показатели снижаются ниже нормы. Декомпенсация гипотиреоза также характеризуется повышенным содержанием ГГ и ГБ. Компенсация гипотиреоза характеризуется нормальными показателями гликированных протеинов. Результаты этих исследований также показали, что гликирование является не специфической реакцией для сахарного диабета, а общебиологической, лежащей в основе посттрансляционных модификаций многих белков [5].

Определение гликированных протеинов у различных представителей животного мира показало, что наиболее интенсивно этот процесс протекает у кроликов, морских свинок и норок. Высокий уровень ГП отмечается у рыб.

Гемоглобин человека имеет 3 типа — эмбриональный, фетальный и взрослый. Каждый из представленных типов может вступать в реакцию гликирования с различными углеводами — глюкозой, фруктозой, глюкозо-6-фосфатом и другими сахарами, образуя гетерогенную группу гликированных гемоглобинов HbA1a, HbA1b, HbA1c. Из представленной гетерогенной группы для диагностики и оценки течения сахарного диабета используется HbA1c, так как на его долю приходится большее количество, остальные фракции имеют минимальную концентрацию. В настоящее время под HbA1c понимают: гемоглобин А, необратимо гликированный по одному или двум N-концевым

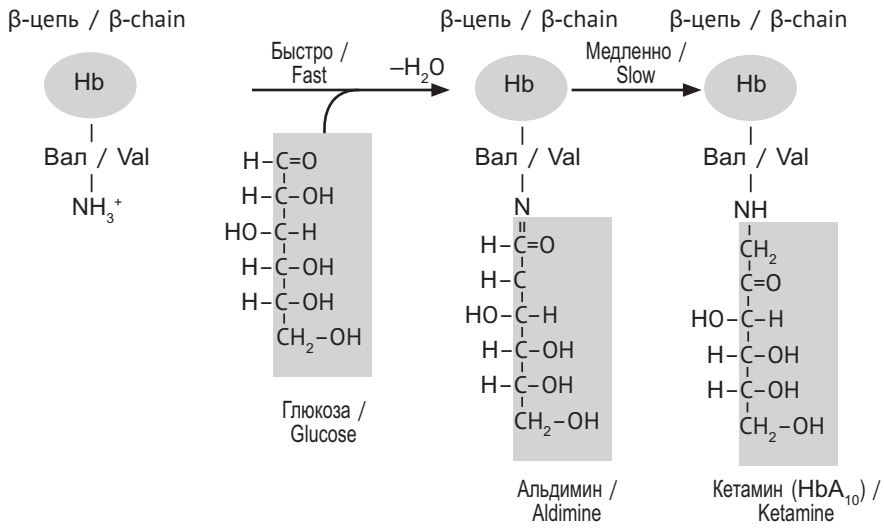


Рис. 1. Гликирование гемоглобина
Fig. 1. Hemoglobin glycation

валинам β-цепей HbA (рис. 1). Гликирование в любом другом участке δ- или β-цепей не имеет диагностического значения.

Для получения более точных показателей ГГ необходимо учитывать наличие в крови аномальных типов гемоглобина (HbF, HbH и др.), так как это может привести к неточным данным, зависящим от изменения количества гемоглобина А и продолжительности его жизни [6]. Нормальное содержание HbA1c находится в пределах от 4 до 6,5 % от уровня общего гемоглобина.

Фруктозамин также является гликированным белком. Такое название получили белки плазмы крови (преимущественно альбумин), соединенные с молекулой глюкозы. В организме человека эти белки живут примерно 2–3 недели и в течение этого времени отражают состояние углеводного обмена [1, 6].

В норме уровень фруктозамина составляет 2–2,8 ммоль/л. Компенсация сахарного диабета считается удовлетворительной, если уровень фруктозамина не превышает 2,8–3,2 ммоль/л, при выраженной декомпенсации он превышает 3,7 ммоль/л.

