

УШКОДЖЕННЯ СЕЛЕЗІНКИ ТА ІМУННОЇ СИСТЕМИ В ЦІЛОМУ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ (огляд літератури)*

Ханенко О. Б., Попович Ю. І., Левченко В. А., Іванців О. Р., Білінський І. І.

*Івано-Франківський національний медичний університет,
м. Івано-Франківськ, Україна
olexanrkh29@gmail.com*

Однією з найбільш актуальних проблем у сучасній медицині є цукровий діабет (ЦД), який має суттєвий вплив як на якість, так і на тривалість життя пацієнтів [1]. Незважаючи на успіхи, досягнуті у вирішенні даної проблеми, Міжнародна діабетична федерація прогнозує значне збільшення кількості людей, які страждають на цукровий діабет. Так, до 2045 року їх кількість буде складати 783 млн. [2]. Численні дослідження показали, що наявність тривалої гіперглікемії у людей, які страждають на діабет, призводить до різноманітних порушень з боку нервів та кровоносних судин, а також органів, як от очі, нирки, серце [3]. Крім того відмічається дисфункція в роботі імунної системи [4]. Хронічна гіперглікемія порушує функції компонентів імунної системи, тим самим збільшує ризики захворюваності та смертності, пов'язаної з інфекцією [5]. Зміни при ЦД включають порушення функціонування імунних клітин, що проявляється зниженням як вродженого, так і адаптивного імунітету [6, 7].

ЦД є суттєвим фактором ризику підвищення рівня захворювань та смерті серед осіб, госпіталізованих з діагнозом COVID-19 [8].

Наш літературний огляд спрямований на розкриття механізмів впливу ЦД на імунну систему. За результатами проведеного аналізу літературних джерел виявлено важливі висновки, які допоможуть вирішити прогалини в патогенезі ЦД і його корекції.

Мета дослідження: встановити ступінь вивчення питання закономірностей морфофункціональних змін в селезінці та імунній системі в цілому при цукровому діабеті за даними літератури.

Проведено вивчення та узагальнення вітчизняної й зарубіжної літератури, результатів мета-аналізів і рандомізованих досліджень. Пошук літератури для огляду проведено за базами даних PubMed, ScienceDirect, Europa PMC, BMC, MedLine тощо.

На сьогоднішній день доведеним фактом є те, що імунна система дуже сприй-

*Роботу виконано за власної ініціативи авторів в межах пошукової тематики.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 29.12.2023.

нятлива до тривалого підвищення рівня глюкози в крові, що призводить до зниження здатності організму боротися з багатьма інфекціями [4, 6, 7, 8].

Між метаболічною та імунною діяльністю існує двоспрямований зв'язок при ЦД 2 типу. Так, відмічено, що запалення відіграє важливу роль у стимулюванні метаболічних зсувів, таких як гіперглікемія та ожиріння, які, у свою чергу, регулюють функції імунних клітин [9]. Високу сприйнятливості до інфекцій у пацієнтів із ЦД 2 типу можна пояснити порушеннями у регуляції імунної системи, які демонструються аномальною поляризацією макрофагів, гомеостатичною дизрегуляцією популяцій Т-клітин і дисфункцією НК- і В-клітин [10]. Метаболічні зміни у пацієнтів, які страждають на ожиріння та ЦД 2 типу, можуть надалі впливати на диференціацію, функцію та виживання компонентів вродженого імунітету та адаптивного імунітету [10].

Так, на думку багатьох дослідників оксидативний стрес і розвиток хронічного запалення низької інтенсивності є основними причинами ураження імунної системи при ЦД [11-13]. Діабетичні ускладнення, такі як ниркові та серцево-судинні захворювання, патогенетично пов'язані з хронічним запаленням та оксидативним стресом [11]. Хронічне запалення низького ступеня злості при метаболічних порушеннях (ожиріння та інсулінорезистентність) пов'язане з надмірною продукцією активних форм кисню (АФК), що призводить до дисфункції ендотеліальних клітин та подальшого вивільнення прозапальних цитокінів, і в кінцевому підсумку посилює розвиток АФК-опосередкованого запалення та, послідовно, серцево-судинних захворювань [11].

Дисбаланс в утворенні АФК та антиоксидантної активності організму призводить до стану окислювального стресу [14], що сприяє подальшому накопиченню АФК, до яких належать перекис водню, гідроксид, пероксид і супероксид водню тощо [15]. Окислювальний стрес активує прозапальні цитокіни і подальше запалення збільшує вироблення АФК і посилює пошкодження клітин і тканин, створюючи таким чином

замкнене коло [16]. Поліоловий, гексозаміновий шлях та шлях протеїнази С і накопичення кінцевих продуктів глікації є механізмами, які збільшують вироблення АФК на клітинному рівні [17]. Хронічна гіперглікемія посилює дані механізми, які модулюють збільшення вироблення АФК і сприяють розвитку ускладнень, в першу чергу, з боку нирок і серця [18].

Серед різних потенційних патогенних механізмів спостерігаються і такі, які беруть участь у розвитку та прогресуванні ураження селезінки, розвитку патологічних змін та пошкодженні імунної системи [19]. Вони призводять до розвитку імунодефіциту, підвищують ризик інфекції та смертності у хворих на ЦД [20]. Селезінка являє собою найбільший вторинний лімфоїдний орган в організмі який поряд з участю в кровотворенні та кліренсі еритроцитів виконує різноманітні імунологічні функції [21]. Морфологічно селезінка має тонку фіброеластичну сполучнотканинну капсулу, яка захищає її та сприяє скороченню. Тією ж капсулою вона розділена на більш дрібні внутрішні відділи, відомі як часточки. Зі всіх сторін селезінка оточена очеревиною, що вкриває нерви, судини і утворює зв'язковий апарат [22].

Селезінка складається з червоної пульпи, білої пульпи та маргінальної або перифолікулярної зони відповідно до структури та функції [21]. Близько 25% загального об'єму селезінки припадає на білу пульпу. До її складу входять періартеріальна лімфоїдна оболонка (ПАЛЮ), в якій переважають Т-клітини, і лімфоїдні вузлики, в яких переважають В-клітини. Червона пульпа складається з венозних синусів, тяжів та перисинусоїдальних макрофагів, займає 75% об'єму. Патогени виводяться з крові та передаються лімфоцитам білої пульпи маргінальною зоною, яка розміщена між білою та червоною пульпами [23].

Вважається, що більшість імунних реакцій починаються в селезінці. Так, відмічено, що спленектомія збільшує ризик інфекцій, особливо від інкапсульованих грам-негативних патогенів, а також інтраеритроцитарних паразитів, таких як інтраеритроцитарна малярія та паразити *Babesia*.

Відсутність селезінки призводить до гематологічних та імунологічних змін, включаючи змінені пропорції когорт лімфоцитів та зменшення імунологічної відповіді на полісахаридні вакцини [22]. Фактори, що відповідають за збільшення частоти зараження після спленектомії, включають недостатню функцію опсонізуючого фільтра селезінки, затримку та порушення вироблення імуноглобуліну, відсутність селезінкових макрофагів [22]. Вищевказані зміни підкреслюють важливість даного органу в імунній системі.

При ЦД підвищується рівень запальних факторів, спричинених гіперглікемією, а також рівень оксидативного стресу, що призводить до апоптозу клітин селезінки та імунної дисфункції, які, у свою чергу, зумовлюють пошкодження селезінки [24, 31]. Крім того, активна робота поліолового шляху призводить до надмірного використання НАДФН, а виснаження НАДФН, в свою чергу, призводить до обмеження здатності глутатіонредуктази відновлювати рівень головного внутрішньоклітинного антиоксиданту — глутатіону, що спричиняє його зниження, підвищення АФК, зміну профілю цитокінів і, зрештою, порушення роботи імунної системи [4].

Ступінь апоптозу лімфоцитів помітно підвищений у осіб з діабетом як 1, так і 2 типу. Ця активація апоптозу лімфоцитів супроводжується підвищеною поширеністю інфекції при декомпенсованому діабеті. Шлях мітохондріального апоптозу відіграє ключову роль у порушенні функції лімфоцитів, що характеризується зниженням потенціалу мітохондріальних мембран та підвищеною експресією каспази-9, каспази-3 та цитохрому С [28]. Крім того, як показано в багатьох дослідженнях, ЦД впливає на імунну систему підвищенням лейкоцитів і лімфоцитів у відповідь на тривале запалення [29, 30]. Хронічні ускладнення при ЦД 2 типу пов'язані зі збільшенням кількості лейкоцитів, навіть якщо вони не перевищують норму. У ряді досліджень виявлено різноманітні гістопатологічні зміни селезінки, включаючи атрофію білої пульпи та розширення червоної пульпи при моделюванні ЦД у піддослідних тва-

рин [20, 31, 32]. Згідно з даними різних досліджень, в макрофагах спостерігалось значне відкладення гемосидерину порівняно з контрольними групами [32, 33]. Крім того, виявлено, що селезінки діабетичних щурів мають збільшену товщину капсули, широко поширені трабекули та високий рівень фіброзу, а також значну втрату маси селезінки [32]. ЦД збільшує відкладення колагену в червоній пульпі, що призводить до розширення кровоносних судин [32]. Також доведено, що у щурів ЦД здатний спричинити спленоцитарний апоптоз шляхом Fas/FasL, який може бути одним з механізмів імунотоксичності гіперглікемії [33].

ЦД гальмує нейтрофільний хемотаксис і фагоцитоз внутрішньоклітинних мікроорганізмів. В результаті у хворих на ЦД має місце початкова затримка активації Th1-клітинно-опосередкованого імунітету, порушення адаптивного імунітету та пізня гіперзапальна відповідь [34]. Аналогічно, Kratz M. et al. (2014) виявили, що у людей з ЦД 2 типу більше прозапальних макрофагів M1 [35]. Існують також дані про те, що запалення низької інтенсивності у пацієнтів з ЦД асоційовано з дисбалансом Th1/Th2 за умов COVID-19 [36].

