

УДК 616.379-008.64+616.72-002-007.24]-036-092

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ФАКТОРУ НЕКРОЗУ ПУХЛИН- $\alpha$  ТА  
ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 $\beta$  І ЇХ ВПЛИВ НА ВУГЛЕВОДНИЙ ОБМІН У  
ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2  
ТИПУ ТА ОСТЕОАРТРОЗУ**

*М.О. Олійник*

*Харківський національний медичний університет*

<http://www.vnmed3.kharkiv.ua>

[docoliinyk@gmail.com](mailto:docoliinyk@gmail.com)

**Резюме.**

Ціль дослідження – вивчення взаємозв'язків між концентрацією інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) та фактору некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та оцінка їх впливу на вуглеводний обмін у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу та при поєднання його з остеоартрозом (ОА). Матеріали та методи. Було обстежено 48 хворих (15 чоловіків та 33 жінки) середнім віком 55,91 $\pm$ 1,04 років на ЦД 2 типу та при поєднанні його з ОА. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Результати та обговорення. Встановлені значиме підвищення вмісту цих цитокінів та наявність значних кореляційних зв'язків між ними та показниками вуглеводного обміну у досліджуваних хворих. Висновки. Підвищення рівнів інтерлейкін-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$  в крові, їхня пряма взаємодія, а також зв'язок цих цитокінів з показниками вуглеводного обміну дає можливість припустити, що вони є додатковими показникам прогресування метаболічних змін та поглиблення інсулінорезистентності.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, остеоартроз, цитокіни, фактор некроза пухлин- $\alpha$ , інтерлейкін-1 $\beta$ .

На теперішній час у всьому світі збільшується захворюваність на цукровий діабет (ЦД) 2 типу. ЦД було визначено Всесвітньою

організацією охорони здоров'я (ВООЗ) як неінфекційна епідемія. Число хворих на ЦД 2-го типу зростає в усіх без винятку країнах світу найчастіше серед людей віком від 40 до 59 років. До того ж у 183 млн людей ЦД залишається недіагностованим [1,2].

Незважаючи на гетерогенність ЦД 2 типу його патогенез обумовлен поєднанням двох основних факторів: інсулінрезистентності (ІР) та дисфункції  $\beta$ -клітин підшлункової залози [3]. Розвитку ІР сприяють як генетичні фактори (дефект інсулінових рецепторів або пострецепторний ефект), так і зовнішні фактори, до яких відносять: ожиріння, зниження об'ємного кровотоку в капілярах скелетної мускулатури в результаті вазоконстрикції, котрі розвиваються внаслідок гіподинамії. ІР характеризується порушенням системи внутрішньоклітинної передачі сигналу від рецептора до кінцевих субстратів сигнального шляху дії гормону [4]. Було також відмічено, що при поєднанні ЦД 2-го типу з основними компонентами метаболічного синдрому (МС), а саме дисліпідемією, гіперурикемією та АГ, частота виявлення ІР досягає 95%. [5]. Що може свідчити про те, що ІР є дійсно рушійним механізмом розвитку МС, до складу якого входить і ЦД 2 типу. Зниження чутливості до інсуліну жирової, м'язової та печінкової тканин є провідними чинниками розвитку клінічних проявів ІР: гіперінсулінемії, ожиріння, артеріальної гіпертензії (АГ), дисліпідемії. Також у розвитку ЦД 2 типу визначається роль системного запалення. Хронічне підгостре запалення в органах-мішенях, в тому числі, в підшлунковій залозі та жировій тканині, є ключовим ланцюгом в патогенезі ЦД 2 типу, який маніфестує у разі неспроможності контррегуляторних механізмів організму ефективно нейтралізувати місцеву та системну запальну реакцію на зовнішні фактори [6]. Накопичуються дані про провідну роль запальних медіаторів у розвитку та прогресуванні остеоартрозу (ОА)[7]. Одними з таких медіаторів є цитокіни [8,9]. Цитокіни мають різноманітні біологічні

ефекти, одним з основних є забезпечення адекватної імунної відповіді шляхом взаємозв'язку між неспецифічними захисними реакціями і специфічним імунітетом[10]. Важливе значення у розвитку як ОА так і ЦД 2 типу мають інтерлейкін-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) та фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ )[11]. Враховуючи, що ЦД 2 типу та ОА мають спільні патогенетичні фактори, які спричинюють їх розвиток і прогресування, отже, можливе їх ініціювання та потенціювання один одного. Ретельне дослідження участі цитокінів в патогенезі ЦД 2 типу та ОА є перспективним напрямком.