При высоком содержании ГГ изменяется кривая диссоциации кислорода (сдвиг влево), нарушается КОС (кислотно-основное состояние). Генез гипоксии тканей связан с декомпенсированой гипоксией, способствующей повышению кислорода в венозной крови [8].

Гликированный гемоглобин обладает повышенным сродством к кислороду и, находясь в оксиформе, транспортировать его в ткани не может. Таким образом, $^1/_5$–$^1/_6$ часть гемоглобина не участвует в транспорте кислорода, что приводит к тканевой гипоксии.

Процесс гликирования — автономный процесс. Для осуществления этой реакции не нужны ферменты, которые могли бы блокировать эту реакцию. В основе гликирования лежит реакция Майяра (рис. 2).

Первый этап этой реакции — конденсация [3, 4], которая начинается с присоединения карбонильной группы альдозы (глюкозы) к свободной аминной группе аминокислот с образованием альдозлизиламина (рис. 2, шаг А). В процессе этой реакции происходит дегидратация углевода с выделением воды, далее образуется основание Шиффа, которое характеризуется двойной связью углерода с азотом, который в них связан с арильной или алкильной группой (H–C=N–R). Далее основание Шиффа приобретает кольцевую структуру. Эта перестройка называется перегруппировкой Амадори, в результате которой образуется кетозамин (рис. 2, шаг В). Если в реакцию вступают другие продукты (глюкоза, глицерин), то в результате перегруппировки Амадори также образуются и 1-амино-1-диокси-2-фруктоза (рис. 2, шаг С) или монофруктозаглицерин. Перегруппировка Амадори является важным этапом реакции Майяра.

Второй этап — распад (разложение) продуктов реакции Амадори (рис. 2, шаги D, E, G). При этом аминокислоты выходят из оснований Шиффа и подвергаются декарбоксилированию. Новые основания Шиффа легко гидролизуются до аминов и альдегидов. В результате разложения Стреккера выделяется углекислый газ и образуются альдегиды, которые участвуют в формировании меланоидов.

Третий этап полимеризация — образование меланоидов путем полимеризации высокореактив-

