



УДК 616.379-008.64:616.15

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.4.2021.237340>

Лучицький Є.В. , Лучицький В.Є. , Зубкова Г.А., Рибальченко В.М., Складанна І.І.
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Концентрація ендотеліну, інтерлейкінів-6 і -10 у крові чоловіків, хворих на цукровий діабет

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(4):280-286. doi: 10.22141/2224-0721.17.4.2021.237340

Резюме. Актуальність. Патологічна активація цитокінів є однією з ключових ланок у патогенезі цукрового діабету і розвитку його ускладнень, зокрема, з боку серцево-судинної системи. На думку переважної більшості дослідників, дисбаланс про- і протизапальних цитокінів у хворих на цукровий діабет (ЦД) є вагомим фактором ризику смерті від серцево-судинних захворювань. **Мета дослідження:** визначення концентрації маркерів неспецифічної запальної реакції (інтерлейкін (ІЛ) -6, ІЛ-10) у крові в чоловіків із цукровим діабетом і їх асоціації з рівнями глікованого гемоглобіну й індексом маси тіла. **Матеріали та методи.** Обстежено 46 чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, і 28 чоловіків, хворих на ЦД 1-го типу. За результатами дисперсійного аналізу групи контролю, ЦД 2-го типу і ЦД 1-го мали вірогідні відмінності за низкою показників. **Результати.** Проведений кореляційний аналіз отриманих показників концентрації інтерлейкінів засвідчив, що в чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, віком до 50 років показники концентрації ІЛ-6 вірогідно позитивно корелювали з показниками концентрації ІЛ-10 у крові (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,562; $p < 0,031$) і негативно — з тривалістю ЦД (коефіцієнт кореляції Спірмена $-0,508$; $p < 0,031$). У групі пацієнтів із ЦД 2-го типу віком 50 років і старших відмічалася позитивна кореляція показників концентрації ІЛ-6 у крові з показниками концентрації ІЛ-10 у крові (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,509; $p < 0,031$), показників концентрації ІЛ-10 у крові — з рівнями HbA1c (показниками концентрації ІЛ-10 у крові (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,391; $p < 0,04$) і показниками тривалості ЦД (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,551; $p < 0,005$). У групі пацієнтів із ЦД 1-го типу спостерігалася позитивна кореляція показників концентрації ІЛ-6 у крові з показниками концентрації ІЛ-10 у крові (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,707; $p < 0,001$) і позитивна кореляція показників концентрації ІЛ-10 з показниками тривалості ЦД (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,379; $p < 0,039$). **Висновки.** Середні рівні ІЛ-6 були вірогідно підвищені в чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, віком 50 років і старших. Середні рівні ІЛ-10 були вірогідно підвищені в чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, незалежно від віку пацієнтів. Встановлена вірогідна позитивна кореляція між показниками ІЛ-6 і ІЛ-10 в обстежених пацієнтів із ЦД 2-го типу незалежно від віку і в пацієнтів із ЦД 1-го типу.

Ключові слова: інтерлейкін-10; інтерлейкін-6; ендотелін; цукровий діабет; чоловіки

Вступ

За даними експертів ВООЗ, до 2025 р. у світі буде нараховуватися понад 490 млн хворих на цукровий діабет (ЦД), причому близько 90 % з них будуть хворіти на ЦД 2-го типу. У патогенезі ЦД 2-го типу і його ускладнень суттєве значення відіграють патологічна активація цитокінів, інсулінорезистентність (ІР), перекисне окиснення ліпідів, які також беруть участь у патогенезі атеросклерозу [1, 2]. Адипокіни й цитокіни,

що секретуються вісцеральною жировою тканиною, беруть участь у розвитку й підтриманні інсулінорезистентності, гіперглікемії і судинних ускладнень ЦД 2-го типу. Відкриття цитокінів справило значний вплив на з'ясування патогенезу численних запальних і аутоімунних захворювань, у тому числі цукрового діабету [3]. До цитокінів відносять велику групу протеїнів і поліпептидів, які беруть участь у міжклітинній передачі сигналів в імунній системі й регулюють життєво важ-



© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Лучицький Євген Васильович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу репродуктивної ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: evgenluchytskiy@gmail.com, контактний телефон +380975026535.

For correspondence: Evgen Luchytskiy, DM, Professor, Department of reproductive endocrinology, SI "V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: evgenluchytskiy@gmail.com, phone +380975026535.

Full list of authors information is available at the end of the article.

ливі процеси. Розрізняють прозапальні цитокіни: інтерлейкін (ІЛ) 1, ІЛ-6, ІЛ-16, фактор некрозу пухлини α (ФНП- α) і протизапальні: ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10.

ЦД 2-го типу є одним із найважливіших чинників ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), при ньому погіршується стан коронарних артерій і міокарда внаслідок розвитку мікро- і макроангіопатій, нейропатії, метаболічних порушень [4]. ЦД є настільки сильним фактором розвитку серцево-судинної патології, що його прирівнюють до еквівалентів ішемічної хвороби серця (ІХС). Результати дослідження OASIS продемонстрували, що ризик смерті внаслідок будь-яких серцево-судинних причин абсолютно однаковий у хворих на ЦД без попереднього анамнезу ІХС і у хворих без ЦД, які мали в анамнезі дані про ССЗ [5]. Ці дані дали можливість АСА прирівняти ЦД до ССЗ.

