

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ • ORIGINAL RESEARCHES

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2025.— № 3.— С. 15—25.

# Прогнозування варіанта перебігу діабетичної периферичної полінейропатії в дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу

## Prediction of the course variants of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes

**Г.О. Леженко, М.С. Спільник**

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

**H.O. Lezhenko, M.S. Spilnik**

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

**Мета роботи** — розробити математичну модель прогнозування ступеня виразності неврологічного дефіциту в дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, з урахуванням вмісту в сироватці крові біохімічних маркерів нервового пошкодження.

**Матеріали та методи.** Обстежено 63 дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу (ЦД1), віком від 10 до 17 років. Пацієнтів розподілили на дві групи: 26 хворих без ознак нейропатії та 37 із діабетичною периферичною полінейропатією (ДПП). Контрольна група — 29 дітей без порушень вуглеводного обміну, репрезентативних за віком і статтю. У сироватці крові визначали рівень фетуїну А,  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (GABA), білка S100 та копеptину методом імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів. Математичну модель прогнозування ступеня виразності неврологічного дефіциту у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, побудовано за допомогою множинного регресійного аналізу.

**Objective** — to develop a mathematical model for predicting the severity of neurological deficit in children with type 1 diabetes mellitus, considering considering serum biochemical markers of nerve damage.

**Materials and methods.** A total of 63 children with type 1 diabetes mellitus (T1DM), aged 10 to 17 years, were examined. Group 1 included 26 patients without signs of neuropathy, and Group 2 consisted of 37 patients with diabetic peripheral polyneuropathy. The control group consisted of 29 children, representative of age and gender, without carbohydrate metabolism disorders. Serum levels of fetuin A, gamma-aminobutyric acid (GABA), S100 protein, and copeptin were determined using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with commercial kits. Multiple regression analysis was used to construct a mathematical model for predicting the severity of neurological deficit in children with type 1 diabetes mellitus.

**Results and discussion.** It was found that in children with type 1 diabetes mellitus, with the

©2025 Автори. Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 • Authors. Published under the CC BY-ND 4.0 license

**Контактна інформація** • Corresponding authorЛеженко Геннадій Олександрович, д. мед. н., проф., зав. кафедри госпітальної педіатрії  
<https://orcid.org/0000-0003-0851-4586>. E-mail: [genalezh@gmail.com](mailto:genalezh@gmail.com)Стаття надійшла до редакції • Received 07.08.2025.  
Рекомендована до опублікування • Accepted 15.09.2025.  
Стаття опублікована • Published 20.10.2025.

**Результати та обговорення.** Установлено, що у дітей, хворих на ЦД1, за умов розвитку ДПП, рівні фетуїну, GABA, білка S100 та копептину в сироватці крові статистично значущо відрізнялися від аналогічних показників як контрольної групи, так і дітей без ДПП та залежали від ступеня виразності неврологічного дефіциту ( $p < 0,05$ ). Із біомаркерів нервового пошкодження для прогнозування ступеня виразності неврологічного дефіциту найбільшу значущість мали білок S100 та GABA. Перевірка якості отриманого рівняння множинної регресії підтвердила високу значущість моделі та можливість її застосування для прогнозування ступеня виразності ДПП.

**Висновки.** Запропонована математична модель дає змогу прогнозувати ступінь виразності ДПП у дітей, хворих на ЦД1, за рахунок застосування таких предикторів, як сироватковий рівень білка S100 і GABA, які є високоефективними біомаркерами для діагностики ДПП та оцінки ступеня виразності неврологічного дефіциту.

**Ключові слова:** цукровий діабет, неврологічні ускладнення, діабетична нейропатія, прогноз, рівняння множинної регресії, діти.

Цукровий діабет є найпоширенішою причиною нейропатії (за різними даними, від 3 до 62%), зокрема в дітей, поряд із ретинопатією, нефропатією, ангіопатією [5]. Найпоширенішою та типовою формою діабетичної нейропатії є дистальна симетрична сенсомоторна й вегетативна нейропатія, на яку страждають близько 90% пацієнтів [6]. На ранніх стадіях у близько 50% випадків діабетична периферична нейропатія (ДПН) може мати безсимптомний перебіг [15], але її розвиток може призводити до тяжких порушень і низької якості життя пацієнтів, особливо в молодих осіб [4, 7]. Тому рання діагностика ДПН, упровадження заходів для запобігання її прогресуванню та вибір відповідної терапевтичної тактики значно поліпшать результати лікування. Золотим стандартом для діагностики ДПН вважають дослідження нервової провідності шляхом вимірювання здатності периферичного нерва людини посилати електричні сигнали, але цей тест є дорогим, трудомістким і потребує професійної експертизи [19]. Запропоновано багато клінічних прогностичних шкал розвитку ДПН. Триває обговорення ефективності цих скринінгів, тому що порушення рухових, сенсорних і вегетативних функцій, пов'язаних із ДПН, не можуть бути вірогідно оцінені за допомогою лише клінічних методик [7, 13].

Таким чином, триває пошук нових чутливих біомаркерів для ранньої діагностики ДПН, які в поєднанні з клінічними симптомами та результатами неврологічних обстежень дадуть змогу визначити тяжкість або стадію захворювання.

**Мета роботи** — розробити математичну модель прогнозування ступеня виразності неврологічного дефіциту в дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу,

development of DPN, the levels of fetuin, GABA, S100 protein, and copeptin in the blood serum were statistically different from similar indicators in both the control group and the group of children without DPN and depended on the severity of neurological deficit ( $p < 0.05$ ). It was found that among the studied biomarkers of nerve damage, the S100 and GABA indicators, included in the developed mathematical model, had the greatest significance for predicting the severity of neurological deficit. Quality testing of the resulting multiple regression equation confirmed the high significance of the model and the possibility of its application for predicting the severity of DPN.

**Conclusions.** The proposed mathematical model makes it possible to predict the severity of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes mellitus by using predictors such as serum levels of S100 protein and GABA, which are highly effective biomarkers for the diagnosis of diabetic peripheral deficiency.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic neuropathies, neurological complications, prognosis, multiple regression equation, children.

Diabetes mellitus is the most common cause of neuropathy, including in children, with prevalence according to different authors from 3 to 62%, along with retinopathy, nephropathy and angiopathy in various clinical studies [5]. The most common and typical form of diabetic neuropathy is distal symmetric sensorimotor and autonomic neuropathy, which affects approximately 90% of patients [6]. In the early stages, about 50% of all diabetic peripheral neuropathies (DPN) may be asymptomatic [15]. However, its development can lead to severe disorders and low quality of life for patients, especially in young people [4, 7]. Therefore, early diagnosis of DPN, the implementation of measures to prevent its progression, and the selection of appropriate therapeutic strategies will significantly improve treatment outcomes. The gold standard for diagnosing DPN is nerve conduction testing, which measures the ability of a person's peripheral nerve to send electrical signals. However, this test is expensive, labor-intensive, and requires professional expertise [19]. In this regard, many clinical prognostic scales for the development of DPN have been proposed. Nevertheless, there is controversy regarding the effectiveness of these screenings, as the motor, sensory, and autonomic dysfunctions associated with DPN cannot be reliably assessed using clinical methods alone [7, 13].