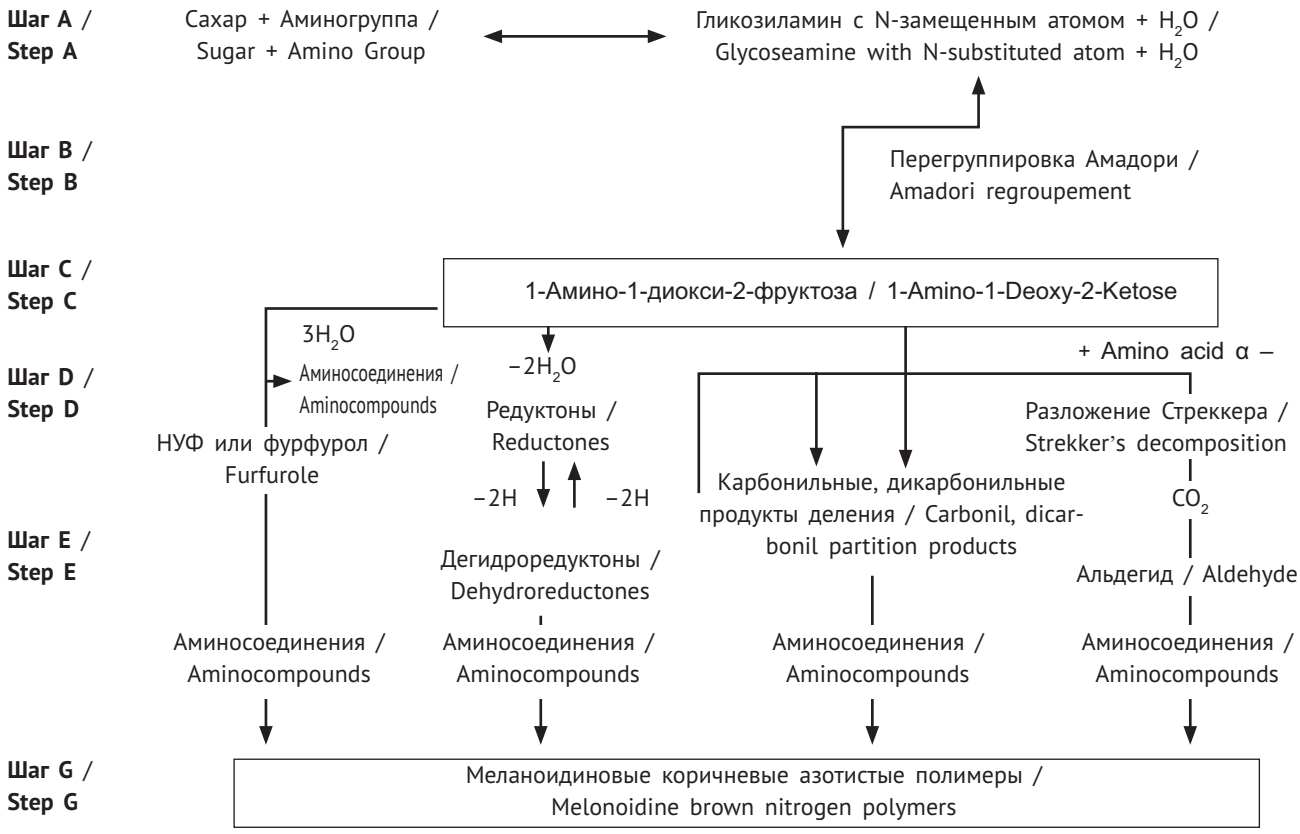


Рис. 2. Образование конечных продуктов гликирования
Fig. 2. Formation of glycation end products (AGE)

ных компонентов, образующихся на поздней стадии реакции Майяра. Эти конечные продукты гликирования (КПГ) оказывают неблагоприятные эффекты и могут нарушать функции белков (рис. 2).

Самые распространенные карбонильные КПГ — глиоксаль и метилглиоксаль — образуются двумя путями (рис. 3).

Первый путь — это реакция Майяра. Второй путь — без участия реакции Майяра. В этом случае образование КПГ идет под действием гликотоксинов, которые образуются при различных нарушениях метаболизма глюкозы: полиоловым и гесоаминовым [12]. Эти пути и ведут к образованию гликотоксинов: глиоксаля и метилглиоксаля. Гликотоксины могут разрушать цепочку или отдельные секции ДНК, усиливают процессы старения организма.

Полиоловый путь превращений глюкозы при гипергликемии приводит к образованию вторичных продуктов полиолов, которые вступают в биохимические реакции, нарушающие функции клеток, инициируют образование активных форм кислорода. Полиолы являются осмолитами, привлекают в клетку жидкости и нарушают функции митохондрий, пероксисом, приводя даже к отеку головного мозга. Нарушение метаболизма глюкозы по гексоаминовому типу приводит к гликированию рецепторов инсулина и нарушению передачи гормонального сигнала в клетку.

В процессе гликолиза углеводов могут накапливаться триозофосфаты, которые, находясь в избы-

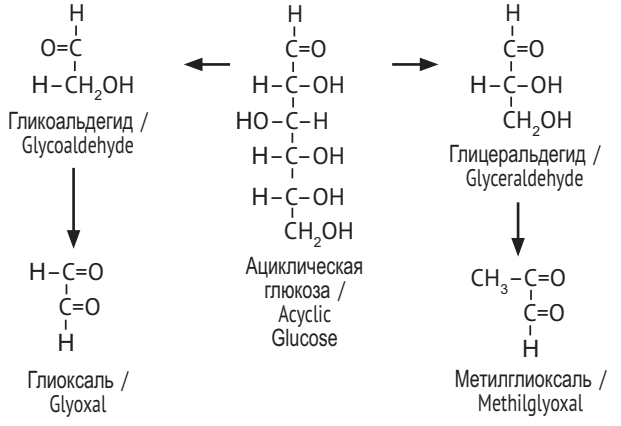


Рис. 3. Образование КПГконечного продукта гликирования без участия реакции Майяра
Fig. 3. Formation of AGE without Mayer reaction

