ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

Эргашева Зилолахон Назармат кизи – Ph.D., докторант
Нурузова Зухра Абдукадировна - д.м.н., профессор
Ташкентская медицинская академия (Ташкент, Узбекистан)
Залялиева Марьям Валиевна - д.б.н., профессор
Институт иммунологии и геномики человека Академии Наук Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В статье представлены данные современных исследований, посвящённых изменениям иммунологических показателей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Рассмотрены особенности патогенеза инсулинорезистентности, связанной с хроническим воспалением, а также роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, включая интерлейкины IL-6 и IL-10. Отдельное внимание уделено влиянию возраста, ожирения и дисфункции инкретинов на развитие метаболических нарушений. Подчёркивается значимость иммунологических маркеров в ранней диагностике осложнений и в разработке новых подходов к терапии.*

Ключевые слова: *сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, IL-6, IL-10, воспаление, иммунные механизмы, цитокины, ожирение, факторы риска.*

Эргашева Зилолахон Назармат кизи - PhD докторант marjon_86@mail.ru телефон номер 90-988-10-25

CHARACTERISTICS OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Ergasheva Zilolakhon Nazarmat kizi – Ph.D., doctoral student
Nuruzova Zukhra Abdukadirovna - D.M.Sc., professor
Tashkent Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)
Zalyalieva Maryam Valievna - DSc in biology, professor
Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract: *This article presents data from recent studies on changes in immunological parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. It examines the features of the pathogenesis of insulin resistance associated with chronic inflammation, as well as the role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, including interleukins IL-6 and IL-10. Special attention is given to the influence of age, obesity, and incretin dysfunction on the development of metabolic disorders. The importance of immunological markers in the early diagnosis of complications and in the development of new therapeutic approaches is emphasized.*

Key words: *type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, IL-6, IL-10, inflammation, immune mechanisms, cytokines, obesity, risk factors.*

II TURDA QANDLI DIABET BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA IMMUNOLOGIK KO‘RSATKICHLARNING XUSUSIYATLARI

Ergasheva Zilolaxon Nazarmat qizi – PhD doktoranti
Nuruzova Zuxra Abduqadirovna – tibbiyot fanlari doktori, professor
Toshkent tibbiyot akademiyasi (Toshkent, O‘zbekiston)
Zalyalieva Maryam Valievna – b.f.d., professor
O‘zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Inson immunologiyasi va genomikasi institute (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya: *Ushbu maqolada 2-tip qandli diabet bilan kasallangan bemorlarda immunologik ko‘rsatkichlardagi o‘zgarishlarga bag‘ishlangan zamonaviy tadqiqotlar natijalari bayon etilgan. Insulinrezistentlik patogenezining surunkali yallig‘lanish bilan bog‘liq xususiyatlari, shuningdek, IL-6 va IL-10 interleykinlari kabi yallig‘lanishga qarshi va yallig‘lanish chaqiruvchi sitokinlarning roli ko‘rib chiqilgan. Shuningdek, yosh, semizlik va inkretinlar disfunktsiyasining metabolik buzilishlar rivojlanishiga ta’siriga alohida e’tibor qaratilgan. Immunologik markerlarning asoratlarni erta aniqlash va davolashning yangi yondashuvlarini ishlab chiqishda ahamiyati ta’kidlangan.*

Kalit so‘zlar: *2-tip qandli diabet, insulinrezistentlik, IL-6, IL-10, yallig‘lanish, immun mexanizmlar, sitokinlar, semizlik, xavf omillari.*

Введение.

Проблема сахарного диабета 2 типа (СД2) с каждым годом приобретает всё большую актуальность из-за стремительного роста заболеваемости во всём мире. Согласно данным ВОЗ, СД2 занимает одно из первых мест среди эндокринных заболеваний. За последние десятилетия заболевание приобрело характер «неинфекционной эпидемии», охватившей большинство стран [22]. За последние тридцать лет количество людей, столкнувшихся с сахарным диабетом, увеличилось в четыре раза. Это заболевание остаётся одной из десяти ведущих причин смертности. За последние три десятилетия в масштабах всей планеты количество людей, столкнувшихся с сахарным диабетом, выросло в четыре раза. Это продолжает оставаться одной из десяти основных причин смертности.