Thus, new sensitive and relevant biomarkers are needed for the early diagnosis of diabetic peripheral neuropathy, which, in combination with clinical symptoms and neurological examinations, will determine the severity or stage of the disease.

**Objective** — to develop a mathematical model for predicting the severity of neurological deficit in children with type 1 diabetes mellitus, taking into account

з урахуванням вмісту в сироватці крові біохімічних маркерів нервового пошкодження.

## Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 63 дитини, хворі на ЦД 1 типу (ЦД1), віком від 10 до 17 років (середній вік —  $(13,52 \pm 0,26)$  року. Пацієнтів розподілили на дві групи: 1-ша (26 хворих, середній вік —  $(13,24 \pm 0,37)$  року) — без ознак нейропатії, 2-га (37 хворих, середній вік —  $(14,19 \pm 0,35)$  року) — із ДПН. Контрольна група — 29 дітей без порушень вуглеводного обміну, репрезентативних за віком та статтю.

Критерії залучення пацієнтів у дослідження:

- згода пацієнта та його батьків на участь у дослідженні;
- відсутність кетоацидозу або ознак гіпоглікемії (максимальний рівень глікемії натще в день дослідження не перевищував  $10,5$  ммоль/л, а мінімальний рівень —  $5,7$  ммоль/л).

Критерії вилучення:

- відсутність згоди на участь у дослідженні;
- наявність гострих запальних процесів або вроджених вад розвитку в стадії декомпенсації.

Діагностику та верифікацію клінічного діагнозу ЦД1 проводили відповідно до Стандартів медичної допомоги «Цукровий діабет у дітей» (наказ МОЗ України № 413 від 28.02.2023 р.) [2]. Для виявлення сенсорних, моторних та вегетативних розладів усіх дітей тестували за допомогою Модифікованої педіатричної загальної шкали нейропатії (МПЗШН) [9]. Діабетичну периферичну полінейропатію діагностували, якщо сума балів за шкалою становила  $\geq 3$  [11]. Ступінь виразності неврологічного дефіциту (1–3) установлювали залежно від виявлених типів неврологічних розладів (один, комбінація двох або трьох типів розладів). Усі дослідження проводили в тихому приміщенні зі стабільною температурою повітря ( $20$ – $22$  °C).

Оцінку вмісту в сироватці крові  $\gamma$ -аміноасляної кислоти (ГАМК, GABA) проводили з використанням комерційного набору для імуноферментного аналізу *in vitro* (GABA ELIZA виробництва Immundiagnostik AG, Німеччина). Вміст фетуїну А вивчали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційного набору (Elabscience@HumanFETUA (FetuinA) ELISA Kit (Elabscience, США). Визначення в сироватці крові рівнів коцептину та білка S-100 також проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням відповідних наборів: Copeptin (Human) EIA Kit (Phoenix Pharmaceuticals, Inc, США) та CanAg S100EIA (Fujirebio Diagnostic, Inc, Sweden) відповідно. Дослідження проводили на базі навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (керівник Центру — д. мед. н., проф. Р.О. Щербина).

the content of biochemical markers of nerve damage in the blood serum.

## Materials and methods

The study included 63 children with type 1 diabetes mellitus (T1DM) aged 10 years to 17 years, with an average age of  $(13.52 \pm 0.26)$  years, who were divided into 2 groups: Group 1 (26 patients, mean age  $(13.24 \pm 0.37)$  years) — children without signs of neuropathy, Group 2 (37 patients, mean age  $(14.19 \pm 0.35)$  years) — children with DPN. The control group consisted of 29 children, representative in terms of age and gender without carbohydrate metabolism disorders.

Criteria for involving patients in the study:

- consent of the patient and his parents to participate in the study;
- the absence of ketoacidosis or signs of hypoglycemia (the maximum fasting blood glucose level on the day of the study did not exceed  $10.5$  mmol/l, and the minimum blood glucose level was  $5.7$  mmol/l).

Exclusion criteria:

- lack of consent to participate in the study;
- the presence of acute inflammatory processes or congenital malformations in the stage of decompensation.

Diagnostics and verification of the clinical diagnosis of T1DM was carried out in accordance with the Standards of Medical Care «Diabetes Mellitus in Children» (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 413 dated 02/28/2023) [2]. To identify sensory, motor, and autonomic disorders, all children were tested using the Modified Pediatric General Neuropathy Scale (MPGNS) [9]. DPN was diagnosed if the total score on this scale was 3 or more [11]. The severity of neurological deficit (1–3) was determined based on the identified types of neurological disorders (one, two, or three types of disorders combined). All studies were conducted in a quiet room with a stable temperature. ( $20$ – $22$  °C).

Serum  $\gamma$ -aminobutyric acid levels were assessed using a commercial *in vitro* enzyme-linked immunosorbent assay kit (GABA ELIZA, manufactured by Immundiagnostik AG, Germany). Fetuin A levels were studied using a solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the following commercial kit — (Elabscience@HumanFETUA (FetuinA) ELISA Kit, manufactured by Elabscience, USA). Determination of the levels of Copeptin and S-100 protein in blood serum was also carried out by the method of solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay using the following kits: Copeptin (Human) EIA Kit manufactured by Phoenix Pharmaceuticals, Inc, USA and CanAg S100EIA, виробництва FUJIREBIO Diagnostic, Inc Sweden. All of the above-mentioned enzyme-linked immunosorbent assay methods were carried out at the educational medical laboratory center of the Zaporizhzhia State Medical and Pharma-

Забір зразків крові (сироватки) для дослідження проводили з 08:00 до 10:00 із периферійної вени натще. Виділену аліквоту сироватки поміщали в мікропробірки типу Eppendorf і зберігали в холодильній камері за температури  $-60^{\circ}\text{C}$ .

Математичний аналіз і статистичну обробку даних проводили з використанням ліцензійного пакета програм Statistica for Windows 13.0 (серійний номер JPZ8041382130ARCN10-J) із перевіркою відповідності виду розподілу ознак закону нормального розподілу за тестом асиметрії Шапіро—Вілка. У разі нормального розподілу ознак розраховували середнє арифметичне значення ( $M$ ), середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ), стандартну похибку середнього арифметичного значення ( $m$ ) і нормоване відхилення. Зв'язок між показниками оцінювали за допомогою методів обчислення коефіцієнта кореляції Пірсона. Статистичну значущість відмінностей отриманих результатів для різних груп визначали за критерієм Стюдента.

Для визначення лінійного зв'язку між досліджуваними біомаркерами та ступенем виразності неврологічного дефіциту використовували рівняння лінійної регресії, статистичну значущість яких оцінювали за допомогою критерію Фішера. Побудову математичної моделі прогнозування ступеня виразності неврологічного дефіциту в дітей, хворих на ЦД1, проводили за допомогою множинного регресійного аналізу. Оцінка якості регресійної моделі ґрунтувалася на аналізі коефіцієнта детермінації ( $R^2$ ) і залишків, які перевіряли на нормальність розподілу та дисперсію в усьому діапазоні значень змінних. Для визначення, наскільки точно обрані нами чинники дають змогу прогнозувати варіант перебігу ДПН у дітей, хворих на ЦД1, використовували множинний дискримінантний аналіз Фішера. Для відбору найінформативніших ознак використана процедура покрокового включення змінних. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$  [1].