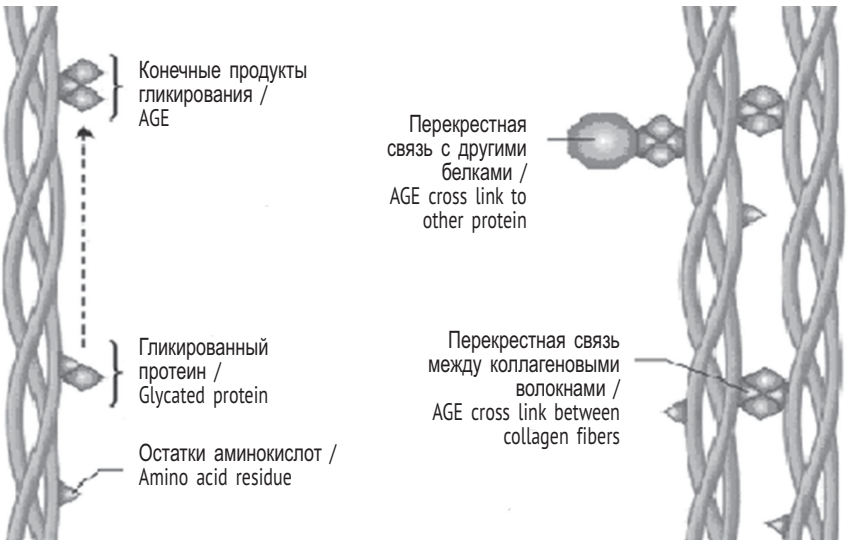


Рис. 4. Гликирование коллагена
Fig. 4. Collagen glycation

точном количестве, перестраиваются и образовывают карбонильные соединения — диальдегид глиоксаля и метилглиоксаль. Эти токсические продукты далее могут формировать КПГ с белками, липидами и другими соединениями [1, 4, 5, 12]. Конечные продукты окисления жирных кислот — малоновый диальдегид вместе с метаболитами глюкозы (глиоксалем и метилглиоксалем) также образуют КПГ. До настоящего времени состав КПГ окончательно не выяснен, поэтому глиоксаль и метилглиоксаль можно рассматривать как промежуточные продукты, которые имеют большие возможности превращений с различными продуктами метаболизма, особенно при гипергликемиях и других нарушениях углеводного обмена. Степень гликирования зависит не столько от уровня глюкозы, сколько от времени жизни гликированного белка, то есть от периода его обновления. В долгоживущих белках накапливается большее количество модифицированных аминных групп (гемоглобин — 100–120 дней), в короткоживущих (альбумин — 20 дней) — меньшее [5].

Наиболее частые осложнения при сахарном диабете — макро- и микрососудистые осложнения, ретинопатия, почечная недостаточность, нейропатии, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, в основе которых лежит процесс гликирования [1, 3, 11].

Гликированные белки изменяют свойства и часто не могут выполнять свои функции. Это связано с тем, что происходит изменение заряда белка, нарушение его конформации, блокирование активного центра ферментов, нарушение поперечных сшивок в белках [1, 2, 9].

Гликировние липопротеинов ведет к повышению уровня липопротеинов низкой плотности и снижению липопротеинов высокой плотности, повышению холестерина. Гликированию подвергается также и белковая часть липопротеинов.

Гликирование коллагена ведет к гликированию белков базальных мембран сосудов, что снижает мембранный транспорт.

Гликирование белков мембран клубочков в почках приводит к развитию нефропатии.

Коллаген и эластин, находясь в стенках сосудов, в результате гликирования приобретает другие свойства — фиброзирование [3, 9], что ведет к развитию атеросклероза. Сосуды теряют основные свойства — эластичность (расширения и сокращения), то есть становятся обездвиженными (рис. 4).