Вважають, що прозапальні цитокіни, імовірно, відіграють певну роль у розвитку ЦД 2-го типу і його ускладнень, а підвищений рівень цих факторів може бути незалежним чинником ризику розвитку ССЗ. Серед хворих на ЦД 2-го типу близько 50 % пацієнтів уже можуть мати ознаки судинної патології на момент встановлення діагнозу, а серцево-судинні захворювання на даний час є головною причиною смерті [6].

ІЛ-6 — цитокін, що відіграє головну роль у розвитку запалення, імунної відповіді. Він секретується адипоцитами й макрофагами, діє дистально від місця секреції, разом з ФНП- α , резистинном, адипонектином і вісфатином належить до основних адипокінів, які беруть участь у формуванні ІР [8–11], а також сприяє прогресуючому розвитку системного атеросклерозу [9–12].

За даними літератури, в обстежених пацієнтів із ЦД 2-го типу спостерігаються підвищені рівні запальних цитокінів ІЛ-6, ФНП- α і С-реактивного білка (СРБ) [10]. Більше того, вважають, що за високими рівнями запальних цитокінів можна передбачати розвиток цукрового діабету 2-го типу, а також вони підвищені на ранніх стадіях ЦД 2-го типу [11]. Найбільш висока концентрація ІЛ-6 спостерігається в пацієнтів із ЦД 2-го типу й надлишковою масою тіла [12, 13]. Однак вважають, що стійке підвищення рівнів ІЛ-6 у крові в пацієнтів із ЦД 2-го типу є самостійною зміною, а не тільки залежить від ожиріння.

Дослідження, проведені в пацієнтів із ЦД після перенесеного епізоду прогресуючої стенокардії, показали більш високі рівні маркерів запалення — СРБ, ФНП- α та ІЛ-6, причому виявлений прямий кореляційний зв'язок цих показників з рівнями HbA1c і глікемії натще [5].

ІЛ-10 є потужним інгібітором протизапальної активності, включно з гальмуванням продукції ІЛ-6 [13, 14], а нижчі концентрації його пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ЦД 2-го типу і МС [15]. Збільшення продукції ІЛ-10 спостерігається при покращенні ендотеліальної функції у хворих з ІХС, сприяє дестабілізації атеросклеротичної бляшки, зниженню ризику повторного інфаркту міокарда [16].

Дослідження, проведені в пацієнтів із ЦД 2-го типу, засвідчили, що рівні ІЛ-6 у крові були підвищені у хворих на ЦД 2-го типу, однак рівні ІЛ-10 і ФНП- α в обстежених пацієнтів вірогідно не відрізнялися від рівнів

у осіб контрольної групи [9]. Подібні результати були отримані в обстежених пацієнтів, які приймали інсулін або пероральні препарати. Рівні ІЛ-6 мали вірогідну кореляцію з індексом маси тіла (ІМТ), окружністю талії (ОТ) та ІЛ-10. Однак лінійний регресивний аналіз не показав вірогідної кореляції статті, віку, ІМТ, ОТ, концентрації глюкози натще з рівнями ІЛ-6, ІЛ-10 і ФНП- α ($p > 0,05$ для всіх).

Однак інші автори встановили, що в пацієнтів із ЦД 2-го типу концентрація ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-15 у крові в обстежених пацієнтів була знижена, тоді як рівні ІЛ-10 були підвищені порівняно з аналогічними показниками в контрольній групі. Середні величини ІЛ-6 у пацієнтів із ЦД 2-го типу були вірогідно нижчі ($1,76 \pm 2,50$ пг/мл) порівняно з контрольною групою (43 ± 20 пг/мл) ($p < 0,0001$), причому спостерігався великий розкид показників концентрації ІЛ-6 у крові в обстежених пацієнтів. Відмічалися вірогідні кореляції між рівнем HbA1c і показниками ІЛ-6 та ІМТ [17].

Концентрація ІЛ-10 була вірогідно знижена в крові пацієнтів із МС [18]. Показники ІЛ-10 вірогідно корелювали з рівнями ІЛ-6 і ФНП- α .

Отже, проведений аналіз літературних даних засвідчив, що як прозапальний ІЛ-6, так і протизапальний ІЛ-10 беруть участь у патогенезі цукрового діабету, подальшому розвитку захворювань серцево-судинної системи. Однак дані стосовно концентрації цих інтерлейкінів у крові пацієнтів, хворих на ЦД, неоднозначні й суперечливі.

Мета дослідження — визначення концентрації маркерів неспецифічної запальної реакції (ІЛ-6 та ІЛ-10) у крові в чоловіків із цукровим діабетом і їх асоціації з рівнями глікованого гемоглобіну й індексом маси тіла.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 46 чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу, і 28 чоловіків, хворих на цукровий діабет 1-го типу. Пацієнти з ЦД 2-го типу були розподілені на дві групи за віком: 1-ша група — чоловіки віком до 50 років, 2-га група — чоловіки віком 50 років і старші. При обстеженні в пацієнтів визначали рівень глікованого гемоглобіну й індекс маси тіла (табл. 1).