При плануванні дослідження отримано дозвіл комісії з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Усі процедури, проведені за участю дітей, відповідали етичним стандартам інституційного та національного комітету з досліджень, Гельсінській декларації 1964 р. та поправкам до неї або іншим етичним стандартам. Інформовану згоду отримано від усіх учасників дослідження та їхніх офіційних опікунів.

## Результати та обговорення

Дослідження вмісту фетуїну, GABA, білка S100 та копептину показало, що за умов розвитку ДПН показники усіх біомаркерів статистично значущо відрізнялися від аналогічних показників як контрольної групи, так і дітей без ДПН ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

ceutical University (head of the Center, Doctor of Medical Sciences, Professor R.O. Shcherbyna).

Blood (serum) samples for the study were collected from a peripheral vein between 8:00 and 10:00 AM on an empty stomach. The isolated serum aliquot was placed in Eppendorf microtubes and stored in a refrigerator  $-60^{\circ}\text{C}$ .

The results of the study were processed using the statistical licensed software package Statistica for Windows 13.0, serial number JPZ8041382130ARCN10-J, and SPSS 23.0 for Windows with verification of the conformity of the type of distribution of features to the law of normal distribution using the Shapiro-Wilk asymmetry test. With a normal distribution of features, the arithmetic mean ( $M$ ), standard deviation ( $\sigma$ ), average errors ( $m$ ) and standardized deviation were determined. The relationship between the indicators was estimated using the methods for calculating the Pearson correlation coefficient. The statistical significance of the differences in the results obtained for different groups was determined by the Student's  $t$ -test.

To determine the linear relationship between the biomarkers studied and the severity of neurological deficit, linear regression equations were used, the statistical significance of which was assessed using Fisher's exact test. A mathematical model for predicting the severity of neurological deficits in children with type 1 diabetes was developed using multiple regression analysis. The quality of the regression model was assessed by analyzing of the coefficient of determination ( $R^2$ ) and the residuals, testing their normal distribution and variance across the entire range of variable values. To determine how accurately the selected factors predict the development of DPN in children with type 1 diabetes, we used Fisher's multiple discriminant analysis, which involved a stepwise inclusion of variables to select the most informative features. For all analyses, differences with  $p < 0.05$  were considered statistically significant [1].

When planning the research, permission was obtained from the regional commission on bioethics of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. All procedures conducted with children were in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee, the 1964 Declaration of Helsinki and its amendments, or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from all study participants and their legal guardians.

## Results and discussion

The conducted study of fetuin, GABA, S100 protein and copeptin showed that in the conditions of development of DPN, all studied biomarkers had statistical differences from similar indicators of both the control group and the group of children without DPN ( $p < 0.05$ ) (Table 1).

Таблиця 1  
Вміст біохімічних маркерів у сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, залежно від наявності діабетичної периферичної полінейропатії (M ± m)

Показник	ЦД без нейропатії (n = 26)	ЦД із нейропатією (n = 37)	Контрольна група (n = 29)
S100, нг/л	41,31 ± 5,38	57,69 ± 2,21 <sup>#*</sup>	42,20 ± 4,70
Копептин, нг/мл	0,12 ± 0,01	0,23 ± 0,02 <sup>#*</sup>	0,14 ± 0,01
Фетуїн А, нг/мл	201,38 ± 16,182	143,68 ± 2,96 <sup>#*</sup>	128,13 ± 2,31
GABA, μmol/L	1,00 ± 0,082	0,60 ± 0,03 <sup>#*</sup>	0,42 ± 0,03

Примітка. Різниця статистично значуща (p < 0,05): <sup>#</sup> порівняно з дітьми, хворими на ЦД без нейропатії; \* порівняно з контрольною групою.

Table 1  
The content of biochemical markers in the blood serum of children with type I diabetes mellitus, depending on the presence of diabetic peripheral polyneuropathy (M ± m)

Indicator	DM without neuropathy (n = 26)	DM with neuropathy (n = 37)	Control group (n = 29)
S100, ng/L	41.31 ± 5.38	57.69 ± 2.21 <sup>1, 2</sup>	42.20 ± 4.70
Copeptin, ng/ml	0.12 ± 0.01	0.23 ± 0.02 <sup>1, 2</sup>	0.14 ± 0.01
Fetuin A, ng/ml	201.38 ± 16.182	143.68 ± 2.96 <sup>1, 2</sup>	128.13 ± 2.31
GABA, μmol/L	1.00 ± 0.082	0.60 ± 0.03 <sup>1, 2</sup>	0.42 ± 0.03

Note. <sup>1</sup>p < 0,05 compared to children with DM without neuropathy; <sup>2</sup>p < 0,05 compared to children in the control group.

Кореляційний аналіз виявив наявність статистично значущих зв'язків (p < 0,01) між досліджуваними біомаркерами та сумою балів за МПЗШН (рис. 1).

Отримані дані підтверджують роль досліджуваних біомаркерів у розвитку діабетичної нейропатії в дітей.

Рівняння лінійної регресії підтвердили наявність статистично значущого лінійного зв'язку між біомаркерами та ступенем виразності неврологічного дефіциту (табл. 2).

The conducted correlation analysis established the presence of statistically significant relationships (p < 0.01) between the studied biomarkers and the total score on the MPGNS (Fig. 1).

The obtained data confirm the role of biomarkers in the development of diabetic neuropathy in children.

At the next stage, a linear regression equation was constructed, which confirmed the presence of a statistically significant linear relationship between the indicated biomarkers and the severity of neurological deficit (Table 2).