Ключову роль у патогенезі імунних порушень при ЦД 1 відіграє дефіцит або дисфункція регуляторних Т-клітин (Treg). Вважають, що імунні втручання, такі як потенційне терапевтичне застосування або індукція популяції Treg-клітин при ЦД 1 типу, матимуть важливе значення для розробки нових видів лікування [37].

Усі Т-клітини походять з плюріпотентних гемопоетичних стовбурових клітин кісткового мозку. Після міграції в тимус відбувається їх дозрівання та інкубація. Отримавши необхідний сигнал, ці клітини зазнають проліферації, одночасно експресуючи CD4 і CD8, тим самим припускаючи характеристики подвійно-позитивних клітин. На цій конкретній стадії дані клітини проходять процес відбору через свою взаємодію з клітинами тимусу, в першу чергу, за участю фактора транскрипції Р3 (Foxp3), що в кінцевому підсумку призводить до їх диференціації в клітини Treg. Treg, які складають підмножину Foxp3 + Treg, характе-

ризуються експресією рецептора Т-клітин (ТКР). Варто зазначити, що Трег демонструють більшу різноманітність ТКР порівняно з ефекторними Т-клітинами, які діють незалежно на власні пептидні антигени [38, 39].

Процес відбору Трег залежить від спорідненості до взаємодії з основним комплексом гістосумісності. Т-клітина, яка отримує сильний сигнал, зазнає апоптотичної загибелі [40]. Тільки Т-клітина, яка отримує проміжний сигнал, може перетворитися в Трег [41]. Трег вимагають спільної стимуляції CD28 та експресії білкових лігандів на поверхні клітини [42]. Трег відіграють важливу роль у підтримці самотолерантності, тоді як їх дисфункція призводить до розвитку аутоімунних захворювань [43]. У рівноважному стані Трег демонструють унікальний метаболічний профіль, покладаючись в основному на метаболізм мітохондрій для задоволення своїх енергетичних потреб, що характеризується високим рівнем окислення жирних кислот і низьким або помірним гліколізом, при цьому мітохондріальний дихальний ланцюг є життєво важливим для їх здатності пригнічувати Т-клітини, стабільності та виживання [44, 45]. Накопичені докази припускають, що мітохондріальна динаміка накладає відбиток на долю Трег і підвищує ймовірність того, що дефектна функція мітохондрій може бути рушійною силою дефектів Трег під час аутоімунітету. На підтвердження цієї тези абляція комплексу мітохондріального дихального ланцюга III у Foxp3 Трег призводить до фатального аутоімунітету [46].

Пацієнти з ЦД 1 типу мають зміни популяції Т-регуляторних клітин, а саме зниження кількості Т-фолікулярних регуляторів (Tfr) у селезінці та лімфатичних вузлах підшлункової залози в порівнянні з контрольною групою [47]. Дане зниження кількості клітин може сприяти утворенню острівцево-специфічних аутоантитіл за рахунок порушення імунної регуляції [47].

Міелоїдні клітини-супресори (МКС) периферичної крові є універсальними регуляторами імунної функції при багатьох патологічних станах завдяки пригнічуючій активації ефекторних Т-клітин та індукції

експансії Трег. Однак роль МКС у розвитку ЦД 2 типу залишається незрозумілою і суперечливою [48]. Дисбаланс, що спостерігається в підгрупах Т-клітин і підгрупах МКС, може впливати на розвиток резистентності до інсуліну, хронічне запалення та прогресування захворювання при ЦД 2 типу [48]. Імуносупресивна функція МКС в основному опосередкована NO, аргіназою, АФК, TGF β , інтерлейкіном-10, IDO, HO-1, CO та PGE2, а також виснаженням цистеїну. Розуміння молекулярних регуляторних мереж розвитку та функціонування МКС може запропонувати нові терапевтичні підходи для пацієнтів з раком, хронічною інфекцією, трансплантацією та аутоімунними захворюваннями включно з ЦД 1 типу [48].

Доведено, що зменшення кількості МКС і Трег може сприяти активації ефекторних Т-клітин, що призводить до хронічного запалення низького ступеня при ЦД 2 типу [49]. Крім того, дослідження показали дисбаланс між клітинами Трег та Т-хелперов 17 (Th17) і клітинами Трег та Т-хелперов 1 (Th1) у пацієнтів з ЦД 2 типу, що підкреслює дисбаланс між протизапальними та прозапальними підгрупами Т-клітин за ЦД [50].

Міелоїдні клітини трансформуються в МКС під час патологічних процесів, таких як рак, хронічне запалення та травма [51]. За даними дослідників існують дві функціональні підгрупи МКС: гранулоцитарні МКС (g-MDSC), що мають низьку експресію Ly6G та Ly6C, та моноцитарні МКС (m-MDSC), які, в свою чергу, мають високу експресію Ly6C та низьку експресію Ly6G [54]. У більшості випадків МКС експресують високий рівень аргінази 1, а також виробляють АФК та оксид азоту. Ці процеси призводять до апоптозу Т-клітин, інгібування проліферації Т-клітин і збільшення кількості Трег [52, 53].

Підтримка імунного гомеостазу та запобігання розвитку аутоімунних захворювань завдяки придушенню ефекторних Т-клітин і В-клітин є життєво важливою функцією Трег [54]. Імунне пригнічення Трег включає експресію цитотоксичного Т-лімфоцит-асоційованого білка 4 (CTLA-4), який інгібує костимуляцію, збільшення споживання

інтерлейкіну-2 через експресію CD25 і секрецію протизапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-10 та TGF- β , щоб знизити рівень запалення [55]. Крім того, в Treg виявляється високий рівень білку клітинної смерті 1 (PD-1) [56]. Відомо, що запрограмований ліганд смерті 1 (PD-L1) і 2 (PD-L2), які експресуються на МКС, відіграють важливу функцію в інгібуванні Т-клітин [57]. Крім того, PD-1/PD-L1 або PD-L2 також беруть участь у функціях і диференціації Treg [58]. Вважається, що важливий супресивний шлях, націлений на ефекторні Т-клітини, може бути опосередкований взаємодією PD-L1 або PD-L2 на МКС та PD-1 на Treg [59]. Продемонстровано, що постійна гіперглікемія знижує здатність Т-клітин виконувати свої функції [60]. Згідно з дослідженням, у пацієнтів з ЦД 2 типу спостерігалось більше прозапальних підгруп, таких як клітини Th1 і Th17, а кількість Treg була зниженою. Це свідчить про природний ухил профілю Т-клітин до прозапальних підгруп [50, 61].

Встановлено, що пацієнти з ЦД 2 типу мають низький рівень сироваткового інтерлейкін-10, але високі рівні інтерлейкін-6, TGF- β та TNF- α , а поява ускладнень діабету асоційована зі зменшеною кількістю периферичних CD4 + CD25 + Foxp3 + Treg [59]. Зниження Treg та PD-1 Treg у пацієнтів з ЦД 2 типу порівняно зі здоровими контрольними групами свідчить про втрату гомеостазу Т-клітин і може сприяти тканинно-специфічному та системному запаленню, а також подальшому прогресуванню діабету [62]. Показано, що імунна терапія, така як моноклональні антитіла до CD3, CTLA4-Ig, LFA3-Ig, здатна змінити втрату функції В-клітин у короткостроковій перспективі у пацієнтів із захворюванням, але жодна з них не володіє здатністю повністю зберегти метаболічну функцію [63].

Інші імунні клітини — макрофаги — сприяють розвитку ЦД 1 типу на ранньому етапі. Макрофаги є важливою частиною першої лінії оборони, під час інфекції, запалення або пошкодження тканин вони можуть слідувати хемотаксичним сигналам, щоб мігрувати до пошкодженої тканини/запальної ділянки, де вони поглинають пато-

гени та залишки клітин шляхом фагоцитозу і перетравлюють їх у фаголізосомах [64].

Макрофаги можна класифікувати на прозапальні M1 і протизапальні M2 фенотипи. Незважаючи на значні досягнення у вивченні макрофагів при ЦД 1 типу, зміни співвідношення M1/M2 при ЦД недостатньо досліджені [60]. Пластичні властивості макрофагів пов'язані з багатьма аутоімунними захворюваннями, включно з ЦД 1 типу [65, 66]. Макрофаги M1 знищують патогени та виробляють прозапальні білки, відомі як цитокіни, у тому числі інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6, інтерлейкін-12, інтерлейкін-23 і фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α) [54]. На відміну від вищевказаного, макрофаги M2 мають здатність викликати запалення та виробляти цитокіни, такі як інтерлейкін-10 і TGF- β , а також фермент аргіназу 1 (Arg1) [61, 66, 67].

На сьогоднішній день є докази того, що метаболізм глюкози у макрофагах відіграє ключову роль у формуванні їх прозапальної відповіді на бактеріальну інфекцію. Ця запальна реакція включає посилення в проєві GLUT1 (SLC2A1), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (фермент, який обмежує швидкість шляху пентозофосфату), гексокінази, а також збільшення поглинання глюкози [68].

В експериментальних дослідженнях доведено, що інсулін може впливати на регуляцію секреції цитокінів макрофагами, отриманими у діабетичних мишей. Показано, що він збільшує індуковану ліпополісахаридом секрецію цитокінів у макрофагів, отриманих з кісткового мозку, але зменшує вивільнення цитокінів у альвеолярних макрофагів та перитонеальних макрофагів, що свідчить про його модулюючий ефект. Крім того, інсулін впливає на макрофаги з різних компартментів, і це може бути пов'язано з дією макрофагів відповідно до тканинного мікрооточення. У сукупності описані дані сигналізують про те, що гормон керує різними реакціями через множинні шляхи в макрофагах [68, 69].

Нещодавні дослідження показали, що поділ мітохондрій, який впливає на мітохондріальну динаміку, може сприяти резис-

тентності до інсуліну, збою в роботі β-клітин підшлункової залози та виробленню АФК, тому інгібування поділу мітохондрій може мати терапевтичний потенціал для лікування діабету [70]. Загалом, порушення регуляції мітохондріальної динаміки є одним з ключових механізмів розвитку цілого ряду захворювань і патологічних станів, які характеризуються дисфункціональними реакціями [71]. Підтримка балансу мітохондріальної динаміки, а саме, поділу, злиття, мітофагії і транспортних циклів, має вирішальне значення для оптимального функціонування мітохондрій і долі клітин [72]. Мітохондрії, які зазнали пошкодження, ефективно усуваються за допомогою процесу, відомого як мітофагія (характерний тип аутофагії, яка спеціально спрямовує мітохондрії до лізосом для деградації) [73, 74]. Процес злиття дозволяє обмінюватися матеріалом між здоровими мітохондріями [75]. Зміни в роботі мітохондрій корелюють з різними абераціями в імунній системі. Зокрема, накопичення порушених мітохондрій внаслідок дефіциту мітофагії призводить до посилення генерації мітохондріальних АФК, підвищення рівня цитоплазматичного кальцію та наявності «внутрішньоклітинного сміття», такого як викид мітохондріальної ДНК у цитозоль, що може служити небезпечними сигналами для імунної системи [76, 77]. Лізосомальний збій посилює окислювальний стрес мітохондрій, який, у свою чергу,

ініціює відповідь на ушкодження ДНК та впливає на долю клітини [76–78].

Показано, що порушення мітохондріальної динаміки, зокрема поділу мітохондрій, можуть посилювати інсулінорезистентність та порушення метаболізму глюкози гібридних клітин, що несуть мітохондріальну гаплогрупу В4, тим самим сприяючи виникненню та прогресуванню діабету [79]. Характерно також, що експресія каспази-9, каспази-3 і цитохрому с (Cyt-C), які беруть участь у шляху мітохондріального апоптозу, була підвищена у пацієнтів з ЦД [80].

Вважають, що мітохондрії є важливими регуляторами секреції інсуліну, а мутації в мітохондріальній ДНК пов'язані з розвитком ЦД 2 типу [81]. За таких умов аномальний гомеостаз глюкози не завжди може бути причиною, а скоріше є наслідком зміни мітохондріальної динаміки [82].

Таким чином, в дослідженнях роботи імунної системи при діабеті протягом останнього десятиліття досягнуто значних успіхів. Доведено, що за цукрового діабету відбувається вплив окислативного стресу на імунну систему на всіх рівнях, від клітинного до органного. Цей ефект реалізується, в першу чергу, шляхом формування дисбалансу регуляторних механізмів імунітету та ініціації хронічного запалення та клітинного апоптозу, які є провідними факторами розвитку специфічних та неспецифічних діабетичних ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Hu J, Zhang G, Wang L, et al. *J Diab Res* 2014;2014: 1-6. <https://doi.org/10.1155/2014/107152>.
- Tönnies T, Rathmann W, Hoyer A, et al. *BMJ Open Diab Res Care* 2021; 9(1): e002122. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002122>.
- Martyschuk TV. *Visnyk of Dnipropetrovsk University Biology, medicine* 2016;7: 8-12. <https://doi.org/10.15421/021602>.
- Ferlita S, Yegiazaryan A, Noori N, et al. *J Clin Med* 2019;8: 2219. <https://doi.org/10.3390/jcm8122219>.
- Pari B, Gallucci M, Ghigo A, Maria Felice Brizzi. *Biomedicines* 2023;11(3): 971-981. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030971>.
- Tang L, Wang H, Cao K, et al. *Int J Med Sci* 2023;20: 652-662. <https://doi.org/10.7150/ijms.83317>.
- Golden TN, Simmons RA. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17(4): 235-245. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00464-z>.
- Fadhil Okab H, Khazaal Yassir H, Mohammed Majed M. *Bionatura* 2023; 8: 1-4. <https://doi.org/10.21931/rb/2023.08.02.47>.
- Daryabor G, Atashzar MR, Kabelitz D, et al. *Front Immunol* 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01582>.
- Zhou T, Hu Z, Yang S, et al. *J Diab Res* 2018;2018: 1-9. <https://doi.org/10.1155/2018/7457269>.
- Sun Y, Rawish E, Nording HM, et al. *Life* 2021;11: 672. <https://doi.org/10.3390/life11070672>.
- Virella G, Lopes-Virella MF. *Front Endocrinol* 2014;5: 126. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00126>.

13. Charlton A, Garzarella J, Jandeleit-Dahm KAM, et al. *Biology* 2020;10: 18. <https://doi.org/10.3390/biology10010018>.
14. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, et al. *Oxidative Med Cell Long* 2017; 2017: 1-13. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>.
15. Jha JC, Banal C, Chow BSM, et al. *Antioxidants Redox Signaling* 2016; 25: 657-684. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6664>.
16. Oguntibeju OO. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2019;11(3): 45-63.
17. Calderon G, Juárez O, Hernández G, et al. *Eye* 2017;31: 1122-1130. <https://doi.org/10.1038/eye.2017.64>.
18. Aghadavod E, Khodadadi S, Baradaran A, et al. 2016; 10(6): 337-343.
19. Gao S, Wang Z, Zhang C, et al. *Oxidative Med Cell Long* 2016;2016: 1-9. <https://doi.org/10.1155/2016/7978219>.
20. Wang M, Xiong Y, Zhu W, et al. *Obesity Surg* 2020;31: 1183-1195. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-05073-3>.
21. Lewis SM, Williams A, Eisenbarth SC. *Sci Immunol* 2019;4(33): eaau6085. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aau6085>.
22. Tahir F, Ahmed J, Malik F. *Cureus* 2020;12(2): e6898. <https://doi.org/10.7759/cureus.6898>.
23. Bajwa SA, Kasi A. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Accessory Spleen, *Treasure Island*, 2020.
24. Rashid K, Sil PC. *Biochim Biophys Acta (BBA) - Mol Basis Dis* 2015; 1852: 70-82. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.11.007>.
25. Ucar D, Márquez EJ, Chung C-H, et al. *J Experim Med* 2017;214: 3123-3144. <https://doi.org/10.1084/jem.20170416>.
26. Kowluru RA, Mishra M. *Biochim Biophys Acta (BBA) - Mol Basis Dis* 2015;1852: 2474-2483. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.08.001>.
27. Sinha K, Das J, Pal PB, Sil PC. *Arch Toxicol* 2013;87(7): 1157-1180. <https://doi.org/10.1007/s00204-013-1034-4>.
28. Xu H, Chen Y, Li Y, et al. *Chin Med J* 2014;127(2): 213. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20131906>.
29. Borné Y, Smith JG, Nilsson PM, et al. *PLOS ONE* 2016;11: e0148963. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02526.x>.
30. Moradi S, Jafarian-Kerman SR, Salari, et al. *J Inflamm Res* 2012;5: 7-11. <https://doi.org/10.2147/JIR.S26917>.
31. Buchan L, St. Aubin CR, Fisher AL, et al. *BMC Res Notes* 2018;11: 752. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3862-z>.
32. Ebaid H, Al-Tamimi J, et al. *Pakistan J Zool* 2015;47(4): 1109-1116.
33. Ebaid H. *Nutrition Metab* 2014;11: 31. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-11-31>.
34. Hodgson K, Morris J, Bridson T, et al. *Immunology* 2015;144: 171-185. <https://doi.org/10.1111/imm.12394>.
35. Kratz M, Coats BR, Hisert KB, et al. *Cell Metab* 2014; 20: 614-625. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.08.010>.
36. Muniyappa R, Gubbi S. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;318: E736-E741. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020>.
37. Ben-Skowronek I, Sieniawska J, Pach E, et al. *Int J Mol Sci* 2021;23(1): 390. <https://doi.org/10.3390/ijms23010390>.
38. Viisanen T, Gazali AM, Ihantola EL, et al. *Front Immunol* 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00019>.
39. Cabello-Kindelan C, Mackey S, Sands A, et al. *Diabetes*. 2019;69(2): 215-227. <https://doi.org/10.2337/db19-0061>.
40. Hope CM, Welch JS, Arunesh Mohandas, et al. *Eur J* 2019;49(8): 1235-1250. <https://doi.org/10.1002/eji.201948094>.
41. Bacchetta OR, Weinberg OK. *Semin Immunopathol* 2021; 43(1): 65-83. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00835-8>.
42. Hope CM, Welch JS, Arunesh Mohandas, et al. *Eur J Immunol* 2019;49: 1235-1250. <https://doi.org/10.1002/eji.201948094>.
43. Themis Alissafi, Kalafati L, Fatima M, et al. *Cell Metab* 2020;32(4): 591-604. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.07.001>.
44. Galgani M, De Rosa V, La Cava A, Matarese G. *J Immunol* 2016;197(7): 2567-2575. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600242>.
45. Newton R, Priyadharshini B, Turka LA. *Nature Immunol* 2016;17(6): 618-625. <https://doi.org/10.1038/ni.3466>.
46. Weinberg Samuel E, Sena Laura A, Chandel Navdeep S. *Immunity* 2015;42(3): 406-417. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.002>.
47. Vecchione A, Jofra T, Gerosa J, et al. *Diabetes* 2021;70: 2892-2902. <https://doi.org/10.2337/db21-0091>.
48. Zhao Y, Wu T, Shao S, et al. *OncoImmunology* 2015; 5: e1004983. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1004983>.
49. Liu Z, Zhang M, Shi X, et al. *Endocrine Connect* 2023; 12(9): e230218. <https://doi.org/10.1530/EC-23-0218>.
50. Zeng C, Shi X, Zhang B, et al. *J Mol Med* 2011;90: 175-186. <https://doi.org/10.1007/s00109-011-0816-5>.
51. Gabrilovich DL. *Cancer Immunol Res* 2017;5: 3-8. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-16-0297>.
52. Zhao Y, Wu T, Shao S, et al. *OncoImmunology* 2015; 5: e1004983. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1004983>.
53. Hegde S, Leader AM, Merad M. *Immunity* 2021;54: 875-884. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.04.004>.
54. Kawai K, Uchiyama M, Hester J, et al. *Human Immunol* 2018;79: 294-303. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2017.12.013>.
55. Sakai R, Komai K, Iizuka-koga M, et al. *Keio J Med* 2019;69: 1-15. <https://doi.org/10.2302/kjm.2019-0003-OA>.
56. Suzuki S, Ogawa T, Sano R, et al. *Cancer Sci* 2020;111: 1943-1957. <https://doi.org/10.1111/cas.14422>.

57. Ruan W-S, Feng M-X, Xu J, et al. *Front Immunol* 2020; 11:1299. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01299>.
58. Francisco CO, Catai AM, Moura-Tonello SCG, et al. *Braz J Med Biol Res* 2016;49(4): e5062. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20155062>.
59. Qiao Y, Shen J, He L, et al. *J Diab Res* 2016;2016: 1-19. <https://doi.org/10.1155/2016/3694957>.
60. Luo Z, Soläng C, Larsson R, et al. *Int J Mol Sci* 2022;23: 7970. <https://doi.org/10.3390/ijms23147970>.
61. Yao Y, Xu X-H, Jin L. *Front Immunol* 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00792>.
62. Liu Z, Zhang M, Shi X, et al. *Endocrine Connect* 2023; 12(9). <https://doi.org/10.1530/ec-23-0218>.
63. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, et al. *Diabetes* 2013;62(11): 3766-3774. <https://doi.org/10.2337/db13-0345>.
64. Lendeckel U, Venz S, Wolke C. *Chem Texts* 2022;8(12). <https://doi.org/10.1007/s40828-022-00163-4>.
65. Ma W-T, Gao F, Gu K, et al. *Front Immunol* 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01140>.
66. Sica A, Mantovani A. *J Clin Invest* 2012;122: 787-795. <https://doi.org/10.1172/jci59643>.
67. Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, et al. *Nature* 2013; 496(7444): 238-242. <https://doi.org/10.1038/nature11986>.
68. Tessaro Fernando HG., Ayala Thais S, Nolasco Eduardo L, et al. *Cell Physiol Biochem* 2017;42(5): 2093-2104. <https://doi.org/10.1159/000479904>.
69. Thomas AC, Mattila JT. *Front Immunol* 2014;5. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00479>.
70. Chen W, Zhao H, Li Y. *Signal Trans Target Ther* 2023; 8(1): 1-25. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01547-9>.
71. Rodrigues T, Ferraz LS. *Biochem Pharmacol* 2020;182: 114282. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114282>.
72. Tilokani L, Nagashima S, Paupe V, Prudent J. *Ess Biochem* 2018;62(3): 341-360. <https://doi.org/10.1042/ebc20170104>.
73. Galluzzi L, Baehrecke EH, Ballabio A, et al. *EMBO J* 2017;36(13): 1811-1836. <https://doi.org/10.15252/embj.201796697>.
74. Xu Y, Shen J, Ran Z. *Autophagy* 2019;16(1): 3-17. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1603547>.
75. Ni HM, Williams JA, Ding WX. *Redox Biology* 2015;4: 6-13. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.11.006>.
76. Corrado M, Campello S. *Autophagy* 2016;12(12): 2496-2497. <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1226738>.
77. Guerra-Castellano A, Díaz-Quintana A, Pérez-Mejías G, et al. *Proc Nat Acad Sci* 2018;115(31): 7955-7960. <https://doi.org/10.1073/pnas.1806833115>.
78. Jinn S, Drolet RP, Cramer PE, et al. *Proc Nat Acad Sci USA* 2017;114(9): 2389-2394. <https://doi.org/10.1073/pnas.1616332114>.
79. Wen C, Zhao H, Li Y. *Signal Trans Target Ther* 2023; 8(1): 1-25. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01547-9>.
80. Han X, Chen Y, Xia F, et al. *Chin Med J* 2014; 127(2): 213-217. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20131906>.
81. Rovira-Llopis S, Bañuls C, Diaz-Morales N, et al. *Redox Biol* 2017;11: 637-645. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.01.013>.
82. Kulkarni SS, Joffraud M, Boutant M, et al. *Diabetes* 2016;65(12): 3552-3560. <https://doi.org/10.2337/db15-1725>.

**УШКОДЖЕННЯ СЕЛЕЗІНКИ ТА ІМУННОЇ СИСТЕМИ
В ЦІЛОМУ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ
(огляд літератури)**

Ханенко О. Б., Попович Ю. І., Левченко В. А., Іванців О. Р., Білінський І. І.

*Івано-Франківський національний медичний університет,
м. Івано-Франківськ, Україна
olexanrkh29@gmail.com*

Актуальність. Цукровий діабет є дуже важливою медичною проблемою, яка призводить до великої кількості ускладнень. Одним з відомих ускладнень є дисбаланс імунної системи. Дослідження змін в імунній системі при цукровому діабеті є важливим для розуміння його патогенезу і розробки ефективних методів лікування та профілактики цієї хвороби.

Мета дослідження — встановити ступінь вивчення питання закономірностей морфо-функціональних змін в селезінці та імунній системі в цілому при цукровому діабеті за даними літератури.

Матеріали та методи. Вивчення та узагальнення вітчизняної й зарубіжної літератури, результатів мета-аналізів і рандомізованих досліджень. Пошук літератури для огляду проведено за базами даних PubMed, SeinceDirect, Europa PMC, BMC, MedLine тощо.

Результати. Аналіз літературних даних свідчить про те, що провідними механізмами діабетичного ушкодження імунної системи є оксидативний стрес, який спричиняє розвиток хронічного запалення в тканинах. Крім того, прозапальні цитокіни, молекули адгезії та хемокіни призводять до ушкодження ендоплазматичної сітки та мітохондріального стресу; в кінцевому результаті вони активують апоптоз і сприяють пошкодженню тканин та імунній дисфункції. При прогресуванні хвороби характерні гістопатологічні зміни спостерігаються в селезінці, а саме: атрофія білої пульпи, фіброзні зміни капсули, розширення трабекул та посилення апоптозу самих спленоцитів. На клітинному рівні одну з ключових ролей в підтримці хронічного запалення відіграє дисбаланс клітин Treg і Th17, знижена активність натуральних кіллерів (NK) та зміни співвідношення M1/M2, яке зміщується в бік прозапальних макрофагів.

Висновки. В дослідженнях змін імунної системи при цукровому діабеті протягом останнього десятиліття досягнуто значних успіхів. Доведено, що за цукрового діабету відбувається вплив оксидативного стресу на імунну систему на всіх рівнях, від клітинного до органного. Цей ефект реалізується, в першу чергу, шляхом формування дисбалансу регуляторних механізмів імунітету та ініціації хронічного запалення та клітинного апоптозу, які є провідними факторами розвитку специфічних та неспецифічних діабетичних ускладнень.

Ключові слова: цукровий діабет, оксидативний стрес, імунна система, ушкодження імунної системи, огляд.

**DAMAGE TO THE SPLEEN AND THE IMMUNE SYSTEM
AS A WHOLE IN DIABETES MELLITUS
(literature review)**

O. B. Khanenko, Yu. I. Popovych, V. A. Levchenko, O. R. Ivantsiv, I. I. Bilinsky

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine
olexanrkh29@gmail.com*

Diabetes mellitus is an important medical problem that leads to a large number of complications. As is widely known, the immune system is highly susceptible in cases of diabetes, resulting in diverse infectious complications. The study of changes in the immune system in diabetes mellitus is important for understanding their pathogenesis and developing effective methods of treatment and prevention of this disease.

The **purpose** of the research is to establish the degree of study of the patterns of morpho-functional changes in the spleen and the immune system as a whole in diabetes according to the literature.

Material and methods. Study and generalization of local and foreign literature, results of meta-analyses and randomized trials. The literature search for the review was carried out using PubMed, SeinceDirect, Europa PMC, BMC, MedLine, etc. databases.

Results. A study of the literature shows that the main mechanisms of diabetic damage to the immune system are the result of oxidative stress and the development of chronic inflammation in tissues. Additionally, as pro-inflammatory cytokines, adhesion molecules, and chemokines, result in endoplasmic reticulum impairment and mitochondrial stress, ultimately initiating cellular programmed cell death and contributing to tissue damage and immune system disruption. With the progression of the disease, characteristic histopathological changes were observed in the spleen, namely: atrophy of the white pulp, fibrous changes in the capsule and trabecular expansion, and increased apoptosis of the splenocytes themselves. At the cellular level, one of the key roles in maintaining chronic inflammation is played by an imbalance of Treg and Th17 cells, decreased natural killer (NK) cell activity, and changes in the M1/M2 ratio, which shifts towards pro-inflammatory macrophages.

Conclusions. Significant progress has been made in the study of changes in the immune system in diabetes over the past decade. It has been proven that during diabetes there is an effect of oxidative stress on the immune system at all levels, from cellular to organ. This effect is realized, first of all, through the formation of an imbalance in the regulatory mechanisms of immunity and the initiation of chronic inflammation and cell apoptosis, which are leading factors in the development of specific and non-specific diabetic complications.

Key words: diabetes mellitus, oxidative stress, immune system, immune system damage, review.