Дослідження проведені в атестованій клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Рівень гормонів визначали імуноферментним методом стандартними наборами фірми DRG, Німеччина, рівень інтерлейкінів — наборами фірми «Вектор-Бест», Росія. Усі вимірювання проводили на аналізаторі Stat Fax 3200.

Статистичну обробку проводили за допомогою пакета SPSS 21.0. Для побудови графіків використовували вільне програмне забезпечення R 3.2.5. У разі нормального розподілу дані подані у вигляді середнього значення й стандартної помилки. Порівняння між групами проводили за критерієм Стьюдента. Вірогідно значущими вважали значення $p < 0,05$. Коефіцієнт кореляції Спірмена застосований для з'ясування тісноти зв'язку між двома показниками. Пов'язаний (відносний) ризик (RR) розраховували за допомогою таблиць спряженості за критерієм Фішера з корекцією за Єйтсом.

Результати

Показники тривалості ЦД, віку, ІМТ і глікованого гемоглобіну в обстежених нами пацієнтів подані в табл. 1.

В обстежених пацієнтів із ЦД 2-го типу віком до 50 років середній рівень HbA1c становив $8,11 \pm 0,24$ (95% ДІ 6,09–10,20) %, у групі хворих віком 50 років і старших — $8,72 \pm 0,37$ (95% ДІ 6,51–10,30) % і в групі пацієнтів із ЦД 1-го типу — $8,53 \pm 0,33$ (95% ДІ 6,0–13,73) %. Тобто практично в усіх обстежених нами пацієнтів його рівні були підвищені, що засвідчило декомпенсацію діабету. Середній показник ІМТ у групі обстежених пацієнтів із ЦД 2-го типу віком до 50 років становив $31,0 \pm 1,05$ (95% ДІ 23,84–38,30) кг/м², у групі хворих віком 50 років і старших — $30,68 \pm 0,85$ (95% ДІ 23,0–40,14) кг/м², і в групі пацієнтів із ЦД 1-го типу середній показник ІМТ становив $23,87 \pm 0,64$ (95% ДІ 19,28–31,61) кг/м². Ці дані засвідчили підвищений середній рівень ІМТ у пацієнтів, хворих на цукровий діабет 2-го типу, незалежно від віку і нормальний ІМТ у чоловіків із ЦД 1-го типу.

У чоловіків із ЦД 1-го типу на момент обстеження вік не перевищував 50 років. Тривалість цукрового діабету становила в пацієнтів із ЦД 2-го типу віком до 50 років $7,00 \pm 1,06$ (95% ДІ 4,76–9,23) року, віком 50 років і старших — $11,97 \pm 1,42$ (95% ДІ 9,08–14,85) року і в чоловіків із ЦД 1-го типу — $7,00 \pm 1,15$ (95% ДІ 9,64–14,31) року (табл. 1).

Показники концентрації досліджуваних інтерлейкінів у крові в пацієнтів із цукровим діабетом 1-го і 2-го типу подані в табл. 2.

Середня концентрація ІЛ-6 у крові в чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, віком до 50 років становила

$0,65 \pm 0,13$ (95% ДІ 0,37–0,93) пг/мл і вірогідно не відрізнялася від аналогічного показника в осіб контрольної групи (табл. 2). При аналізі індивідуальних показників ІЛ-6 у крові було встановлено, що підвищений рівень ІЛ-6 спостерігався в 5 обстежених пацієнтів із ЦД 2-го типу, у 6 пацієнтів цей показник знаходився в межах нормальних коливань, а в 7 пацієнтів був зниженим.

У чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, віком 50 років і старших середня концентрація ІЛ-6 у крові становила $0,79 \pm 0,90$ (95% ДІ 0,580–1,014) пг/мл і була вірогідно підвищена порівняно з аналогічним показником у чоловіків контрольної групи (табл. 2). Аналіз показників концентрації ІЛ-6 у крові в окремих пацієнтів даної групи показав, що рівні ІЛ-6 були підвищені в 10 обстежених пацієнтів, знаходилися в межах нормальних коливань у 9 пацієнтів і були зниженими в 9 пацієнтів.

У чоловіків із ЦД 1-го типу середня концентрація ІЛ-6 у крові становила $0,45 \pm 0,08$ (95% ДІ 0,28–0,62) пг/мл і вірогідно не відрізнялася від показника в чоловіків контрольної групи (табл. 2). Аналіз індивідуальних показників показав, що рівні ІЛ-6 у крові були підвищеними в 9 пацієнтів, нормальними — у 8 і зниженими — у 12 обстежених пацієнтів.