**Мета роботи** - вивчення взаємозв'язків між плазмовою концентрацією ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$  та оцінка їх впливу на вуглеводний обмін у хворих на ЦД 2 типу та при поєднання його з ОА.

### **Матеріали та методи**

В умовах ендокринологічного та ревматологічного відділень КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» було обстежено було обстежено 48 хворих (15 чоловіків та 33 жінки), середнім віком 55,91 $\pm$ 1,04 років. Хворі були поділені на 2 групи: перша група хворі з ЦД 2 типу (n=20), до другої групи були включені хворі на ЦД 2 типу у поєднанні з ОА (n=28). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Для всіх хворих обстеження включало вимірювання антропометричних показників: зріст, маса тіла, окружність талії та стегон; обчислення індексу маси тіла (ІМТ=вага (кг)/рост (м)<sup>2</sup> та співвідношення окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС).

Верифікація патологічних станів здійснювалася згідно з класифікаціями МКХ-10 та даними ВООЗ.

Верифікація діагнозу «цукровий діабет 2 типу» проводилась на основі Уніфікованого клінічного протоколу спеціалізованої медичної допомоги: ЦД 2 типу (2012), здійснювалось визначення стану вуглеводного обміну: дослідження рівня глюкози в сироватці крові натще

(ГКН), глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) глюкозооксидантним методом за допомогою набору «Діабет-тест» (Росія), концентрації імунореактивного інсуліну (ІРІ) твердофазовим ензимозв'язаним імуносорбентним сендвіч-методом з використанням набору реактивів «DRG» (Німеччина). Розраховувався НОМА-ІР (Homeostasis model assessment), що є критерієм ІР, за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = \text{інсулін (мкОД/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5.$$

Діагноз ОА колінних суглобів встановлювали на основі діагностичних критеріїв АСР (1991) [12]. Проводилось клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів. Дослідження суглобів містило огляд, пальпацію, об'єктивну оцінку болю у спокої та при рухах за ВАШ. Рентгенологічне обстеження виконувалось за допомогою рентгенологічного обладнання КРД-50 Індіаком-02 та РУМ-20-2П2. Рентгенологічні стадії ОА оцінювали відповідно з класифікацією J.H.Kellgren та J.S.Lawrens.

Рівень ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$  визначався імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів «Protein Contour» (Росія).

Статистична обробка результатів досліджень включала попередню обробку даних, видалення викидів (застосовувався критерій Тьюкі), перевірку нормальності розподілів досліджуваних показників (застосовувався критерій Шапіро—Уїлка). Тому що більшість з кількісних показників не мала нормального розподілу, в якості описових статистичних характеристик використовувалися як пареметричні, так і непареметричні статистики: для опису центральних тенденцій обраховувалися вибіркові середні та медіани, для опису розкиду значень – стандартні похибки середнього і квартилі. Для перевірки значущості розбіжностей значень кількісних показників в чотирьох групах використовувався непареметричний дисперсійний аналіз Краскала—Уолліса з наступними попарними порівняннями груп за допомогою

двовибіркового критерію Манна—Уїтні з поправкою Бонферроні на множинність порівнянь. Оцінка сили взаємозалежності між ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  та показниками вуглеводного обміну проводилася методами кореляційного аналізу, а саме обчислювалися рангові кореляції Спірмена ( $r$ ). Всі обчислення проводилися за довірчої імовірності 95%.

### Результати та обговорення

Згідно з даними, наведеними в табл.1, середній вік пацієнтів з ЦД 2 типу склав ( $52,15 \pm 1,52$ ) років, поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОА – ( $58,61 \pm 1,20$ ) років. Середня тривалість ЦД 2 типу у хворих 1-ої групи склала ( $8,10 \pm 0,87$ ) років, у хворих 2-ої групи – ( $9,86 \pm 0,97$ ) років. За антропометричними показниками між усіма групами не було виявлено значущих відмінностей, але у групі з поєднаним перебігом ОА та ЦД 2 типу було відзначено перевищення ОТ/ОС по відношенню до контрольної групи (K-W  $H(3,89)=14,027$ ,  $p<0,05$ ; M-W  $Z=-3,642$ ,  $p<0,05$ ). Також було виявлено статистично значущі відмінності за статевим складом між групами ( $\chi^2=9,167$ ,  $p<0,05$ ), в групі з поєднаним перебігом ОА та ЦД 2 типу переважали жінки, на відміну від групи с ЦД 2 типу. Крім цього, тривалість ЦД 2 типу у хворих з коморбіною патологією перевищувала аналогічну хворих з ізольованим перебігом ЦД 2 типу (Wilcoxon  $Z=2,232$ ,  $p<0,05$ ), що співпадає з даними літератури стосовно впливу ІР на розвиток ОА.