Реакция Майяра (Луи Майяр иначе Луи Камилл Майар или Л. Мейлард) хорошо знакома каждому — жареное мясо, золотая корочка на хлебе, вареная сгущенка и др. [7]. Это продукты, содержащие КПГ. В здоровых тканях лиц людей, не имеющих гипергликемии, также идут процессы как гликирования, так и очищения от КПГ путем обновления клеток. Это медленные процессы, которые могут ускоряться при нарушении диеты — избыточное употребление легкоусвояемых углеводов, жареной пищи и пр.

К отрицательным воздействиям на организм относится тот факт, что незаменимые аминокислоты, более подверженные гликированию, становятся не доступными для пищеварительных ферментов. При жарении образуются коричневые корочки, которые содержат гликированные белки. Наибольший коричневый цвет дает реакция Майяра с продуктами, содержащими лизин, благодаря наличию

ε-аминогруппы. Поэтому продукты, содержащие много белков, в структуре которых находится лизин, быстро темнеют, например молоко при кипячении. На цвет продуктов также влияет соотношение углеводов и белков в рационе. Для уменьшения активности реакции Майяра необходимо в продуктах исключать одно из реактивных веществ: если пища богата углеводами, то уменьшать количество белков, и, напротив, из богатой белками пищи исключать углеводы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные нами исследования и анализ отечественной и зарубежной литературы позволяют сформулировать следующие положения.

1. Реакция гликирования — посттрансляционная модификация, характерная для всех белков, всех особей животного мира, приводящая к образованию КПГ, которые оказывают негативное воздействие на процессы метаболизма.
2. Повышение уровня ГП наблюдается не только при сахарном диабете, но и в случае других заболеваний, сопровождающихся гипергликемией, гиперлипидемией, гипоксией. В связи с этим желательно более широко использовать эти показатели как предикторы или биомаркеры в диагностике заболеваний и возможных осложнений.
3. Конечные продукты гликирования в настоящее время изучены в недостаточной степени, кроме гемоглобина A1c.
4. Уровень гликемии при сахарном диабете не всегда соответствует степени гликирования. Для оценки течения СД, эффективности его лечения, заключения о компенсации необходимо использовать не только определение уровня сахара в крови, но и уровни ГГ и ГБ.
5. В настоящее время нет достаточно эффективных препаратов по ингибированию процессов гликирования. Будущее в этом направлении, вероятно, будет принадлежать ферментативным ингибиторам процессов гликирования.