На фоне стремительного роста числа пациентов с СД2 усиливаются и медицинские, и социально-экономические последствия, особенно в странах с ограниченными ресурсами. Установлено, что одной из причин тяжёлого течения и осложнений диабета является иммунное воспаление низкой степени активности.

Распространённость и факторы риска.

Основными факторами риска развития СД2 являются ожирение, малоподвижный образ жизни, возраст, генетическая предрасположенность, этнические особенности, а также сопутствующие метаболические нарушения, такие как гипертония и дислипидемия. Установлено, что с возрастом снижается функция митохондрий, усиливаются окислительный стресс и хроническое воспаление, способствуя снижению чувствительности к инсулину.

Болезнь СД представляет собой хроническое нарушение обмена веществ, отличающееся избыточным содержанием глюкозы в крови, что со временем приводит к значительному повреждению сердца, сосудов, глаз, почек и нервной системы. Хотя и развивается фармакотерапия, применяются новые технологии в лечении СД, уровень инвалидизации и смертности, связанной в основном с осложнениями СД, не снижается [35]. По отчетным данным ВОЗ по заболеваниям за 2023 год сахарным диабетом страдают более 1,5 миллиарда человек по всему миру, при этом большинство из них проживает в странах с низким и средним уровнем дохода (GBD 2021 Diabetes Collaborators, 2023). В период с 2000 по 2019 г. стандартизированный по возрасту коэффициент смертности от диабета вырос на 3%. В странах с доходом ниже среднего уровня коэффициент смертности от диабета повысился на 13% [37]. Согласно новой версии [38] Атласа Международной федерации диабета IDF, заболеванием страдает каждый десятый взрослый человек в мире - 537 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет. Исследователи прогнозируют, что распространенность диабета увеличится до 643 миллионов к 2030 году и до 783 миллионов к 2045 году. Согласно этим данным, у 240 миллионов взрослых, страдающих от этого заболевания, не поставлен точный диагноз, а у еще 319 миллионов уровень глюкозы натощак повышен.

В Узбекистане же количество больных сахарным диабетом составляет более 257 тысяч, из них более 2,3 тысяч составляют дети, 913 подростки [2].

По экспертным оценкам, распространенность сахарного диабета в республике составляет 7,9 %, а расчетное количество пациентов достигает в стране с 30 миллионным населением 2 370 000 человек. Иными словами, в Республике Узбекистан не диагностированных пациентов с сахарным диабетом в 10 раз больше, чем официально зарегистрированных.

Одним из главных направлений Национальной программы по совершенствованию эндокринологической помощи населению Узбекистана на 2019–2021 годы, утвержденной постановлением Президента Республики Узбекистан, обозначено кардинальное улучшение ситуации по предупреждению и раннему выявлению эндокринных заболеваний, и охвату населения профилактическими мероприятиями.

Сахарный диабет — это метаболическое расстройство, при котором организм испытывает проблемы с обработкой глюкозы, что приводит к повышенному содержанию сахара в крови. Основными типами являются сахарный диабет 1 типа (СД1), сахарный диабет 2 типа (СД2) и гестационный сахарный диабет (ГСД) [34].

СД1 характеризуется аутоиммунным разрушением бета-клеток поджелудочной железы, приводящим к дефициту инсулина.

СД2 связан с инсулинорезистентностью и недостаточной инсулиновыделением.

ГСД развивается у беременных женщин и может повлиять на здоровье как матери, так и ребенка.

По новой классификации ВОЗ 2019 г. СД появились гибридные формы СД и неклассифицируемый СД [37].

Сахарный диабет возникает вследствие воздействия полиэтиологических факторов как внешних, так и внутренних.

Инсулинорезистентность и цитокины.

Инсулинорезистентность (ИР) — один из ключевых механизмов в патогенезе СД2. Она формируется под действием провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, TNF-α, IL-1β. IL-6, обладая плейотропной активностью, может как усиливать воспаление, так и играть регуляторную роль. Повышенные уровни IL-6 связаны с нарушением передачи инсулинового сигнала, гиперглюкагонемией и диабетической нейропатией. Аналогично, TNF-α участвует в разрушении β-клеток и нарушении регенерации сосудов, что способствует развитию диабетической стопы.