Концентрація ІЛ-10 була визначена в 44 пацієнтів із ЦД 2-го типу. Середня концентрація ІЛ-10 у крові в чоловіків із ЦД 2-го типу віком до 50 років була вірогідно підвищена й становила $2,83 \pm 0,49$ (95% ДІ 1,78–3,89) пг/мл (табл. 2). Аналіз показників концентрації ІЛ-10 у крові в пацієнтів даної групи показав, що його рівні були підвищені в 17 обстежених пацієнтів і знаходилися в межах верхньої границі нормальних коливань в 1 пацієнта. У чоловіків, хворих на цукровий діабет

Таблиця 1. Показники обстежених осіб, $M \pm m$ (95% ДІ)

Показник	Група	Контроль	ЦД 2-го типу < 50 років	ЦД 2-го типу \geq 50 років	ЦД 1-го типу
Вік, роки		$42,77 \pm 0,88$ (40,91–44,65)	$43,41 \pm 0,88$ (41,53–45,29)	$64,12 \pm 1,22$ (61,64–66,57)	$33,44 \pm 2,07$ (29,25–37,62)
Тривалість ЦД, роки		–	$7,00 \pm 1,06$ (4,76–9,23)	$11,97 \pm 1,42$ (9,08–14,85)	$11,97 \pm 1,15$ (9,64–14,31)
ІМТ, бали		$21,16 \pm 0,30$ (20,51–21,82)	$31,00 \pm 1,05^*$ (28,71–33,29)	$30,68 \pm 0,85^*$ (28,95–32,43)	$23,87 \pm 0,64^{# \wedge}$ (22,58–25,17)
HbA1c, %		$5,08 \pm 0,16$ (4,74–5,42)	$8,11 \pm 0,24^*$ (7,58–8,64)	$8,72 \pm 0,37^*$ (7,96–9,49)	$8,53 \pm 0,33^*$ (7,85–9,19)

Примітки: * — $p < 0,001$, множинні порівняння з контролем, поправка Бонферроні; # — $p < 0,01$, множинні порівняння з групою ЦД 2-го типу віком до 50 років, поправка Бонферроні; ^ — $p < 0,001$, множинні порівняння з групою ЦД 2-го типу віком 50 років і старше, поправка Бонферроні.

Таблиця 2. Показники ендотеліну, ІЛ-6 і ІЛ-10 в обстежених пацієнтів, $M \pm m$ (95% ДІ)

Показник	Група	Контроль	ЦД 2-го типу < 50 років	ЦД 2-го типу \geq 50 років	ЦД 1-го типу
Ендотелін, фмоль/л		$0,140 \pm 0,023$ (0,09–0,19)	$0,530 \pm 0,102^{**}$ (0,32–0,75)	$0,41 \pm 0,13^*$ (0,14–0,68)	$0,69 \pm 0,13^*$ (0,39–0,99)
ІЛ-6, пг/мл		$0,51 \pm 0,07$ (0,35–0,67)	$0,65 \pm 0,13$ (0,37–0,93)	$0,79 \pm 0,90^{**}$ (0,580–1,014)	$0,45 \pm 0,08$ (0,28–0,62)
ІЛ-10, пг/мл		$0,320 \pm 0,045$ (0,22–0,42)	$2,83 \pm 0,49^{**}$ (1,78–3,89)	$1,89 \pm 0,24^{**}$ (1,39–2,39)	$1,95 \pm 0,22^{**}$ (1,49–2,39)

Примітки: * — $p < 0,05$, множинні порівняння з контролем, поправка Бонферроні; ** — $p < 0,001$, множинні порівняння з контролем, поправка Бонферроні.

бет 2-го типу, віком 50 років і старших середній рівень ІЛ-10 був вірогідно підвищеним і становив $1,89 \pm 0,24$ (95% ДІ 1,39–2,39) пг/мл. Аналіз показників концентрації ІЛ-10 у крові пацієнтів даної групи показав, що його рівні були підвищені в 9 обстежених пацієнтів, знаходилася в межах нормальних коливань у 9 пацієнтів і були зниженими в 10 обстежених.

Отже, проведеними дослідженнями встановлено, що в чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, спостерігалися як підвищені, так і нормальні й знижені показники концентрації ІЛ-6 у крові. У пацієнтів віком понад 50 років і старших середній рівень ІЛ-6 був вірогідно підвищеним, тоді як у пацієнтів із ЦД 2-го типу віком до 50 років і з ЦД 1-го типу середній рівень його не відрізнявся вірогідно від аналогічного показника в здорових чоловіків. Натомість середня концентрація ІЛ-10 у крові була вірогідно підвищена в чоловіків із ЦД 2-го типу і ЦД 1-го типу.

За результатами дисперсійного аналізу групи контролю, ЦД 2-го типу і ЦД 1-го типу мали вірогідні відмінності за низкою показників. Проведений кореляційний аналіз отриманих показників концентрації інтерлейкінів засвідчив, що в чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, віком до 50 років показники концентрації ІЛ-6 вірогідно позитивно корелювали з показниками концентрації ІЛ-10 у крові (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,562; $p < 0,031$) і негативно — із тривалістю цукрового діабету (коефіцієнт кореляції Спірмена $-0,508$; $p < 0,031$). У групі пацієнтів із ЦД 2-го типу віком 50 років і старших відмічалася позитивна кореляція показників концентрації ІЛ-6 у крові з показниками концентрації ІЛ-10 у крові (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,509; $p < 0,031$), показників концентрації ІЛ-10 у крові — з рівнями глікованого гемоглобіну (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,391; $p < 0,04$) і показниками тривалості ЦД (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,551; $p < 0,005$). У групі пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу спостерігалася позитивна кореляція показників концентрації ІЛ-6 у крові з показниками концентрації ІЛ-10 у крові (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,707; $p < 0,001$) і позитивна кореляція показників концентрації ІЛ-10 з показниками тривалості ЦД (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,379; $p < 0,039$).

Обговорення

Проведеними нами дослідженнями встановлено вірогідне підвищення середніх рівнів ІЛ-6 в обстежених чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, віком 50 років і старших, тоді як у пацієнтів віком до 50 років вірогідної різниці щодо середнього рівня ІЛ-6 у крові не відзначалося. У чоловіків із ЦД 1-го типу середня концентрація ІЛ-6 у крові також вірогідно не відрізнялася від показника в чоловіків контрольної групи. У той же час при аналізі індивідуальних рівнів ІЛ-6 у крові в обстежених пацієнтів усіх груп відмічався поліморфізм показників концентрації ІЛ-6: рівні його були підвищеними, нормальними й зниженими в пацієнтів усіх груп.

Відомо, що цитокіни, які секретуються вісцеральною жировою тканиною, беруть участь у розвитку й підтриманні ІР, гіперглікемії і судинних ускладнень ЦД

2-го типу [19]. ЦД 2-го типу асоційований з численними клітинними факторами, що запускають запальні сигнальні каскади (прозапальні цитокіни й сигнальні молекули, транскрипційні фактори, адипокіни, хемокіни, молекули адгезії, ядерні рецептори) [1]. Численні фактори підтримують причинно-наслідковий зв'язок між метаболічним стресом і хронічним низькоінтенсивним запаленням, що розглядається як подальша руйнівна сила ускладнень, асоційованих із ЦД 2-го типу [20]. Гіперпродукція прозапального ІЛ-6 за наявності ІР і гіперінсулінемії знижує активність фібринолітичної системи, сприяє розвитку тромбозів, потенціює розвиток ангіопатії. Атерогенну дію також чинить знижена продукція протизапального ІЛ-10. Більше того, дослідження рівня цитокінів продемонструвало їх важливу роль у прогнозуванні прогресуючої стенокардії у хворих на ЦД 2-го типу, оскільки рівні прозапального ІЛ-6 у крові були вищими в пацієнтів з несприятливим прогнозом, а рівні протизапального чинника ІЛ-10 були, навпаки, вірогідно вищими в групі хворих зі сприятливим перебігом ІХС [7]. Нами встановлено, що в чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, віком до 50 років показники концентрації ІЛ-6 вірогідно негативно корелювали з тривалістю цукрового діабету (коефіцієнт кореляції Спірмена $-0,508$; $p < 0,031$), а в групі пацієнтів із ЦД 2-го типу віком 50 років і старших відмічалася позитивна кореляція показників концентрації ІЛ-6 у крові з показниками концентрації ІЛ-10 (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,509; $p < 0,031$).

Прямий взаємозв'язок між рівнями ІЛ-6 і тривалістю, ступенем компенсації ЦД 2-го типу і рівнями HbA1c і ступенем ураження коронарних судин уже був встановлений [21]. Більше того, підвищення маркерів запалення спостерігалось у здорових добровольців, що може, на думку авторів, бути передвісником порушення вуглеводного й жирового обміну у таких осіб.

В обстежених нами пацієнтів відмічався великий розкид отриманих результатів рівнів ІЛ-6. Подібні дані були отримані при обстеженні 57 пацієнтів із ЦД 2-го типу [17]. За даними авторів, концентрація ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-15 у крові в обстежених пацієнтів була знижена. Середні величини ІЛ-6 були вірогідно нижчими ($p = 0,0001$) у пацієнтів із ЦД 2-го типу ($1,76 \pm 2,50$ пг/мл) порівняно з контрольною групою (43 ± 20 пг/мл), причому відзначався великий розкид показників, як і в нашому дослідженні. Спостерігалися вірогідні кореляції між показниками HbA1c і ІЛ-6, ІМТ. У той же час середні рівні ІЛ-10 в обстежених пацієнтів із ЦД 2-го типу були вірогідно підвищені. Подібні результати отримані в нашому дослідженні. Вважають, що за високими рівнями запальних цитокінів можна передбачати розвиток ЦД 2-го типу, і вони також є підвищеними на ранніх стадіях ЦД 2-го типу [11]. Автори вважають, що великий розкид показників може бути зумовлений тривалістю діабету, оскільки в більшості пацієнтів вона перевищувала 5 років, невеликою кількістю обстежених пацієнтів і різницею у віці й статі обстежених (вік осіб контрольної групи був нижчим). Також автори знайшли вірогідну кореляцію рівнів ІЛ-6 із HbA1c.

Вірогідно вищі показники ІЛ-6 у крові спостерігалися в пацієнтів з ЦД 2-го типу, які перенесли епізод прогресуючої стенокардії, ніж у хворих без цукрового діабету [7]. Також у пацієнтів із ЦД 2-го типу встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнями ІЛ-6 і показниками концентрації глікованого гемоглобіну й глікемії натще. Дослідження добровольців у рамках програми Physicians Health Study показали, що в обстежених з підвищеним вихідним рівнем ІЛ-6 у крові ризик розвитку ІМ вірогідно вищий порівняно з пацієнтами з нормальними рівнями ІЛ-6, а підвищена концентрація його вважається предиктором несприятливого прогнозу в пацієнтів з ІМ, нестабільною стенокардією і розвитком серцево-судинної смертності [21].

За результатами наших досліджень встановлено, що середні рівні протизапального ІЛ-10 були підвищені в пацієнтів із ЦД 2-го типу незалежно від віку, а також у чоловіків, хворих на ЦД 1-го типу. У чоловіків з ЦД 2-го типу віком 50 років і старших встановлена вірогідна позитивна кореляція рівнів ІЛ-10 із тривалістю ЦД. У групі чоловіків віком до 50 років і з ЦД 1-го типу такої асоціації не виявлено. Підвищені рівні ІЛ-10 були підтверджені в пацієнтів із ЦД 2-го типу в низці робіт [17]. Цитокин ІЛ-10 проявляє протизапальні властивості, оскільки є інгібітором синтезу прозапальних цитокінів, пригнічує проліферативну відповідь Т-клітин на антигени, зменшує активність макрофагів і надлишковий ріст ендотелію [16]. ІЛ-10 зменшує продукцію вільних радикалів кисню, посилює вивільнення розчинних рецепторів ФНП- α , що призводить до зменшення активності ФНП- α і послаблення його негативних ефектів при серцевій недостатності [22]. ІЛ-10 є антизапальним цитокином, антагоністом ІЛ-6 і ФНП- α , що модулює системне запалення. Дослідження в осіб старших вікових груп демонструють, що низькі рівні ІЛ-10 асоційовані з ІР і ЦД 2-го типу, обернено корелюючи з показниками глікованого гемоглобіну й рівнями глюкози натще [23, 24]. Збільшення продукції ІЛ-10 спостерігається при покращанні ендотеліальної функції у хворих з ІХС, сприяє дестабілізації атеросклеротичної бляшки, зниженню ризику повторного інфаркту міокарда. Вважають, що підвищені рівні ІЛ-10 пригнічують активність прозапальних цитокінів [25], позитивно асоціюються з прозапальними цитокинами, включно з ІЛ-6 і СРБ, відіграючи протективну роль [26–28]. У нашому дослідженні встановлена позитивна кореляційна асоціація між рівнями ІЛ-10 і рівнями ІЛ-6 у крові в обстежених пацієнтів, хворих на ЦД 2-го типу, незалежно від віку й у пацієнтів із ЦД 1-го типу.

У той же час у низці досліджень було встановлено, що на тлі підвищених рівнів ІЛ-6 у крові в пацієнтів із ЦД 2-го типу рівні ІЛ-10 і ФНП- α в обстежених пацієнтів вірогідно не відрізнялися в осіб контрольної групи. Подібні результати були отримані у 102 обстежених пацієнтів, які приймали інсулін або пероральні препарати. Рівні ІЛ-6 мали вірогідну кореляцію з ІМТ, ОТ та ІЛ-10. Однак лінійний регресивний аналіз не показав вірогідної кореляції статі, віку, ІМТ, ОТ, концентрації глюкози натще з рівнями ІЛ-6, ІЛ-10 і ФНП- α ($p > 0,05$ для всіх) [29]. Більше того, встановлено, що на тлі підвищеної концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП- α) у пацієнтів

із ЦД 2-го типу і МС концентрація протизапальних цитокінів (ІЛ-10, грелін, адипонектин) була знижена, і цей факт передбачає, що при низьких рівнях ІЛ-10 і адипонектину ризик розвитку МС і його складових є вірогідно вищим. Тому не ясно, чи вищі рівні ІЛ-10 забезпечують протекцію стосовно розвитку ЦД 2-го типу, зменшуючи продукцію прозапальних цитокінів, чи підвищені рівні ІЛ-10 при ЦД 2-го типу є результатом компенсаторної відповіді на підвищення запальних медіаторів, первинно ФНП- α та ІЛ-6. Позитивна кореляція між рівнями ІЛ-6 та ІЛ-10 вказує, що при ЦД 2-го типу підвищення рівнів прозапальних медіаторів може спричиняти компенсаторне підвищення рівнів протизапальних цитокінів, контролюючи субклінічне запалення.

Підвищений рівень ІЛ-6 має місце в пацієнтів із ЦД 2-го типу, інфарктом міокарда, нестабільною стенокардією і розвитком серцево-судинної смертності і вважається предиктором несприятливого прогнозу в пацієнтів із гострим коронарним синдромом. Обстеження 140 хворих із нестабільною стенокардією, із яких 63 пацієнти мали ЦД 2-го типу, показало, що у хворих з несприятливим річним прогнозом розвитку ССЗ, прогресуючої нестабільної стенокардії рівні ІЛ-6 були значно вищими, ніж у хворих зі сприятливим прогнозом. Рівень протизапального ІЛ-10 був, навпаки, вірогідно вищим у групі пацієнтів зі сприятливим перебігом ІХС [7].

Пацієнти із ЦД 2-го типу і серцево-судинними ускладненнями характеризуються значно більш тяжким ураженням коронарних артерій і поганим прогнозом, що диктує необхідність більш ранньої діагностики й розробки нових підходів до їх лікування. Цитокиновий дисбаланс значною мірою асоційований з підвищеними ризиками розвитку цукрового діабету 2-го типу й кардіометаболічних ускладнень. Цукровий діабет 2-го типу розглядається як прозапальний стан, отже, про- і протизапальні маркери можуть розглядатися як патогенетичні фактори. Біомаркери визначені характеристиками, які можуть бути використані як індикатор біологічного стану, відображаючи повний спектр захворювання від найбільш ранніх маніфестацій до термінальних станів. Вони можуть бути використані не тільки для клінічної діагностики, але й для моніторингу клінічної відповіді й корисності ефектів терапевтичних стратегій.

Висновки

Середні рівні ІЛ-6 були вірогідно підвищені в чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу, віком 50 років і старших.

Середні рівні ІЛ-10 були вірогідно підвищені в чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу, незалежно від віку пацієнтів.

Встановлена вірогідна позитивна кореляція між показниками ІЛ-6 і ІЛ-10 в обстежених пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу незалежно від віку та в пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

- Hameed I, Masoodi SR, Mir SA, Nabi M, Ghazanfar K, Ganai BA. Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World J Diabetes*. 2015 May 15;6(4):598-612. doi: 10.4239/wjd.v6.i4.598.
- Gorshkov IP, Zolodov VI. The adipokines role in pathogenesis of the 2nd type diabetes mellitus and metabolic syndrome (review). *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2010;12(1):132-134. (in Russian).
- Zak KP, Tronko ND, Popova VV, Butenko AK. Diabetes, Immunity, Cytokines. Kyiv: Kniga-plyus; 2015. 485 p. (in Russian).
- Zhuravlyova LV, Sokolnikova NV. Interaction of adipokines and proinflammatory interleukins in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal*. 2012;(45):13-17. (in Ukrainian).
- Gerber Y, Tanne D, Medalie JH, Goldbourt U. Serum uric acid and long-term mortality from stroke, coronary heart disease and all causes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006 Apr;13(2):193-8. doi: 10.1097/01.hjr.0000192745.26973.00.
- Gozhenko AI, Kuznetsova AS, Kuznetsova YeS, Byts' TN, Susla AB. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of complications of diabetes mellitus. Message 1. Endothelial dysfunction: etiology, pathogenesis, and diagnostic methods. *Endocrinologia*. 2017; 22(2):171-81.
- Peng Z, Sun Y, Lv X, Zhang H, Liu C, Dai S. Interleukin-6 Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Feb 5;11(2):e0148531. doi: 10.1371/journal.pone.0148531.
- Dutheil F, Gordon BA, Naughton G, et al. Cardiovascular risk of adipokines: a review. *J Int Med Res*. 2018 Jun;46(6):2082-2095. doi: 10.1177/0300060517706578.
- Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, et al. Association between hormones and metabolic syndrome in older Italian men. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Dec;54(12):1832-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00963.x.
- Marques-Vidal P, Bastardot F, von Känel R, et al. Association between circulating cytokine levels, diabetes and insulin resistance in a population-based sample (CoLaus study). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Feb;78(2):232-41. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04384.x.
- Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM; Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 2002 Apr;51(4):1131-7. doi: 10.2337/diabetes.51.4.1131.
- Top C, Uslu SA, Onde ME. The relationship between body surface area and insulin resistance, serum IL-6 levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2009;58(Suppl 1):167-168.
- Aroor AR, McKarns S, Demarco VG, Jia G, Sowers JR. Maladaptive immune and inflammatory pathways lead to cardiovascular insulin resistance. *Metabolism*. 2013 Nov;62(11):1543-52. doi: 10.1016/j.metabol.2013.07.001.
- Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:683-765. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.683.
- McDade TW, Tallman PS, Adair LS, Borja J, Kuzawa CW. Comparative insights into the regulation of inflammation: levels and predictors of interleukin 6 and interleukin 10 in young adults in the Philippines. *Am J Phys Anthropol*. 2011 Nov;146(3):373-84. doi: 10.1002/ajpa.21586.
- Tsoi LG, Zalova TB, Satieva NS, Rysmatova FT, Polupanov AG, Sabirov IS. Association of cytokine hemodynamic and metabolic factors in individuals at high risk of cardiovascular complications. *Vestnik KRSU*. 2017;17(7):76-79. (in Russian).
- Al-Shukaili A, Al-Ghafri S, Al-Marhoobi S, Al-Abri S, Al-Lawati J, Al-Maskari M. Analysis of inflammatory mediators in type 2 diabetes patients. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:976810. doi: 10.1155/2013/976810.
- Choi KM, Ryu OH, Lee KW, et al. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Feb;75(2):235-40. doi: 10.1016/j.diabres.2006.06.019.
- Hansen D, Dendale P, Beelen M, et al. Plasma adipokine and inflammatory marker concentrations are altered in obese, as opposed to non-obese, type 2 diabetes patients. *Eur J Appl Physiol*. 2010 Jun;109(3):397-404. doi: 10.1007/s00421-010-1362-5.
- Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin Sci (Lond)*. 2013 Feb;124(3):139-52. doi: 10.1042/CS20120198.
- Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C, Singh J, Alaveras A, Kalofoutis A. Inflammatory process in type 2 diabetes: The role of cytokines. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Nov;1084:89-117. doi: 10.1196/annals.1372.039.
- Serik SA, Chenchik TA, Serdobinskaya-Kanivets EN, Bondar TN. Interleukin-10 and pro / anti-inflammatory cytokine balance in heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Український терапевтичний журнал*. 2012;(3-4):58-63.
- Aroor AR, McKarns S, Demarco VG, Jia G, Sowers JR. Maladaptive immune and inflammatory pathways lead to cardiovascular insulin resistance. *Metabolism*. 2013 Nov;62(11):1543-52. doi: 10.1016/j.metabol.2013.07.001.
- van Exel E, Gussekloo J, de Craen AJ, Fräich M, Bootsma-Van Der Wiel A, Westendorp RG; Leiden 85 Plus Study. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes*. 2002 Apr;51(4):1088-92. doi: 10.2337/diabetes.51.4.1088.
- Saraiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol*. 2010 Mar;10(3):170-81. doi: 10.1038/nri2711.
- Randeria SN, Thomson GJA, Nell TA, Roberts T, Pretorius E. Inflammatory cytokines in type 2 diabetes mellitus as facilitators of hypercoagulation and abnormal clot formation. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Jun 4;18(1):72. doi: 10.1186/s12933-019-0870-9.
- Welsh P, Murray HM, Ford I, Trompet S, de Craen AJ, Jukema JW, et al. Circulating interleukin-10 and risk of cardiovascular events: a prospective study in the elderly at risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 Oct;31(10):2338-44. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.231795.
- Botha-Scheepers S, Watt I, Slagboom E, de Craen AJ, Meulenbelt I, Rosendaal FR, et al. Innate production of tumour necrosis factor alpha and interleukin 10 is associated with radiological progression of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Aug;67(8):1165-9. doi: 10.1136/ard.2007.084657.
- Rodrigues KF, Pietrani NT, Bosco AA, Campos FMF, Sandrim VC, Gomes KB. IL-6, TNF- α , and IL-10 levels/polymorphisms and their association with type 2 diabetes mellitus and obesity in Brazilian individuals. *Arch Endocrinol Metab*. 2017 Sept-Oct;61(5):438-446. doi: 10.1590/2359-3997000000254.