Пути профилактики процессов гликирования

1. Блокирование образования КПГ.
2. Использование ингибиторов ферментов, расщепляющих КПГ (альдозоредуктазы, альдегиддегидрогеназы и пр.).
3. Включение в план профилактики образования КПГ лизосомальных протеаз макрофагов, которые полностью уничтожают гликированные протеины.
4. Использование антиоксидантов, снижающих накопления КПГ и препятствующих взаимодействию их с рецепторами (витамины Е, С, полифенолы и пр.).
5. Необходимость поддержания уровня сахара в крови в пределах нормы и определения гликемического индекса употребляемых углеводов. Гликемический индекс глюкозы — 100. Значения индекса в рационе более 70 — не рекомендуется.
6. С осторожностью использовать приготовление пищи путем жарения до коричневой корочки, содержащей вредные конечные продукты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахметов А.С. Уровень гликированного гемоглобина как значимый маркер полноценного гликемического контроля и предиктор поздних сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа // Российский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19. – № 13. – С. 832–837. [Akhmetov AS. Uroven' glikirovannogo gemoglobina kak znachimyy marker polnotsennogo glikemicheskogo kontrolya i prediktor pozdnikh sosudistykh oslozhneniy sakharnogo diabeta 2-go tipa. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011;19(13):832-837. (In Russ.)]
2. Бирюкова Е.В. Роль гликированного гемоглобина в диагностике и улучшении прогноза сахарного диабета // Медицинский совет. – 2017. – № 3. – С. 48–55. [Biryukova EV. The role of glycated hemoglobin in the diagnosis and improved prognosis of diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet*. 2017;(3):48-55. (In Russ.)]
3. Вальков В.В. Гликозилированные гемоглобины в диагностике диабета и в оценке рисков его осложнений. – Пущино: ЗАО «Диакон», 2008. [Val'kov V.V. Glikozilirovannye gemoglobiny v diagnostike diabeta i v otsenke riskov ego oslozhneniy. – Pushchino: ZAO "Diakon"; 2008. (In Russ.)]
4. Галенок В.А., Ромашкин С.В. Гликированные гемоглобины. – Новосибирск: Наука, Сибирское отделение, 1989. – 258 с. [Galenok VA, Romashkin SV. Glikirovannye gemoglobiny. Novosibirsk: Nauka, Sibirskoe otdelenie; 1989. 258 p. (In Russ.)]
5. Данилова Л.А. Система гемоглобина при некоторых (соматических, эндокринных) заболеваниях у детей. – Л., 1988. – 233 с. [Danilova LA. Sistema gemoglobina pri nekotorykh (somaticheskikh, endokrinnykh) zabolevaniyakh u detey. Leningrad; 1988. 233 p. (In Russ.)]
6. Егшатян Л.В., Бирюкова Е.В. Влияние железодефицитной анемии на значение гликированных гемоглобинов // Лечение и профилактика. – 2015. – № 2. – С. 60–64. [Egshatyan LV, Biryukova EV. Vliyanie zhelezo-defitsitnoy anemii na znachenie glikirovannykh gemoglobinov. *Lechenie i profilaktika*. 2015;(2):60-64. (In Russ.)]
7. Космачевская О.В. Вездесущая реакция Майара // Химия и жизнь. – 2012. – № 2. – С. 23–27.

[Kosmachevskaya OV. Vezdesushchaya reaktsiya Mayara. *Khimiya i zhizn'*. 2012;(2):23-27. (In Russ.)]

8. Содирхаджаева А.А., Турсунова О.А., Шарипова З.У. Влияние O_2-транспортной системы крови на тканевую гипоксию у детей с сахарным диабетом 1 // Молодой ученый. – 2018. – № 8. – С. 48–51. [Sodirkhadzhaeva AA, Tursunova OA, Sharipova ZU. Vliyanie O_2-transportnoy sistemy krovi na tkanevuyu gipoksiyu u detey s sakharnym diabetom 1. *Molodoy uchenyy*. 2018;(8):48-51. (In Russ.)]
9. Спасаев А.А., Ращенко А.И. Терапевтический потенциал поперечных сшивок гликированных белков // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – № 1. – С. 12–15. [Spasaev AA, Rashchenko AI. Terapevticheskiy potentsial poperechnykh sshivok glikirovannykh belkov. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016;(1):12-15. (In Russ.)]
10. Титов В.Н., Хохлова Н.В., Ширяева Ю.К. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликировния протеинов: роль в патогенезе // Клиническая медицина. 2013. – Т. 91. – № 3. – С. 16–24. [Titov VN, Khokhlova NV, Shiryaeva YK. Glucose, glycotoxins, and protein glycation products: the role in pathogensis. *Klin Med (Mosk)*. 2013;91(3):16-24. (In Russ.)]
11. Ahmed N, Babaei-Jadidi R, Howell SK, et al. Degradation products of proteins damaged by glycation, oxidation and nitration in clinical type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2005;48(8):1590-1603. https://doi.org/10.1007/s00125-005-1810-7.
12. Kunkel H, Wallenius G. New hemoglobins in normal adult blood. *Science*. 1955;(122):288.

◆ Информация об авторах

Любовь Андреевна Данилова — д-р мед. наук, заведующая кафедрой биохимии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: lubodah@list.ru.

◆ Information about the authors

Lubov A. Danilova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Biochemistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lubodah@list.ru.