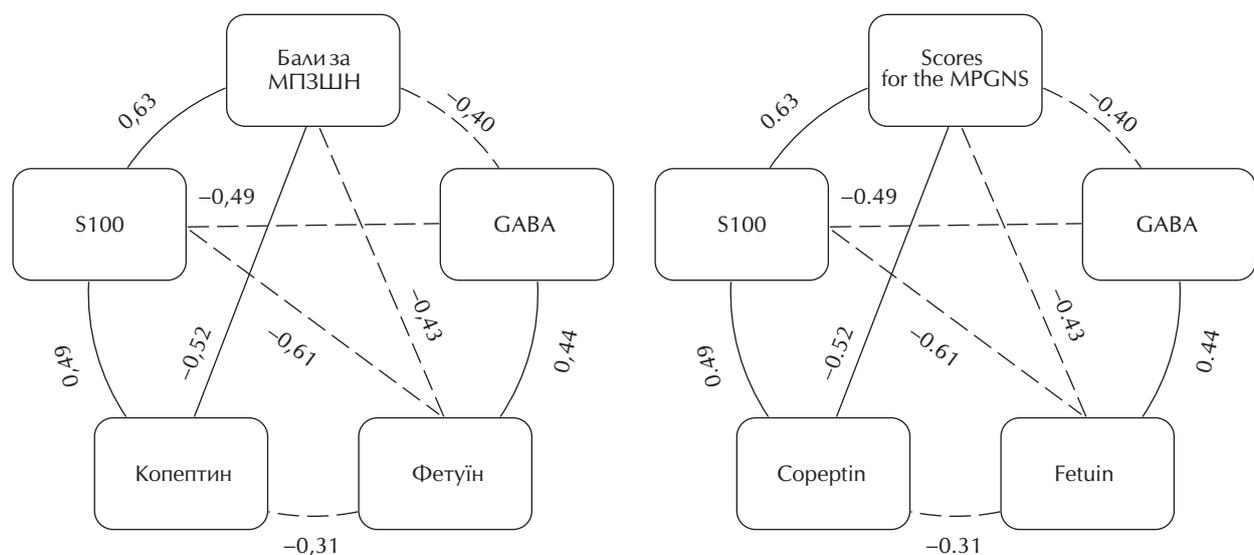


Рис. 1. Кореляційні зв'язки між сумою балів за Модифікованою педіатричною загальною шкалою нейропатії та рівнем біомаркерів у сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу

Fig. 1. Correlations between the Modified Pediatric General Neuropathy Scale score and serum biochemical markers in children with type 1 diabetes mellitus

Таблиця 2

**Рівняння лінійної регресії взаємозв'язку між досліджуваними показниками та ступенем виразності діабетичної периферичної полінейропатії**

Показник	Критерій Фішера	Рівняння лінійної регресії	p
S100, нг/л (x1)	86,07	$y = -0,735 + 0,046 \cdot x_1$	0,0001
Копептин, нг/мл (x2)	12,08	$y = 0,245 + 6,47 \cdot x_2$	0,001
Фетуїн, нг/мл (x3)	22,49	$y = 2,846 - 0,008 \cdot x_3$	0,0001
GABA, мкмоль/л (x4)	25,99	$y = 2,811 - 1,915 \cdot x_4$	0,0001

Table 2

**Linear regression equation for the relationship between the studied indicators and the severity of diabetic peripheral polyneuropathy**

Indicator	Fisher's F test	Linear regression equation	p
S100, ng/l (x1)	86.07	$y = -0.735 + 0.046 \cdot x_1$	0.0001
Copeptin, ng/ml (x2)	12.08	$y = 0.245 + 6.47 \cdot x_2$	0.001
Fetuin A, ng/ml (x3)	22.49	$y = 2.846 - 0.008 \cdot x_3$	0.0001
GABA, μmol/L (x4)	25.99	$y = 2.811 - 1.915 \cdot x_4$	0.0001

Методом множинного регресійного аналізу побудовано модель визначення ступеня виразності ДПН (табл. 3).

Застосування методу множинної регресії дало змогу отримати формулу прогнозування ступеня виразності ДПН:

$$x = 0,4 + 0,033 \cdot S100 + 1,725 \cdot \text{копептин} - 0,001 \cdot \text{фетуїн} - 0,876 \cdot \text{GABA} \quad (1).$$

Коефіцієнт кореляції показників із математичною моделлю (R) – +0,84, критерій Фішера – 22,85 (p < 0,0001), що свідчить про високу значущість моделі. Коефіцієнт детермінації моделі (R<sup>2</sup>) – 0,731, що дає змогу з точністю 73,1 % визначити ступінь виразності ДПН у дітей, хворих на ЦД1.

Using the method of multiple regression analysis, a model for determining the severity of DPN was constructed (Table 3).

As a result of applying the multiple regression method, a formula for predicting the severity of DPN was obtained:

$$x = 0.4 + 0.033 \cdot S100 + 1.725 \cdot \text{copeptin} - 0.001 \cdot \text{fetuin} - 0.876 \cdot \text{GABA} \quad (1).$$

Correlation coefficient of indicators for this mathematical model (R) – +0.84; Fisher's F test – 22.85 (p < 0.0001), which indicates the high significance of the model. The coefficient of determination of the model (R<sup>2</sup>) – 0.731, which allows to determine with 73.1 % accuracy the degree of severity of DPN in children with T1DM.

Таблиця 3

**Результати розрахунку рівняння множинної регресії для залежної змінної «ступінь виразності ДПН» (модель 1)**

Модель	Коефіцієнт (B)	Значущість	95 % довірчий інтервал для B		R <sup>2</sup>	p
			Нижня межа	Верхня межа		
Константа	0,527	0,328	-0,548	1,602	0,731	0,0001
S100	0,032	0,0001	0,019	0,045		
Копептин	1,627	0,203	-0,914	4,168		
Фетуїн	-0,001	0,404	-0,004	0,002		
GABA	-0,879	0,004	-1,489	-0,291		

Table 3

**Results of calculating the multiple regression equation for the dependent variable «severity of DPN» (model 1)**

Model	Coefficients (B)	Significance	95.0 % confidence interval for B		R <sup>2</sup>	p
			Lower limit	Upper limit		
Constant	0.527	0.328	-0.548	1.602	0.731	0.0001
S100	0.032	0.0001	0.019	0.045		
Copeptin	1.627	0.203	-0.914	4.168		
Fetuin	-0.001	0.404	-0.004	0.002		
GABA	-0.879	0.004	-1.489	-0.291		

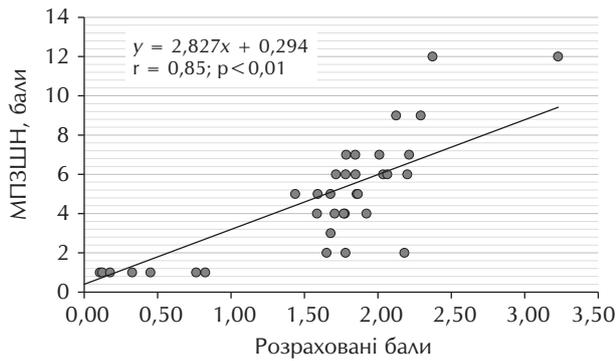


Рис. 2. Кореляція між розрахованими балами згідно з математичною моделлю 1 та балами за Модифікованою педіатричною загальною шкалою нейропатії

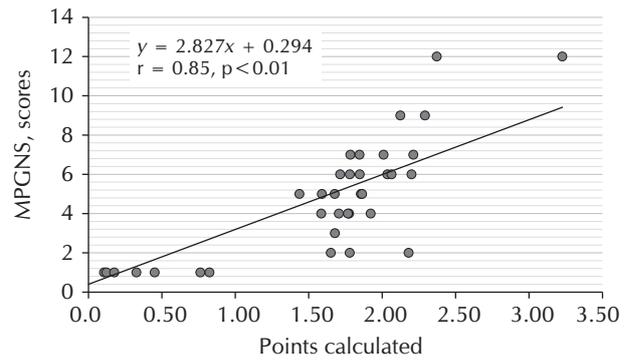


Рис. 2. Correlation between the calculated scores according to mathematical model 1 and the scores on the Modified Pediatric General Neuropathy Scale

На рис. 2 представлено кореляційну залежність ( $r = +0,85$ ;  $p < 0,01$ ) між розрахованими балами (згідно з математичною моделлю 1) та балами за МПЗШН.