**Таблиця 1.** Антропометричні показники у досліджуваних хворих.

Показник	Контроль (n = 20)		ЦД 2 типу (n = 20)		ОА + ЦД 2 типу (n = 28)	
	M $\pm$ m	Me [LQ; U Q]	M $\pm$ m	Me [LQ; U Q]	M $\pm$ m	Me [LQ; U Q]
Вік (років)	$53,25 \pm 1,68$	56,0 [46,0; 58,5]	$52,15 \pm 1,52$	52,0 [46,0; 57,0]	$58,61 \pm 1,20$	61,0 [52,5; 65,0]
Вага (кг)	$68,25 \pm 1,55$	66,5 [63,5; 71,5]	$75,60 \pm 2,34$	73,5 [67,0; 86,0]	$70,50 \pm 1,59$	69,5 [64,0; 76,0]

<b>Зріст (м)</b>	1,69 ± 0,02	1,7 [1,6; 1,7]	1,71 ± 0,03	1,7 [1,6; 1,8]	1,65 ± 0,01	1,6 [1,6; 1,7]
<b>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</b>	23,86 ± 0,18	24,0 [23,0; 24,6]	25,93 ± 0,37	26,2 [25,0; 26,5]	25,90 ± 0,31	26,5 [24,6; 27,0]
<b>ОТ/ОС</b>	0,79 ± 0,01	0,8 [0,8; 0,8]	0,83 ± 0,02	0,8 [0,8; 0,9]	0,84 ± 0,01	0,8 [0,8; 0,9]
<b>Тривалість ЦД 2 типу (років)</b>	—	—	8,10 ± 0,87	8,5 [5,5; 10,5]	9,86 ± 0,97	10,0 [5,5; 14,0]

Позначення:

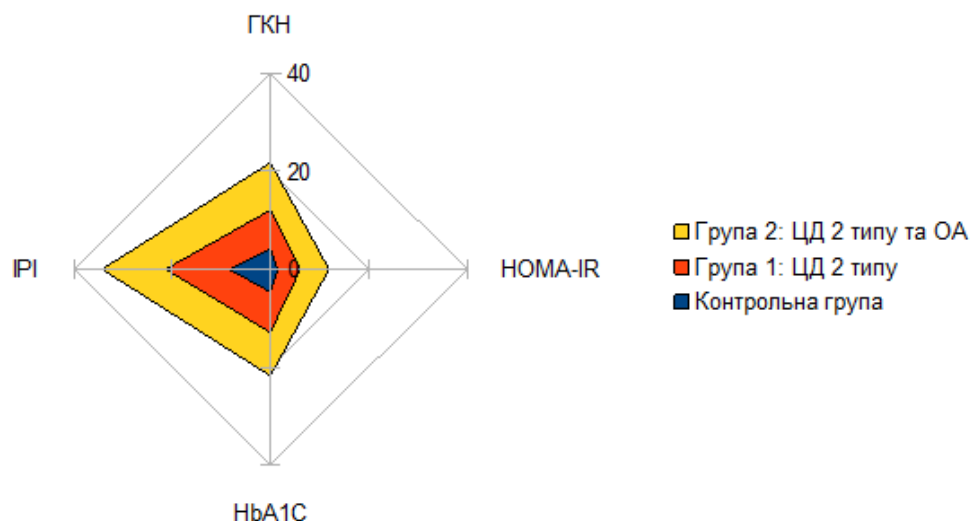
n – кількість спостережень;

M – вибіркове середнє; m - стандартна похибка середнього;

Me – медіана; LQ – нижній кватиль; UQ – верхній кватиль.

У хворих обох досліджуваних груп спостерігалось значне підвищення ГКН та рівня HbA1c відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ ). При порівнянні показників вуглеводного обміну у групах з ЦД 2 типу відзначена тенденція до збільшення рівня ГКН та HbA1c у хворих з коморбідною патологією ( $p < 0,05$ ). Зниження чутливості тканин до інсуліну за критерієм НОМА-IR спостерігалось у 100% хворих досліджуваних груп ( $p < 0,05$ ). У хворих на ЦД2 обох груп мало місце значиме підвищення рівня ІРІ більш ніж в 3 рази відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ ) (рис.1). Тісні кореляційні зв'язки між усіма показниками вуглеводного обміну було виявлено у всіх хворих на ЦД 2 типу.