Отримано/Received 11.05.2021

Рецензовано/Revised 31.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 07.06.2021 ■

Information about authors

Evgen Luchytsky, MD, PhD, professor, Head of the Department of Reproductive Endocrinology, SI "V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: evgenluchytsky@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4894-5110>

Vitalii Luchytskyi, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Reproductive Endocrinology, SI "V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: vitaliyluchytskyi@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3515-3264>

Galina Zubkova, PhD, Main Researcher, Department of Reproductive Endocrinology, SI "V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: galinazubkova1@gmail.com

Viktoriya Rybalchenko, Junior Researcher, Department of Reproductive Endocrinology, SI "V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Inna Skladanna, Junior Researcher, Department of Reproductive Endocrinology, SI "V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

E.V. Luchytskyi, V.E. Luchytskyi, G.A. Zubkova, V.M. Rybalchenko, I.I. Skladanna
SI "Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine",
Kyiv, Ukraine

Blood concentrations of endothelin, interleukins 6 and 10 in men with diabetes mellitus

Abstract. Background. Pathological activation of cytokines is one of the key links in the pathogenesis of diabetes mellitus (DM) and the development of its complications, in particular from the cardiovascular system. According to the vast majority of researchers, the imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with diabetes mellitus is a significant risk factor for mortality from cardiovascular disease. The purpose of the study was to determine the concentration of markers of a nonspecific inflammatory response (interleukin (IL) 6 and IL-10) in the blood of men with DM and their association with glycated hemoglobin levels and body mass index. **Materials and methods.** There were examined 46 men with type 2 DM and 28 men with type 1 DM. According to the results of the analysis of variance of the control group, type 2 DM and type 1 DM had significant differences in some indicators. **Results.** The correlation analysis of the obtained indicators of interleukin concentration showed that in men with type 2 DM under the age of 50 years, the indicators of IL-6 concentration significantly positively correlated with indicators of IL-10 concentration in blood (Spearman's correlation coefficient 0.562, $p < 0.031$) and negatively with the duration of diabetes mellitus (Spearman's correlation coefficient -0.508 , $p < 0.031$).

In the group of patients with type 2 DM aged 50 years and older, there was a positive correlation between the blood concentration of IL-6 with the blood concentration of IL-10 (Spearman's correlation coefficient 0.509, $p < 0.031$), the blood concentration of IL-10 with glycated hemoglobin levels (Spearman's correlation coefficient 0.391, $p < 0.04$) and the duration of diabetes mellitus (Spearman's correlation coefficient 0.551, $p < 0.005$). In the group of patients with type 1 DM, there was a positive correlation of IL-6 in the blood with indicators of the blood concentration of IL-10 (Spearman's correlation coefficient 0.707, $p < 0.001$) and a positive correlation between the concentration of IL-10 with the duration of DM (Spearman's correlation coefficient 0.379, $p < 0.039$). **Conclusions.** Mean levels of IL-6 were significantly elevated in men with type 2 diabetes aged 50 years and older. Mean IL-10 levels were significantly elevated in men with type 2 diabetes regardless of the age of the patients. A significant positive correlation was found between the indicators of IL-6 and IL-10 in the examined patients with type 2 diabetes regardless of age also in patients with type 1 diabetes mellitus.

Keywords: interleukin 10; interleukin 6; endothelin; diabetes mellitus