Оскільки серед предикторів, залучених у запропоновану модель, найбільшу значущість мали показники S100 та GABA, для зменшення кількості предикторів при прогнозуванні ступеня виразності ДПН було проведено покрокове виключення малоінформативних змінних, а саме – копептину та фетуїну (табл. 4).

На підставі даних методу множинної регресії отримали формулу прогнозування ступеня виразності ДПН:

$$x = 0,394 + 0,036 \cdot S100 - 0,972 \cdot GABA \quad (2).$$

Частотна гістограма залишкових відхилень наближається до кривої нормального розподілу залишків, має дзвоноподібну форму з центром поблизу нуля, тому гіпотеза про розподіл залишків, які відповідають нормальному закону розподілу, не відхиляється і вказує на те, що отримана математична модель добре працює, а похибки мають випадковий характер (рис. 3).

Figure 2 shows the correlation ( $r = +0.85$ ,  $p < 0.01$ ) between the calculated scores (according to the mathematical model 1) and the scores on the MPGNS.

Considering that among the predictors included in the proposed model, the S100 and GABA indicators had the greatest significance, in order to reduce the number of predictors when predicting the severity of DPN, a step-by-step exclusion of uninformative variables was carried out, namely, copeptin and fetuin (Table 4).

Based on the data from the multiple regression method, the following formula (formula 2) was obtained for predicting the severity of DPN:

$$x = 0.394 + 0.036 \cdot S100 - 0.972 \cdot GABA \quad (2).$$

The constructed frequency histogram of residual deviations approaches the curve of normal distribution of residuals, has a bell-shaped form with the center near zero, therefore the hypothesis about the distribution of residuals corresponding to the normal distribution law is not rejected and indicates that the obtained mathematical model works well, and the errors are random in nature (Fig. 3).

Таблиця 4

Результати розрахунку рівняння множинної регресії для залежної змінної «ступінь виразності ДПН» (модель 2)

Модель	Коефіцієнт (B)	Значущість	95 % довірчий інтервал для B		R <sup>2</sup>	p
			Нижня межа	Верхня межа		
Константа	0,394	0,250	-0,288	1,086		
S100	0,036	0,0001	0,028	0,045	0,817	0,0001
GABA	-0,972	0,0001	-1,457	-0,488		

Table 4

Results of calculating the multiple regression equation for the dependent variable «severity of DPN» (model 2)

Model	Coefficients (B)	Significance	95.0 % confidence interval for B		R <sup>2</sup>	p
			Lower limit	Upper limit		
Constant	0.394	0.250	-0.288	1.086		
S100	0.036	0.0001	0.028	0.045	0.817	0.0001
GABA	-0.972	0.0001	-1.457	-0.488		

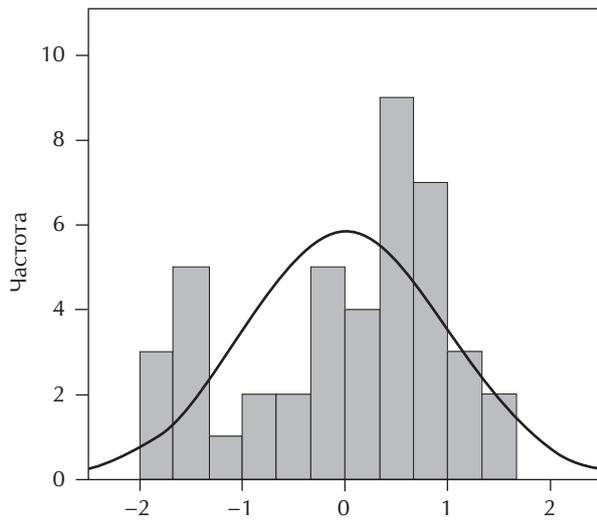


Рис. 3. Частотна гістограма залишкових відхилень отриманого рівняння множинної регресії

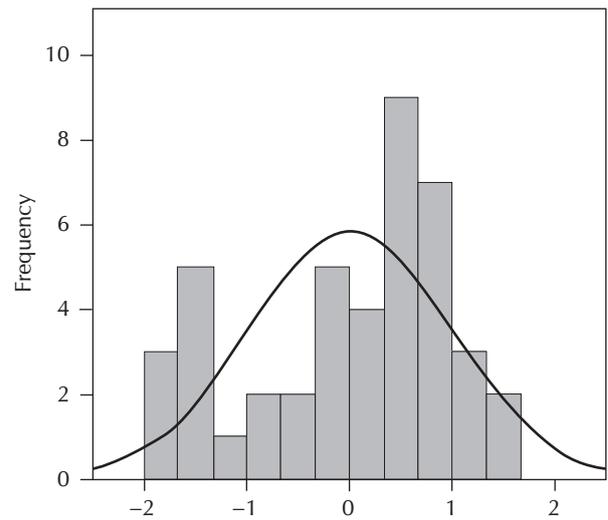


Fig. 3. Frequency histogram of residual deviations of the obtained multiple regression equation

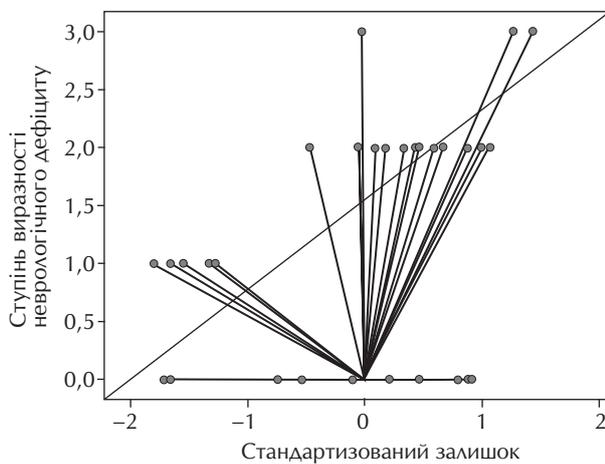


Рис. 4. Діаграма розсіювання стандартизованих залишків отриманого рівняння множинної регресії

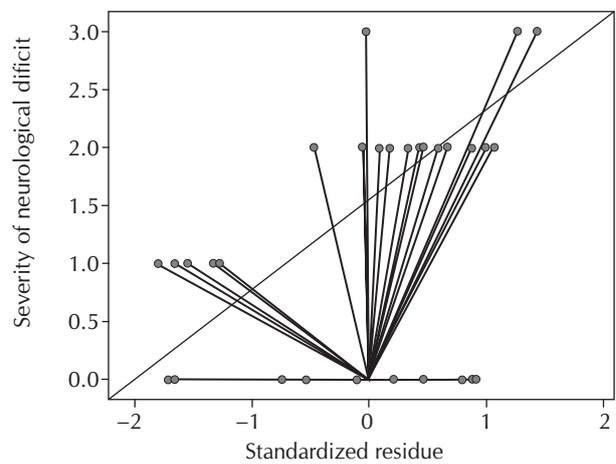


Fig. 4. Scatter plot of standardized residuals of the obtained multiple regression equation

Для перевірки наявності або відсутності залежності залишків від прогнозованих значень побудовано діаграму розсіювання (рис. 4).