Известно несколько причин возникновения СД2: инсулинорезистентность, при которой клетки организма становятся менее чувствительными к действию инсулина; неадекватное инсулино-выделение, возрастной фактор, образ

жизни, этническая или расовая принадлежность (некоторые этнические группы, такие как афроамериканцы, индейцы и некоторые азиатские народы, имеют более высокий риск СД2) [22,28], сопутствующие заболевания такие как ожирение [33] повышенное артериальное давление и т.д. [30].

Нарушения регуляции, приводящие к патологическим процессам, являются ведущими патогенетическими механизмами и представляют собой дизрегуляционную патологию [11]. Снижение чувствительности тканей к инсулину, т.е. инсулинорезистентность —является основным механизмом, приводящим к нарушениям углеводного обмена у людей с избыточной массой тела.

В основе развития СД2 у лиц без ожирения лежит неадекватная секреция инсулина в ответ на пищевую нагрузку и является основным дефектом.

Нарушение секреции инкретинов. Основное стимулирующее действие на секрецию инсулина оказывает повышение содержания глюкозы в крови. При пероральном приеме углеводов в норме инсулина вырабатывается примерно в 2 раза больше, чем в ответ на внутривенное введение этого же количества глюкозы. В ответ на прием пищи в желудочно-кишечном тракте вырабатываются гормоны, называемые инкретинами. Они дополнительно стимулируют выработку инсулина поджелудочной железой [12,20,33]. К сожалению, возрастной фактор является неизбежным риском для многих хронических заболеваний. Пожилой возраст сопровождается активацией системного хронического воспаления, окислительного стресса, повреждений ДНК, уменьшением митохондриальной функции, клеточным старением и дисфункцией тканей. Исследованиями доказано, что старение связано с увеличением уровня провоспалительных молекул, таких как интерлейкины (IL)-1, -6, -8, -13, -18, С-реактивный белок, интерфероны α и β, трансформирующий фактор роста β (TGF-β), фактор некроза опухоли α (TNF-α) и амилоид сыворотки [20]. Все эти условия способствуют развитию метаболических нарушений [34]. Старение сопровождается ухудшением секреции инсулина β-клетками в ответ на эндогенные инкретины, такие как глюкагоноподобный полипептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), а также снижением чувствительности тканей к инсулину показаны в некоторых исследованиях. А гибель β-клеток вызывает дисфункцию митохондрий и последующее снижение секреции инсулина [3,27,34].

Со временем у пожилых людей нарушения чувствительности к инсулину и его секреции постепенно приводят к нарушению толерантности к глюкозе и, как следствие, к клинически выраженному СД.

При СД2 возникает высокий риск проявления тяжелых хронических микро- и макрососудистых осложнений вследствие хронической гипергликемии, чем объясняется эпидемиологическая и социальная значимость болезни [2,26]. С этим же связано также поражение микрососудов и, соответственно, плохое заживление ран, образование глубоких легко инфицирующихся язв, особенно на ногах.

Результаты исследований показывают [18, 33], что у людей с метаболическим синдромом и его осложнениями часто наблюдаются повышенные уровни воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок и цитокины, что свидетельствует о наличии системного воспаления. Также наблюдается изменение в иммунном ответе, в том числе уровни лимфоцитов, цитокинов и других факторов иммунной системы.

Многочисленные исследования продемонстрировали, что различные интерлейкины играют двойственную роль в метаболических нарушениях, связанных с воспалением. В частности, интерлейкин-6 является плейотропной молекулой, а пути интеграции сигнализации между провоспалительными, противовоспалительными и невоспалительными типами клеток зависят от источника его секреции. Фактор некроза опухоли-α являются распространенными медиаторами воспаления, участвующий в системных воспалительных реакциях, таких как сахарный диабет 2 типа [21, 24].

В результатах матаанализа Jin Z. et al. (2024) учёные описали связь между концентрацией интерлейкинов и сахарного диабета с его осложнениями (диабетической ретинопатии, диабетическая болезнь почек, диабетическая периферическая нейропатия и когнитивные нарушения), определив взаимосвязь с интерлейкином-6. Так же в исследованиях Палермо Б.Дж. и др. (2024) у больных в возрасте ≥45 лет определили уровень интерлейкин-6 выше у чернокожих участников по сравнению с белыми и у людей с ожирением, связь между интерлейкин-6 и риском диабета оказалась статистически значимой только среди белых участников без ожирения [20,30]. Эти результаты подчеркивают важность стратегий по снижению воспаления для профилактики диабета. Длительное изменение интерлейкина-6 был связан с сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями. При выявление связи между интерлейкином-10, фактором некроза опухоли-α и синдромам диабетической стопы, а также при определение тяжести заболевания, были сделаны следующие выводы фактора некроза опухоли α было выше, а интерлейкина-10 были ниже у пациентов с синдромом диабетической стопы, чем у тех, у кого не было синдрома диабетической стопы [19,21].