**Рисунок 1.** Сітчаста діаграма показників вуглеводного обміну в досліджуваних групах.



При оцінці рівня цитокінів в досліджуваних групах було виявлено значне підвищення рівня ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  в групах хворих у порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Треба зазначити, що рівні ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$  в групі з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОА були значущо вище, ніж у хворих на ізольований ЦД 2 типу, це може свідчити про високу активність цитокінів у цих хворих, що викликано наявністю запального процесу в суглобі.

**Таблиця 2.** Рівень цитокінів у досліджуваних хворих.

Показник	Контроль (n = 20)		ЦД 2 типу (n = 20)		ОА + ЦД 2 типу (n = 28)	
	M $\pm$ m	Me [LQ; UQ]	M $\pm$ m	Me [LQ; UQ]	M $\pm$ m	Me [LQ; UQ]
ІЛ-1 $\beta$	28,80 $\pm$ 1,63	29,5 [23,0; 35,0]	51,95 $\pm$ 1,69 *	51,0 [49,0; 52,0]	61,75 $\pm$ 2,06 * <sup>o</sup>	59,0 [52,5; 70,5]
ФНП $\alpha$	23,10 $\pm$ 1,62	23,0 [16,5; 28,5]	45,30 $\pm$ 1,69 *	46,0 [39,5; 49,0]	73,54 $\pm$ 1,65 * <sup>o</sup>	74,5 [67,0; 79,5]

Позначки:

\* — значущі відмінності від контрольної групи( $p < 0,05$ );

° — значущі відмінності від групи ЦД 2 типу( $p < 0,05$ );

В групі хворих на ЦД 2 типу було виявлено кореляційний зв'язок між рівнями цитокінів та показниками вуглеводного обміну, а саме: між рівнем ІЛ-1 $\beta$  та ГКН ( $r=0,67$ ;  $p < 0,05$ ), НbA1c ( $r=0,68$ ;  $p < 0,05$ ) та індексом НОМА ( $r=0,59$ ;  $p < 0,05$ ) та між рівнем ФНП- $\alpha$  та рівнем НbA1c ( $r=0,47$ ;  $p < 0,05$ ). Виявлена більш виразна кореляційна залежність між рівнем ІЛ-1 $\beta$  та ГКН ( $r=0,60$ ;  $p < 0,05$ ), ІРІ( $r=0,49$ ;  $p < 0,05$ ), НbA1c( $r=0,50$ ;  $p < 0,05$ ) та індексом НОМА ( $r=0,69$ ;  $p < 0,05$ ) в групі з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОА, а також в цій групі виявлено значущий кореляційний зв'язок між рівнем ФНП- $\alpha$  та ГКН ( $r=0,71$ ;  $p < 0,05$ ), ІРІ( $r=0,50$ ;  $p < 0,05$ ), НbA1c( $r=0,60$ ;  $p < 0,05$ ) та індексом НОМА ( $r=0,74$ ;  $p < 0,05$ ). Позитивна кореляція між рівнем ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$  відмічалась в обох досліджуваних групах (1-ша група  $r=0,51$ ;  $p < 0,05$  та 2-га група  $r=0,69$ ;  $p < 0,05$ ), але у групі з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОА цей зв'язок був міцнішим.

## **Висновки**

1. У хворих на ізольований ЦД 2 типу відмічаються зміни показників вуглеводного обміну, підвищення ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$ .

2. У хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ОА з відмічається значне підвищення рівнів цитокінів, на тлі порушення вуглеводного обміну. Можна припустити, що у цих хворих підвищення рівнів ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$  є додатковим показником прогресування метаболічних змін та поглиблення ІР.

3. Значимі кореляційні зв'язки між показниками вуглеводного обміну та цитокінами в обох групах хворих можуть свідчити про взаємопотенціюючу роль цих чинників у прогресуванні ЦД 2 типу, що



поглиблюється при наявності захворювань пов'язаних з запальним процесом, а саме ОА.

### **Перспективи подальших досліджень**

Перспективним напрямком є ретельне дослідження участі гормонів жирової тканини з різним спектром дії в патогенезі ЦД 2 типу та при поєднанні його з іншою віковою патологією. Вивчення динаміки змін цих показників дадуть змогу оптимізувати відповідні діагностичні стратегії.