Залишки відносно прогнозованих значень розсіяні хаотично та не мають визначеної системи точності положень точок у всьому діапазоні значень змінних. Аналіз отриманої регресійної моделі вказує на відсутність залежності залишків від прогнозованих значень.

Коефіцієнт кореляції між спрогнозованим та істинним ступенем неврологічного дефіциту становив  $r = +0,905$  ( $p < 0,001$ ). Коефіцієнт колінеарності Дарбіна–Уотсона –  $0,851$  ( $dL = 1,22$ ;  $dU = 1,44$ ;  $p < 0,05$ ), що вказує на наявність позитивної автокореляції між даними показниками. Отже, запропонована модель є доброю та адекватною для прогнозування ступеня виразності неврологічного дефіциту в дітей, хворих на ЦД1.

Для оцінки якості математичної моделі розрахували коефіцієнт детермінації моделі ( $R^2$ ). Він становив  $0,817$ . Отже,  $81,7\%$  факторів ураховано в

To test the presence or absence of a dependence of the residuals on the predicted values, a scatterplot was constructed (Fig. 4).

The residuals are scattered randomly relative to the predicted values and do not have a defined pattern of point positions across the entire range of variable values. Analysis of the resulting regression model indicates a lack of dependence of the residuals on the predicted values.

The correlation coefficient between the predicted and true degree of neurological deficit was  $r = +0.905$  ( $p < 0.001$ ). The Durbin–Watson collinearity coefficient was  $0.851$  ( $dL = 1.22$ ,  $dU = 1.44$ ,  $p < 0.05$ ), suggesting to a positive autocorrelation between these indicators. Therefore, the proposed model is valid and demonstrates its adequacy for predicting the severity of neurological deficits in children with T1DM.

To assess the quality of the mathematical model, the coefficient of determination of the model was calculated ( $R^2$ ) –  $0.817$ . Consequently,  $81.7\%$  of the factors were considered in the model for assessing the severity

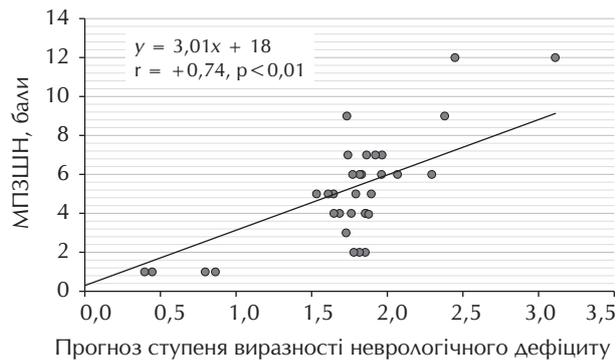


Рис. 5. Кореляція між прогнозом ступеня виразності неврологічного дефіциту у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, згідно з математичною моделлю 2, та балами за Модифікованою педіатричною загальною шкалою нейропатії

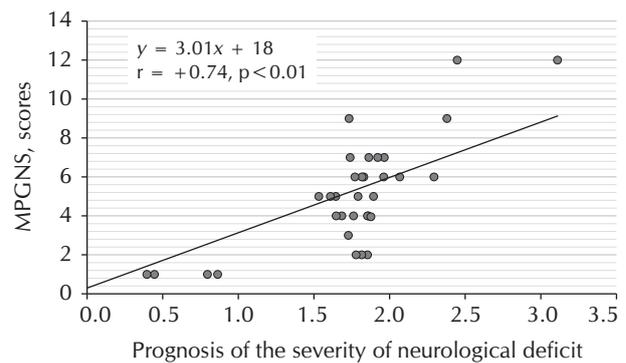


Fig. 5. Correlation between the prognosis of the severity of neurological deficit in children with type 1 diabetes mellitus, according to mathematical model 2, and scores on the Modified Pediatric General Neuropathy Scale

моделі оцінки ступеня виразності неврологічного дефіциту в дітей. Коефіцієнт кореляції показників з моделлю 2 становив  $+0,852$ , що свідчить про те, що модель є вірогідною та якісно описує зв'язок між обраними змінними. Високе значення критерію Фішера ( $89,51$ ), що в  $3,9$  рази перевищувало критерій Фішера моделі 1, та значущість моделі 2 ( $p < 0,0001$ ) свідчать про велику значущість моделі та можливість її застосування для прогнозування ступеня виразності ДПН.

Кореляційну залежність ( $r = +0,74$ ) між розрахованими балами (згідно з математичною моделлю 2 та балами за МПЗШН представлено на рис. 5.

Таким чином, розроблена математична модель дає змогу з достатньою точністю спрогнозувати ступінь виразності ДПН у дітей, хворих на ЦД1, використовуючи два предиктори (вміст білка S100 та GABA в сироватці крові), відібрані методом покрокового виключення при розрахунку рівняння множинної регресії.

Аналіз отриманих даних дав змогу встановити, що всі досліджувані біомаркери є корисними для діагностики ДПН і спостереження за її перебігом, але їхня прогностична значущість була неоднаковою. За допомогою побудови рівняння множинної регресії встановлено, що визначення рівня білка S100 та GABA є кращим варіантом для оцінки ступеня виразності неврологічного дефіциту в дітей, хворих на ЦД1, порівняно з копептином та фетуїном.

Білок S100, який належить до сімейства  $Ca^{2+}$ -зв'язувальних білків, відіграє важливу роль у таких клітинних процесах, як проліферація, диференціація, апоптоз [8]. Вони експресуються в різних компонентах нервової системи, зокрема в центральних і периферичних нейронах, а також у гліальних клітинах [3]. Ефекти білка S100 залежать від його рівня. У фізіологічних концентраціях він може поліпшити виживання нейронів і стимулювати ріст нейритів у нейронах кори головного мозку. Якщо концентрація білка S100 перевищує фізіологічні значення, то виникають нейротоксичні ефекти, які опосередко-

of neurological deficit in children.. The correlation coefficient of the indicators with Model 2 ( $R$ ) –  $0.852$ , indicating that the model is reliable and adequately describes the relationship between the selected variables. The high value of the Fisher's F criterion ( $89.51$ ), which was 3.9 times higher than the Fisher's F criterion for Model 1, and the significance of Model 2 ( $p < 0.0001$ ) indicate the high significance of the model and its applicability for predicting the severity of neurological deficit.

The correlation dependence ( $r = +0.74$ ) between the calculated scores (according to mathematical model 2) and the score on the MPGNS is presented in Fig. 5.

Thus, the developed mathematical model allows us to predict with sufficient accuracy the severity of DPN in children with type 1 diabetes mellitus, using two predictors (the content of S100 and GABA in the blood serum), selected by the stepwise elimination method when calculating the multiple regression equation.

Analysis of the obtained data revealed that all four biomarkers investigated in the study are useful for diagnosing DPN and subsequently monitoring its progression. However, the prognostic ability of each varied. Using a multiple regression equation, it was found that measuring S100 and GABA protein levels was superior to copeptin and fetuin for assessing the severity of neurological deficits in children with T1DM.

S100 proteins, a family of  $Ca^{2+}$ -binding proteins, play numerous roles in cellular processes, including proliferation, differentiation, and apoptosis [8]. They are expressed in various components of the nervous system, including central and peripheral neurons, as well as glial cells [3]. The effects of S100 are closely dependent on its levels. At physiological concentrations, it can improve neuronal survival and stimulate neurite outgrowth in neurons of the cerebral cortex. However, when S100 concentrations exceed physiological values, neurotoxic effects occur, mediated by

вуються індукцією апоптозу в нейронах і стимуляцією експресії прозапальних цитокінів [16].

У попередніх дослідженнях встановлено, що підвищення вмісту білка S100 тісно пов'язане з нейрозапаленням при таких нейродегенеративних захворюваннях, як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, аміотрофічний бічний склероз, а також при різних типах раку та інших захворюваннях мозку, що дає змогу використовувати його як ранній біомаркер цих патологічних станів [10]. Відомо, що секреція білка S100 перебуває під контролем ГАМК-ергічної системи. За даними А.Ф.К. Vizuetе та співавт., ГАВА може підвищувати внутрішньоклітинний рівень  $\text{Na}^+$ , що сприяє зростанню концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  і зниженню секреції білка S100 [18]. Доведено, що білки S100 можуть безпосередньо впливати на ефективність інгібувальної ГАМК-ергічної нейротрансмісії [14]. У нашому дослідженні встановлено зворотний кореляційний зв'язок між вмістом у сироватці крові білка S100 та ГАВА ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ). Відомо, що ГАВА є основним гальмівним нейромедіатором у центральній нервовій системі [12]. За нашими даними, розвиток і прогресування діабетичної нейропатії в дітей супроводжувалися зниженням рівня ГАВА в сироватці крові. Отримані результати узгоджуються з іншими дослідженнями, які показали асоціацію низького рівня ГАВА зі зниженням нейрональної функції [17].

## Висновки

Запропонована математична модель дає змогу вірогідно прогнозувати ступінь виразності ДПН у дітей, хворих на ЦД1, завдяки застосуванню таких предикторів, як сироватковий рівень білка S100 та ГАВА.

Білок S100 та ГАВА є високоефективними біомаркерами для діагностики ДПН та оцінки ступеня виразності неврологічного дефіциту.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, критичний перегляд статті, остаточне затвердження статті — Г.О. Леженко; збір та компонування даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті — М.С. Спільник.*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). Київ: Вістка, 2018. 208 с.
2. Міністерство охорони здоров'я України. Стандарти медичної допомоги «Цукровий діабет у дітей». 2023; 188 с. [https://moz.gov.ua/uploads/8/44300-dn\\_413\\_28022023\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/8/44300-dn_413_28022023_dod.pdf).
3. Abdi W, Romasco A, Alkurdi D, et al. An overview of S100 proteins and their functions in skin homeostasis, interface dermatitis conditions and other skin pathologies. *Exp Dermatol*. 2024;33(8):e15158. doi: 10.1111/exd.15158.
4. Abo Hola AS, Abd El Naby SA, Allam ET, Gab Allah AA, Hammad DA. Promising predictors of diabetic peripheral neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Ital J Pediatr*. 2024 Oct 14;50(1):215. doi: 10.1186/s13052-024-01774-y.
5. Akinci G, Savelieff MG, Gallagher G, Callaghan BC, Feldman EL. Diabetic neuropathy in children and youth: New and emerging

the induction of apoptosis in neurons and the stimulation of the expression of proinflammatory cytokines [16].

Previous studies have found that elevated S100 protein levels are closely associated with neuroinflammation in several neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, as well as various types of cancer and other brain diseases, making it suitable for use as an early biomarker [10]. It is currently known that the secretion of S100 protein is under the control of the GABAergic system. According to data A.F.K. Vizuetе et al., GABA can increase intracellular  $\text{Na}^+$  levels, which in turn increases  $\text{Ca}^{2+}$  levels, which in turn leads to decreased S100 secretion [18]. At the same time, it has been proven that S100 proteins can have a direct impact on the efficiency of inhibitory GABAergic neurotransmission [14]. We found an inverse correlation between serum levels of S100 protein and GABA ( $r = -0.54$ ,  $p < 0.05$ ). It is known that GABA is the main inhibitory neurotransmitter in the central nervous system [12]. According to our data, the development and progression of diabetic neuropathy in children was accompanied by a decrease in serum GABA levels. These results are consistent with other studies showing an association between decreased GABA levels and decreased neuronal function [17].

## Conclusion

The proposed mathematical model makes it possible to predict the severity of DPN in children with T1DM by using such predictors as serum levels of S100 protein and GABA.

S100 protein and GABA are highly effective biomarkers for the diagnosis of peripheral diabetic polyneuropathy and assessment of the severity of neurological deficit.

*No conflicts of interest.*

*Authors' participation: research concept and design, critical revision of the article, final approval of the article — H.O. Lezhenko; collection and assembly of data, data analysis and interpretation, writing the article — M.S. Spilnik.*

## REFERENCES

1. Guryanov VG, Lyakh YuE, Pariy VD, et al. [Biostatistics Manual. Analysis of medical research results in the EZR (R-statistics) package. Kyiv: Vistka, 2018. 208 p. Ukrainian.
2. [Ministry of Health of Ukraine. Standards of medical care «Diabetes mellitus in children»]. 2023. 188 p. [https://moz.gov.ua/uploads/8/44300-dn\\_413\\_28022023\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/8/44300-dn_413_28022023_dod.pdf). Ukrainian.
3. Abdi W, Romasco A, Alkurdi D, et al. An overview of S100 proteins and their functions in skin homeostasis, interface dermatitis conditions and other skin pathologies. *Exp Dermatol*. 2024; 33(8):e15158. <https://doi.org/10.1111/exd.15158>.
4. Abo Hola AS, Abd El Naby SA, Allam ET, Gab Allah AA, Hammad DA. Promising predictors of diabetic peripheral neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Ital J Pediatr*. 2024 Oct 14;50(1):215. <http://doi.org/10.1186/s13052-024-01774-y>.
5. Akinci G, Savelieff MG, Gallagher G, Callaghan BC, Feldman EL. Diabetic neuropathy in children and youth: New and emerging

- risk factors. *Pediatr Diabetes*. 2021 Mar;22(2):132-147. doi: 10.1111/pedi.13153.
6. Baum P, Toyka KV, Blüher M, Kosacka J, Nowicki M. Inflammatory mechanisms in the pathophysiology of diabetic peripheral neuropathy (DN) – new aspects. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10835. doi: 10.3390/ijms221910835.
  7. Carmichael J, Fadavi H, Ishibashi F, Shore AC, Tavakoli M. Advances in screening, early diagnosis and Accurate Staging of Diabetic Neuropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:671257. doi: 10.3389/fendo.2021.671257.
  8. García-Domínguez M. Relationship of S100 proteins with neuroinflammation. *Biomolecules*. 2025 Aug 4;15(8):1125. doi: 10.3390/biom15081125.
  9. Gilchrist LS, Tanner L. The pediatric-modified total neuropathy score: a reliable and valid measure of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children with non-CNS cancers. *Support Care Cancer*. 2013 Mar;21(3):847-56. doi: 10.1007/s00520-012-1591-8.
  10. Goswami D, Anuradha U, Angati A, Kumari N, Singh RK. Pharmacological and pathological relevance of S100 proteins in neurological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2023;22(10):1403-16. doi: 10.2174/1871527322666221128160653.
  11. Lezhenko HO, Spilnik MS. Possibilities of non-invasive diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes. *Здоров'я дитини*. 2024;19(8):488-94. doi: 10.22141/2224-0551.19.8.2024.1773.
  12. Liang M, Zhang L, Geng Z. Advances in the development of biomarkers for poststroke epilepsy. *Biomed Res Int*. 2021 Apr 17; 2021:5567046. doi: 10.1155/2021/5567046.
  13. Majeed IF, Baban RS, Salman IN, AlRufai MM. Potential predictive biomarker for diabetic peripheral neuropathy: serum neuron-specific enolase. *Curr Issues Pharm Med Sci*. 2023 Dec. 19;36(4):227-31. doi: 10.2478/cipms-2023-0039.
  14. Perez M, Zavadenko NN, Skipetrova LA, Smirnov II, Nesterovskiy YE. Efficacy and safety of a daytime anxiolytic containing technologically processed antibodies to the S100 protein. Overview of clinical studies. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):104-13. [https://www.researchgate.net/publication/372144192\\_Efficacy\\_and\\_safety\\_of\\_a\\_daytime\\_anxiolytic\\_containing\\_technologically\\_processed\\_antibodies\\_to\\_the\\_S100\\_protein\\_Overview\\_of\\_clinical\\_studies](https://www.researchgate.net/publication/372144192_Efficacy_and_safety_of_a_daytime_anxiolytic_containing_technologically_processed_antibodies_to_the_S100_protein_Overview_of_clinical_studies).
  15. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:136-54. doi: 10.2337/dc16-2042.
  16. Rezaei O, Pakdaman H, Gharehgozli K, et al. S100 B: A new concept in neurocritical care. *Iran J Neurol*. 2017 Apr 4;16(2):83-9. PMID: 28761630; PMCID: PMC5526782.
  17. Shillo P, Sloan G, Selvarajah D, et al. Reduced thalamic  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) in painless but not painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*. 2024;73(8):1317-24. doi: 10.2337/db23-0921.
  18. Vizuete AFK, Hansen F, Da Ré C, et al. GABAA modulation of S100B secretion in acute hippocampal slices and astrocyte cultures. *Neurochem Res*. 2019;44(2):301-11. doi: 10.1007/s11064-018-2675-8.
  19. Yu Y. Gold Standard for diagnosis of DPN. *Front Endocrinol*. 2021;12:719356. doi: 10.3389/fendo.2021.719356.
  - risk factors. *Pediatr Diabetes*. 2021 Mar;22(2):132-147. <http://doi.org/10.1111/pedi.13153>.
  6. Baum P, Toyka KV, Blüher M, Kosacka J, Nowicki M. Inflammatory mechanisms in the pathophysiology of diabetic peripheral neuropathy (DN) – new aspects. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10835. <http://doi.org/10.3390/ijms221910835>.
  7. Carmichael J, Fadavi H, Ishibashi F, Shore AC, Tavakoli M. Advances in screening, early diagnosis and Accurate Staging of Diabetic Neuropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:671257. <http://doi.org/10.3389/fendo.2021.671257>.
  8. García-Domínguez M. Relationship of S100 proteins with neuroinflammation. *Biomolecules*. 2025 Aug 4;15(8):1125. <http://doi.org/10.3390/biom15081125>.
  9. Gilchrist LS, Tanner L. The pediatric-modified total neuropathy score: a reliable and valid measure of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children with non-CNS cancers. *Support Care Cancer*. 2013 Mar;21(3):847-56. <http://doi.org/10.1007/s00520-012-1591-8>.
  10. Goswami D, Anuradha U, Angati A, Kumari N, Singh RK. Pharmacological and pathological relevance of S100 proteins in neurological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2023;22(10):1403-16. <http://doi.org/10.2174/1871527322666221128160653>.
  11. Lezhenko HO, Spilnik MS. Possibilities of non-invasive diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes. *Child's Health*. 2024;19(8):488-94. <http://doi.org/10.22141/2224-0551.19.8.2024.1773>.
  12. Liang M, Zhang L, Geng Z. Advances in the development of biomarkers for poststroke epilepsy. *Biomed Res Int*. 2021 Apr 17; 2021:5567046. <http://doi.org/10.1155/2021/5567046>.
  13. Majeed IF, Baban RS, Salman IN, AlRufai MM. Potential predictive biomarker for diabetic peripheral neuropathy: serum neuron-specific enolase. *Curr Issues Pharm Med Sci*. 2023 Dec. 19;36(4):227-31. <http://doi.org/10.2478/cipms-2023-0039>.
  14. Perez M, Zavadenko NN, Skipetrova LA, Smirnov II, Nesterovskiy YE. Efficacy and safety of a daytime anxiolytic containing technologically processed antibodies to the S100 protein. Overview of clinical studies. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):104-13. [https://www.researchgate.net/publication/372144192\\_Efficacy\\_and\\_safety\\_of\\_a\\_daytime\\_anxiolytic\\_containing\\_technologically\\_processed\\_antibodies\\_to\\_the\\_S100\\_protein\\_Overview\\_of\\_clinical\\_studies](https://www.researchgate.net/publication/372144192_Efficacy_and_safety_of_a_daytime_anxiolytic_containing_technologically_processed_antibodies_to_the_S100_protein_Overview_of_clinical_studies).
  15. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:136-54. <http://doi.org/10.2337/dc16-2042>.
  16. Rezaei O, Pakdaman H, Gharehgozli K, et al. S100 B: A new concept in neurocritical care. *Iran J Neurol*. 2017 Apr 4;16(2):83-9. PMID: 28761630; PMCID: PMC5526782.
  17. Shillo P, Sloan G, Selvarajah D, et al. Reduced thalamic  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) in painless but not painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*. 2024;73(8):1317-24. <http://doi.org/10.2337/db23-0921>.
  18. Vizuete AFK, Hansen F, Da Ré C, et al. GABAA modulation of S100B secretion in acute hippocampal slices and astrocyte cultures. *Neurochem Res*. 2019;44(2):301-11. <http://doi.org/10.1007/s11064-018-2675-8>.
  19. Yu Y. Gold Standard for diagnosis of DPN. *Front Endocrinol*. 2021;12:719356. <http://doi.org/10.3389/fendo.2021.719356>.

#### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ • FOR CITATION

- Леженко ГО, Спілник МС. Прогнозування варіанта перебігу діабетичної периферичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2025;3:15-25. doi: 10.30978/UJPE2025-3-15.
- Lezhenko HO, Spilnik MS. Prediction of the variants of the course of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes. *Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology*. 2025;3:15-25. <http://doi.org/10.30978/UJPE2025-3-15>.