Исследования подтверждают роль IL-6 как ключевого медиатора воспаления при осложнениях СД2, особенно у пожилых пациентов [1, 21].

Testa R, et all (2006) установили связи IL-6 с инсулинорезистентностью у пожилых с СД2 показано, что повышенный уровень IL-6 ассоциируется с обострением воспалительных процессов

и задержкой заживления язв при СДС. Обнаружено, что IL-6 способствует системному воспалению, ухудшающему микроциркуляцию, что критически важно для пациентов с язвами стопы.

Исследование уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и синдромом диабетической стопы активно ведется, поскольку этот цитокин играет ключевую роль в развитии хронического воспаления и связанных осложнений. В исследовании "Diabetic Medicine" авторов El Sheikh et all (2019) показали, что повышенный уровень ФНО-α тесно связан с повреждением нервных волокон у пациентов с диабетической полинейропатией, анализировался уровень ФНО-α у пациентов с диабетической стопой и без неё. Было обнаружено, что уровень этого цитокина коррелирует с тяжестью инфекции и воспалением, что делает его потенциальным маркером для диагностики и мониторинга лечения осложнений. Также отмечено, что ФНО-α может быть независимым фактором риска развития нейропатии у больных диабетом. Так же был изучен и полиморфизмы гена ФНО-α, и их связь с диабетом 2 типа. Было выявлено, что уровень ФНО-α значительно выше у пациентов с диабетом и осложнениями, что подчеркивает его роль в системном воспалении и инсулинорезистентности. Эти работы подчеркивают значимость ФНО-α как маркера воспаления и потенциальной терапевтической цели. Исследования продолжаются, особенно в аспекте взаимодействия этого цитокина с другими факторами воспаления, что важно для разработки индивидуализированных подходов к лечению.

В последнее время появляется все больше данных, показывающих, что решающим фактором в развитии и прогрессировании группы заболеваний, например, сахарного диабета 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний является вялотекущее воспаление [15,26,30]. Одни авторы считают, что с вредными метаболическими действиями связано повышение уровня, циркулирующего интерлейкина-6 (IL-6) у пациентов со слабым воспалением [16]. Другие же считают, что хронически повышенный уровень IL-6 может иметь полезные метаболические эффекты [17]. Эти противоречивые мнения подчеркивают сложность молекулы IL-6, и до сих пор ведутся споры о том, является ли IL-6 «плохим или хорошим парнем» в регуляции метаболизма.

Гиперинсулинемия/инсулинорезистентность (ИР), гиперглюкагонемия и вялотекущее воспаление часто наблюдаются при ожирении и диабете 2 типа (СД2) [7]. Ожирение индуцирует гипертрофию и дисфункцию адипоцитов, инфильтрацию иммунных клеток и высвобождение воспалительных цитокинов, что приводит к системному воспалению и, следовательно, способствует развитию гиперинсулинемии/ИР и СД2 [9,14].

Для развития СД2 большое значение имеют провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли-α (TNFα) и интерлейкин-1β (IL-1β), которые нарушают передачу сигналов инсулина и вызывают ИР. Считают некоторые авторы [3,23]. У пациентов с СД2 блокада IL-1 анакинрой улучшает контроль гликемии [4, 13].

По данным других авторов провоспалительный цитокин интерлейкин-6 (IL-6) связывается с рецептором IL-6 α (IL-6Rα) и трансмембранной субъединицей β-рецептора gp130, передающей сигнал, с образованием комплекса IL-6-IL-6R-gp130, активирующие множество сигнальных путей и осуществляющие разнообразные биологические функции [21]. Доказано исследованиями, что уровни IL-6 в плазме связаны с уровнями HbA1c, что является прогностическим фактором развития СД2 [18].

IL-6 увеличивает экспрессию супрессора передачи сигналов цитокина 3 (SOCS3) через путь Янус-киназы/сигнального преобразователя и активатора транскрипции (JAK/STAT3), который ингибирует передачу сигналов инсулина за счет снижения фосфорилирования тирозина рецептора инсулина и субстрата рецептора инсулина в жировая ткань и печень [3, 8, 19, 21]. До сих пор неизвестно существуют ли другие механизмы, способствующие прогрессированию СД2, помимо нарушения передачи сигналов инсулина с помощью IL-6.

Хорошо исследована регуляторная связь между гиперинсулинемией/ИР и вялотекущим воспалением при развитии СД2. Наибольший интерес представляет IL-6 являющийся провоспалительным цитокином и широко изучается при заболеваниях иммунной системы и воспалительных заболеваниях [4,9,24]. Много данных о повышении уровня IL-6 в плазме у пациентов с ожирением и СД2. Существуют сообщения, что IL-6, ухудшая передачу сигналов инсулина в периферических чувствительных к инсулину тканях, одновременно также подавляют глюкозо-индуцированную секрецию инсулина β-клетками при добавлении одновременно с IL-1β [14,25]. Гликемический контроль ухудшается с повышением уровня глюкагона, увеличивающая выработку глюкозы печенью и способствующая гипергликемии. Нарушение оси α-клеток печени является одной из причин гиперглюкагонемии СД2 [4,5,6,11,12]. Однако связь между воспалением и гиперглюкагонемией до сих пор до конца не изучена. В некоторых исследованиях показано, что IL-6 усиливает секрецию глюкагона посредством подавления экспрессии транспортера цинка SLC39A5 в α-клетках поджелудочной железы, что доказывает роль IL-6 в патогенезе гипергликемии [3,21].

Существуют исследования, сообщающие что уровень циркулирующего IL-6, инсулина и глюкагона повышается у людей с ожирением и СД2, а их уровень положительно коррелировали с уровнем глюкагона, но не глюкозы и инсулина [21,24]. Было доказано, IL-6 не оказывает влияния на инсулин в культивируемых α- и β-клетках,

но индуцирует выработку глюкагона. В экспериментах блокирование IL-6 у обезьян со спонтанным ожирением или СД2 с помощью тоцилизумаба не влияло на уровни инсулина и HOMA-IR, но снижало уровни глюкозы и глюкагона, что позволяет предположить, что IL-6 может способствовать гипергликемии посредством регуляции секреции глюкагона. Но у пациентов с СД2 с дефицитом инсулина или без лечения, снижающее уровень глюкозы, эти ситуации также могут влиять на корреляции между IL-6 и инсулином или глюкозой [32,35,36].

Некоторые исследователи считают, что уровень IL-6 увеличивается при ожирении, резистентности к инсулину, вызванной IL-6 [13,14,49] и гиперглюкагонемии. Высокий уровень IL-6 облегчает прогрессирование ожирения в диабет. Ранние клинические исследования показали, что блокирование передачи сигналов глюкагона увеличивает уровень аминотрансфераз в сыворотке, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и стеатоз печени [27]. Исследователям удалось снизить уровень глюкагона лечением тоцилизумабом, не влияя на уровни аминотрансфераз, триглицеридов, холестерина и на уровни других воспалительных цитокинов. Связывают авторы такое снижение с механизмами блокирования тоцилизумаб только секреции глюкагона, индуцированную IL-6.

Таким образом, хроническое воспаление низкой степени тяжести, особенно увеличение IL-6, связано с метаболическими нарушениями и что воздействие на IL-6 может быть эффективным терапевтическим подходом при диабете, а иногда даже как профилактическая стратегия для сдерживания прогрессирования диабета за счет уменьшения как воспаления, так и секреции глюкагона.

Роль IL-10 и противовоспалительных факторов

Цитокин IL-10 является ключевым противовоспалительным медиатором. Установлено, что его уровень снижается у больных СД2, особенно при ожирении. Это способствует разбалансировке про- и антивоспалительных реакций и может ухудшать течение заболевания. Некоторые данные также указывают на влияние полиморфизмов гена IL-10 на предрасположенность к инсулинорезистентности.

Современные концепции предполагают, появление сахарного диабета 2 типа (СД2) можно упрощенно рассматривать как результат взаимодействия регуляторных и эффекторных Т-лимфоцитов.

Роль интерлейкин-10 в уменьшении воспаления хорошо известна, она может оказывать положительное влияние на лечение сахарного диабета благодаря способности устанавливать иммунную толерантность, снижать уровень провоспалительных факторов, ограничивать и прекращать воспалительные реакции, а также повышать чувствительность к инсулину (Hong E. G. et al. — 2009).

ИЛ-4 и ИЛ-10 являются наиболее изученными антивоспалительными цитокинами у больных СД-2 и часто именуются антидиабетическими цитокинами.

Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 обладает выраженным противодиабетическим действием. В большинстве публикаций [33,34], у больных СД-2 наблюдается более низкое содержание ИЛ-10 по сравнению со здоровыми лицами.

Цитокин с выраженными противовоспалительными свойствами — ИЛ-10 играет большую роль в ограничении воспалительного процесса, тем самым предотвращая чрезмерное повреждение тканей. Он способствует уменьшению синтеза других воспалительных цитокинов, включая ФНО-альфа. При некоторых патологиях (аутоиммунные и инфекционные заболевания, воспалении эндотелия сосудов) нарушается регуляция интерлейкина 10, которое может отягощать течение сахарного диабета, дислипидемии — атеросклероза — и сердечных патологий [33]. У тучных женщин его низкие уровни ассоциируются с метаболическим синдромом.

Существуют сообщения, что у больных СД-2 более низкие уровни ИЛ-10 ассоциируются с большей активацией ФНО-а и увеличением коэффициента ФНО-а/ИЛ-10 по сравнению с пациентами без СД. Считается, что более высокие уровни ФНО-а при СД обусловлены относительным дефицитом и уменьшением влияния ИЛ-10. Однако, нельзя исключить и самостоятельную, независимую от ФНО-а, возможно, негативную роль ИЛ-10 считают авторы исследования [23,34].

ИЛ-10 может предотвращать развитие инсулинорезистентности, а затем и СД-2, т.к. исследованиями выявлена обратная корреляция между степенью снижения уровня этого цитокина и повышением уровня инсулинорезистентности у человека с нормогликемией [26]. Выявлено также, что ИЛ-10 подавляет адипогенез в ЖТ, продуцирующей провоспалительные цитокины [21].

Другие исследования показали, что в некоторых странах у больных СД-2 (в основном афроамериканцев и бразильцев) не отмечается изменение уровня ИЛ-10 в крови [13,14]. Исследователи объясняют это вступлением в силу защитных компенсаторных механизмов для уменьшения воздействия повышенного уровня провоспалительных цитокинов с целью нормализации баланса между про- и антивоспалительными цитокинами в организме [3]. Существуют данные, что в механизмах действия ИЛ-10 при СД-2 играет роль и полиморфизм генотипа ИЛ-10 [4].

В исследованиях T. McLaughlin et al. (2002) показано, что низкое содержание ИЛ-10 у нормогликемических лиц с ожирением во многом

обусловлено наличием скрытой инсулинорезистентности [9,10].

Таким образом, в настоящее время все большее внимание уделяется изучению состояния иммунной системы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и 2 типа. Так, с активизацией иммунных факторов, в частности, системы комплемента, повышением концентрации цитокинов в крови многие исследователи связывают инсулинорезистентность при СД2, а также появление и утяжеление осложнений [1,7,11,21,23]. Можно полагать, что существуют и другие подтверждения участия иммунологических сдвигов в прогрессировании СД2.

Собранные из литературы данные (PubMed, Scopus, Google Scholar, eLIBRARY.RU, Web of Science) показывают, что необходимо для более точного прогнозирования риска и тяжести синдрома диабетической стопы, учитывать новые биомаркеры, которые отражают эффективность терапевтических вмешательств. Показано использование некоторых иммунологических критериев для дифференциации степеней синдрома диабетической стопы и возможность их использования в ранней диагностике.

Таким образом, имеется явная взаимосвязь между метаболическим синдромом и иммунным статусом, хотя точные механизмы этой связи все еще подлежат более глубокому изучению. Дальнейшие исследования в этой области могут привести к разработке новых подходов к лечению и профилактике осложнений сахарного диабета 2 типа у пожилых людей.

Иммунологические показатели, включая уровни IL-6, IL-10, TNF-α и другие, рассматриваются как потенциальные биомаркеры для диагностики, мониторинга тяжести осложнений (например, синдрома диабетической стопы) и оценки эффективности терапии.

Резюмируя проведённый обзор литературы, можно сделать вывод, что вопросы, касающиеся состояния клеточного и гуморального иммунитета при сахарном диабете, изучены недостаточно.

Заключение

Современные исследования подтверждают тесную связь между иммунной системой и метаболическими нарушениями при СД2. Хроническое воспаление низкой интенсивности, поддерживаемое дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, играет ключевую роль в развитии инсулинорезистентности и осложнений заболевания. Мониторинг уровней цитокинов и других иммунологических маркеров может стать эффективным инструментом в ранней диагностике, стратификации риска и индивидуализации терапии больных СД2. Необходимы дальнейшие клинические исследования для разработки интегрированных иммунометаболических подходов к лечению диабета у пожилых пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акбари М., В.Хасан-Заде. Сигнальные пути IL-6 и развитие диабета 2 типа. Инфламмофармакология, 26 (2018), стр.685-698.

2. Анорбоев, Ж. А., Умиров, Ш. Т. у., Салайдинов, О. Р. у., & Тогаева, Г. С. (2023). Сахарный диабет: эпидемия столетия. *Science and Education*, *4*(5), 555–564.

3. Ван Х. И др. Транспортер цинка Slc39a5 контролирует чувствительность к глюкозе и секрецию инсулина в бета-клетках поджелудочной железы посредством Sirt1- и Pgc-1альфа-опосредованной регуляции Glut2. Protein Cell, 10 (2019), стр.436-449.

4. Вевер Альбрехтсен и др. Ось печень–α-клетки и диабет 2 типа Endocr Rev,40(2019), стр. 1353–1366.

5. Геллинг Р.В. и др. Снижение уровня глюкозы в крови, гиперглюкагонемии и гиперплазии альфа-клеток поджелудочной железы у мышей с нокаутом рецептора глюкагона

6. Guzman CB и др. Лечение LY2409021, антагонистом рецепторов глюкагона, увеличивает жировые отложения в печени у пациентов с диабетом 2 типа. Диабет, ожирение, Метаб, 19 (20 17), стр.1521–1528.

8. ДеФронзо Р.А. и др. Сахарный диабет 2 типа. Nat Rev Dis Primers, 1 (2015), с.15019; Дж. Э. Кэмпбелл, CB Newgard. Механизмы, контролирующие функцию островковых клеток поджелудочной железы при секреции инсулина. Nat Rev Mol Cell Biol, 22 (2021), стр. 142–158.

9. О.Кабрера и др. Уникальная цитоархитектура островков поджелудочной железы человека влияет на функцию островковых клеток. Proc Natl Acad Sci USA, 103(2006), стр.2334–2339.

10. Каваи Т., М., В. Аутьери, Р. Скалиа. Воспаление жировой ткани и метаболическая дисфункция при ожирении. Am J Physiol Cell Physiol, 320 (2021), стр.C375–C391

11. Казиерад DJ и др. Эффекты многократного возрастания дозы антагониста рецепторов глюкагона PF-06291874 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Диабет, ожирение, Метаб, 18 (2016), стр. 795–802.

12. Крыжановский, Г.Н. Введение в общую патофизиологию / Г.Н. Крыжановский. – М.: РГ МУ, 2000. –71 с.

13. Ларссон Х., Б. Арен. Непереносимость глюкозы предсказывается низкой секрецией инсулина и высокой секрецией глюкагона: результаты проспективного исследования с участием женщин европеоидной расы в постменопаузе. Диабетология, 43 (2000), стр. 194-202.

14. Ларсен СМ и др. Антагонист рецепторов интерлейкина-1 при сахарном диабете 2 типа. N Engl J Med, 356 (2007), стр. 1517–1526.

15. Люменг Ч. Н., Дж. Л. Бодзин, А. Р.Салтиел. Ожирение вызывает фенотипическое переключение поляризации макрофагов жировой ткани. J Clin Invest, 117 (2007), стр. 175–184.

16. Педерсен Б.К. (2009). Болезнь отсутствия физической активности и роль миокинов в перекрестном взаимодействии мышц и жира. Дж. Физиол 587: 5559–5568.

17. Педерсен Б.К., Акерстрем ТСА, Нильсен А.Р., Фишер К.П. (2007). Роль миокинов в упражнениях и метаболизме. J Appl Physiol 103: 1093–1098.

18. Педерсен Б.К. (2019) Физическая активность и перекрестные помехи между мышцами и мозгом. Nat Rev Эндокринол. https://doi.org/10.1038/s41574-019-0174-x.

19. Прадхан А. Д., Дж. Э. Мэнсон, Н. Рифаи, Дж. Э. Бёринг, П. М. Ридкер. С-реактивный белок, интерлейкин 6 и риск развития сахарного диабета 2 типа. Джама, 286 (2001), стр. 327–334.

20. Пи Джей Кловер, Т. А. Циммерс, Л. Г. Кониарис, Р. А. Мунии Хроническое воздействие интерлейкина-6 вызывает резистентность печени к инсулину у мышей. Диабет, 52 (2003), стр.2784-2789.

21. Е. А. Пронина Сахарный диабет второго типа в гериатрической практике/ Сибирское медицинское обозрение, 2013, 6, стр. 92-97

22. Роттер В., И. Нагаев, У.Смит Интерлейкин-6 (IL-6) индуцирует резистентность к инсулину в адипоцитах 3T3-L1 и, подобно IL-8 и фактору некроза опухоли-альфа, сверхэкспрессируется в жировых клетках человека у инсулинорезистентных субъектов. J Biol Chem, 278 (2003), стр. 45777-45784.

23. Самотруева М.А., Сергалиева М.У., Цибизова А.А., Ахадова Д.А Сахарный диабет как следствие нейроиммуноэндокринных нарушений-2020.

24. Серик С. А., Ченчик Т. А., Сердобинская-Канивец Э.Н. и др. Интерлейкин-10 и про-/противовоспалительный цитокиновый баланс при сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа. Укр терапевт. журн 2012; 3/4: 58-63).

25. Хантер К.А., С.А. Джонс. IL-6 как ключевой цитокин в здоровье и болезни. Nat Immunol, 16 (2015), стр. 448–457.

26. Хейторн Э.и др. Измененный гликолиз вызывает нарушение митохондриального метаболизма и активацию mTORC1 в диабетических β-клетках. Нат Коммун, 13 (2022), с.6754

27. Хотамислигил Г.С., Д.Л. Мюррей, Л.Н. Чой, Б.М. Шпигельман. Фактор некроза опухоли альфа ингибирует передачу сигналов от рецептора инсулина. Proc Natl Acad Sci USA, 91 (1994), стр. 4854–4858;

28. Х.Чжоу, Т.Чжан, Дж. С.Хармон, Дж. Брайан, Р. П.Робертсон Цинк, а не инсулин, регулирует реакцию альфа-клеток крысы на гипогликемию in vivo. Диабет,56(2007), стр.1107-1112.

29. Anne Fagot-Campagna и др. Type 2 diabetes among North adolescents: An epidemiologic health perspective- 2000

30. Jesper Mehlsen, Mogens Erlandsen, Per L. Poulsen, Toke Bek 2011.

31. Hertzel C Gerstein, Michael E Mille и др. Long-Term Effects of Intensive Glucose Lowering on Cardiovascular Outcomes, 2011

32. Longo M, Bellastella G, Maiorino MI, Meier JJ, Esposito K, Giugliano D. Diabetes and Aging: From Treatment Goals to Pharmacologic Therapy. Front Endocrinol (Lausanne). 2019.

33. Longo M, Bellastella G, Maiorino MI, Meier JJ, Esposito K, Giugliano D. Diabetes and Aging: From Treatment Goals to Pharmacologic Therapy. Front Endocrinol (Lausanne). 2019.

34. Iyer, S., Cheng, G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. Crit Rev Immunol., 2012. — Vol. 32 (1). — P. 23-63.

35. Serik SA, Chenchik TA, Serdobinskaya-Kanivets EN, et al. Interleukin-10 and the pro-/anti-inflammatory cytokine balance in heart failure patients with type 2 diabetes mellitus.

36. Shou Z, Zhao Y, Zhang Y, Li S. Risk factors for peripheral arterial disease in elderly patients with Type-2 diabetes mellitus: A clinical study -2020.

37. Tchkonia T, Kirkland JL. Aging, Cell Senescence, and Chronic Disease: Emerging Therapeutic Strategies. JAMA. 2018.

38. https://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/diabetes

39. https:10-е издание Атласа диабета IDF содержит подробную информацию об оценочной и прогнозируемой распространенности диабета во всем мире, в разбивке по регионам, странам и территориям, на 2021, 2030 и 2045 годы.