### **Список літератури**

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas.- 5th ed.- Brussels, Belgium, International Diabetes Federation,2011.-137p., American Diabetes Assosiation,2010,
2. Эндокринология: Руководство для врачей/ Под ред. Заслуженного врача РФ, заслуженного работника высшей школы РФ проф. В.В. Потемкина. - М.:ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство»,2013.-776 с.: ил.+вкл 10с.
3. Butler A.E., Jonson J., Banner-Weir S et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in human with type 2 diabetes-mellirus// Diabetes.- 2003.-Vol.358.-P.1192-1198
4. Nadeau K, Zeitler PS. A boost to the study of insulin secretion in children and adolescents // J Pediatr, 2008. – May, Vol. 152(5). – p. 603-604.
5. Паньків В.І. Інсулінорезистентність як ключовий патофізіологічний механізм розвитку метаболічного синдрому./В.І. Паньків//Практична ангіологія,2012.- 5-6 (55).- <http://angiology.com.ua/articles/?cat=lecture>
6. Kolb H. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. / H. Kolb, T. Mandrup-Poulsen // Diabetologia, 2010. - Jan; Vol. 53(1). – p. 10-20.
7. Wang X. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis /X. Wang, D. Hunter, J. Xu, C. Ding// Osteoarthritis and Cartilage,2015. – Vol.23, №1. - p.22-30

8. Балабанова Р.М. Роль интерлейкина 1 при остеоартрозе и возможности его блокирования./ Р.М. Балабанова // Совр ревматол, 2011.-№1.-с.58–62.
9. Roman-Blas J.A. Modulation of TGF-beta signaling by proinflammatory cytokines in articular chondrocytes / J.A. Roman-Blas, D.G. Stokes, S.A. Jimenez // Osteoarthritis Cartilage, 2007. – № 6. – p. 27.
10. Human knee synovial fluid cytokines correlated with grade of knee osteoarthritis / C. Thomas Vangsness [et al.] // Bulletin of the NYU hospital of Joint Diseases, 2011. – № 2. – p. 122-127.
11. Симбирцев А. С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека /А. С. Симбирцев// Медицинский академический журнал, 2013. - Том 13, № 3. - с. 18-41.
12. Коваленко В.М., Борткевич О.П. Остеоартроз. Практична настанова — 3-тє вид., доп., зі змінами. МОРІОН, Київ, 2010. - 608 с.

**Взаимосвязь фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина- $1\beta$  и их влияние на углеводный обмен у больных с сочетанным течением сахарного диабета 2 типа и остеоартроза**

Олейник М.А.

Харьковский национальный медицинский университет

**Резюме.** *Цель исследования* - изучение взаимосвязей между концентрацией ИЛ- $1\beta$  и ФНО- $\alpha$  и оценка их влияния на углеводный обмен у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа и при сочетании его с остеоартрозом (ОА).

*Материалы и методы.* Было обследовано 48 больных (15 мужчин и 33 женщины) средний возраст  $55,91 \pm 1,04$  лет с СД 2 типа и при сочетании его с ОА. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

*Результаты и обсуждение.* Установлено значимое повышение содержания этих цитокинов и наличие значительных корреляционных связей между ними и показателями углеводного обмена у исследуемых больных.

*Выводы.* Повышение уровней интерлейкина-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  в крови, их прямое взаимодействие, а также связь этих цитокинов с показателями углеводного обмена дает возможность предположить, что они являются дополнительными показателями прогрессирования метаболических изменений и усугубления инсулинорезистентности.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, остеоартроз, цитокины, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин-1 $\beta$ .

**The relationship between tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$  and their effect on carbohydrate metabolism in patients with the combined course of type 2 diabetes and osteoarthritis**

Oliinyk M. O.

*Kharkiv National Medical University*

**Resume.** *The purpose* of the research - to study the relationship between the concentration of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ , and assess their impact on carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and its combination with osteoarthritis (OA). *Materials and methods.* 48 patients were examined (15 men and 33 women), mean age  $55.91 \pm 1.04$  with type 2 DM, and its combination with OA. The control group consisted of 20 healthy individuals. *Results and discussion.* The significant increase in the content of these cytokines and the presence of significant correlations between them and carbohydrate metabolism in the studied patients were determined. *Conclusions.* Increased levels of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in the blood, their direct interaction and the relationship of these cytokines with carbohydrate metabolism makes it possible to assume that they are additional indicators of the progression of metabolic changes and aggravation of the insulin resistance.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, osteoarthritis, cytokines, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ .