

ВПЛИВ ВИМУШЕНОГО ПЕРЕСЕЛЕННЯ НА СТАН ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ІНСУЛІНОВОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ КАРДІАЛЬНІЙ АВТОНОМНІЙ НЕЙРОПАТІЇ*

Сергієнко В. О., Сегін В. Б., Сергієнко О. О.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна
serhiyenko@gmail.com*

Кількість внутрішньо переміщених осіб (ВПО) в Україні значно зросла, що має негативний вплив на індивідуальне та громадське здоров'я. Зокрема повідомляється, що внаслідок війни понад 20% ВПО страждають від серцево-судинних захворювань (ССЗ), а кожен 20-й — від цукрового діабету [1, 2]. Емоційні реакції на психосоціального стрес супроводжуються дисфункцією вегетативної нервової системи (ВНС), що асоціюється з інсуліновою резистентністю (ІР), розвитком цукрового діабету 2 типу (ЦД2) та кардіальної автономної нейропатії (КАН). КАН при ЦД2 характеризується ураженням ВНС і є одним з ранніх ускладнень ЦД2, незалежним чинником ризику серцево-судинної смертності [3].

Центральна нервова система (ЦНС) відіграє важливу роль у розвитку «цитокін-індукованої втоми». Імунна та нервова системи мають багато спільних рис, причому

цей зв'язок є двонаправленим, а саме, ЦНС регулює функції імунних клітин і навпаки [4]. Парасимпатичній нервовій системі (ПНС) належить особливо важливе значення у модуляції хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ) [5]. Підвищений рівень ХЗНІ пов'язаний як з хронічними соматичними захворюваннями (наприклад, ЦД2), так і з розладами психічного здоров'я (наприклад, посттравматичний стресовий розлад) [6]. В останніх дослідженнях патогенез ССЗ, а також КАН при ЦД2 поєднують із хронічним прозапальним, прооксидантним середовищем та розвитком ХЗНІ [7].

Мета. Провести оцінку особливостей деяких показників хронічного запалення низької інтенсивності та інсулінової резистентності у внутрішньо переміщених осіб при субклінічній діабетичній кардіальній автономній нейропатії.

* Стаття підготовлена в рамках виконання стипендіальної роботи Верховної Ради України. Стипендіат — Сергієнко В. О.

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

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 25.11.2024.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Це пілотне обсерваційне дослідження з використанням порівняльного перехресного дизайну здійснено на кафедрі ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, що розташована на базі поліклінічного відділення філії «Центр ендокринологічного здоров'я» КНП ЛОР Львівського обласного клінічного діагностичного центру з дотриманням етичних норм та принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, переглянутої в 2013 році, про проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Усі пацієнти перед проведенням обстеження підписали добровільну інформовану згоду, схвалену комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (протокол №7 від 26 червня 2023 року).

Обстежено три групи, з них 15 практично здорових осіб (1 група, контроль), пацієнти з ЦД2 із субклінічною КАН, які постійно проживають у м. Львові та області (2 група, n=15) і хворі на ЦД2 із субклінічною КАН, які отримали статус ВПО після початку повномасштабного вторгнення РФ (3 група, n=15). У пацієнтів з ЦД2 не виявлено клінічних симптомів КАН (ортостатичної гіпотензії, непереносимості фізичних навантажень тощо).

Критерії включення: ЦД2, субклінічна форма діабетичної КАН; вік 40–60 років. Критерії виключення: ЦД1; діабетичний кетоацидоз; вторинний ЦД; індекс маси тіла (ІМТ) > 40 кг/м²; діабетична проліферативна ретинопатія; діабетична хронічна хвороба нирок IV і V ст.; діабетична стопа; важкі супутні захворювання; вагітність; психічні розлади.

Вегетативну функцію вимірювали за допомогою тестів кардіоваскулярних рефлексів (cardiovascular autonomic reflex tests, CART's), а саме, зміни частоти серцевих скорочень під час глибокого вдиху, співвід-

ношення 30:15 і проби Вальсальви, ортостатичної проби (CART's) та короткочасної варіабельності серцевого ритму [8, 9]. Оцінка CART's була отримана із суми балів, наданих кожному CART [8]. Субклінічну КАН діагностували згідно [3]. Електрокардіограму (ЕКГ) проводили за допомогою 12-канального електрокардіографа «ЮКАРД-200» (UTAS, Україна).

Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом; глікованого гемоглобіну (Hb) HbA_{1c} — методом високочутливої іонообмінної рідинної хроматографії; імунореактивного інсуліну (ІРІ), високочутливого С-реактивного білка (вчСРБ) визначали за допомогою імуноферментних тест-систем фірми ТОВ «ХЕМА» (Україна); фактора некрозу пухлин альфа (ФНП-α) — Wufan Fine Biotech Co., Ltd (Китай); ІЛ-1β, ІЛ-6 та ІЛ-10 — Elabscience Biotechnology Inc. (США). Розрахунок індексу ІР [Homeostasis Model Assessment (НОМА), НОМА-ІР] проводили за формулою: НОМА-ІР = G₀ × Ins₀/22,5, де G — рівень глюкози в крові натще (ммоль/л); Ins₀ — вміст ІРІ в крові натще (мкМО/мл).

Результати досліджень опрацьовували методом варіаційної статистики. Для порівняння середніх абсолютних величин використовували параметричний критерій Стьюдента і непараметричний критерій Wilcoxon (MicroCal Origin v. 8.0). Отримані показники наведені у вигляді середніх арифметичних значень із середнім квадратичним відхиленням (M ± SD). Порівняння отриманих даних у групах проводили за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні, для їх опису використовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах (Q25–Q75). Статистична значущість була встановлена на рівні P < 0,05 і визначалась наступним чином: P — вірогідність відмінностей між першою і другою групами; P₁ — між першою і третьою групами; P₂ — між другою і третьою групами. Програмне забезпечення — TIVCO Software Inc. (v. 14.0.0.15).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характеристику обстежених хворих на ЦД2 представлено в таблиці 1.

Отже, вік, стать, тривалість ЦД2, ІМТ і HbA_{1c} в обстежених групах значуще

Загальна характеристика обстежених груп, $M \pm m$

Показник	Контроль	Хворі на цукровий діабет 2 типу	
	1 група (n = 15)	2 група (n = 15)	3 група (n = 15)
Вік, років	56,1 ± 6,5	54,6 ± 5,2	55,3 ± 5,5
Стать (ж/ч)	3/12	3/12	3/12
Індекс маси тіла, кг/м ²	26,7 ± 2,4	28,7 ± 2,5	29,2 ± 1,9
Тривалість цукрового діабету 2 типу, років	—	4,3 ± 0,5	4,5 ± 0,4
HbA1c, %	5,5 ± 1,3	6,4 ± 1,5	6,5 ± 1,4

не відрізнялись ($P > 0,05$; $P_1 > 0,05$; $P_2 > 0,05$) (див. табл. 1).

В результаті проведених досліджень встановлено, що в практично здорових осіб (1 група) вміст ІРІ склав $9,6 \pm 4,2$ [5; 18] мкМО/мл. У хворих 2 і 3 груп виявлено статистично значуще зростання ІРІ ($14,1 \pm 5,9$ [7; 23] мкМО/мл і $18,9 \pm 4,7$ [10; 28] мкМО/мл ($P < 0,05$ і $P_1 < 0,001$ по відношенню до контролю). Аналіз показників ІРІ виявив, що найбільш виражена гіперінсулінемія спостерігається у пацієнтів 3 групи ($P_2 < 0,05$ по відношенню до 2 групи). Порівняльний аналіз показників НОМА-ІР дозволяє стверджувати, що найбільш виражена ІР спостерігається у ВПО, хворих на ЦД2 із субклінічною КАН, а саме, зна-

чення НОМА-ІР склало $5,2 \pm 1,7$ [2,8; 8,1], що перевищило показники 2 групи $3,8 \pm 1,7$ [1,6; 6,5] ($P_2 < 0,05$) та контрольної групи $2,1 \pm 0,9$ [1,2; 4,4] ($P_1 < 0,001$).

Гіперінсулінемія і/або ІР, хронічна гіперглікемія можуть впливати на стан ВНС, результати CART's, здатні посилювати оксидантний стрес (ОС) нейронів шляхом пригнічення мітохондріального сигнального шляху фосфоінозитид-3 кіназа/протеїнкіназа В (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt). Ці зміни можуть бути пов'язані з порушенням аутофагії в різних периферичних і центральних нейронах [10, 11]. Накопичення активних форм кисню в мітохондріях, внаслідок пригнічення аутофагії, здатне активувати Nod-

Вміст показників запального процесу в крові обстежених, $M \pm m$

Параметр	Контроль	Хворі на цукровий діабет 2 типу		P-значення
	1 група, n = 15	2 група, n = 15	3 група, n = 15	
вчСРБ, мг/л	2,8 ± 1,2 [0,9; 4,8]	6,5 ± 3,3 [1,2; 11,8]	9,9 ± 4,9 [2,1; 18,7]	$P < 0,001$; $P_1 < 0,001$; $P_2 < 0,05$
ФНП-а	4,1 ± 2,2 [1,4; 10,5]	9,5 ± 5,9 [1,2; 17,5]	17 ± 4,9 [2,8; 21,6]	$P < 0,001$; $P_1 < 0,001$; $P_2 < 0,001$
ІЛ-1β, пг/мл	3,6 ± 2,1 [0,4; 8,2]	3,9 ± 2,4 [0,8; 9,9]	5,5 ± 2,2 [2,1; 9,2]	$P > 0,05$; $P_1 < 0,05$; $P_2 > 0,05$
ІЛ-6, пг/мл	2,5 ± 1,6 [0,6; 5,1]	4,3 ± 2,1 [1,9; 9,5]	4,9 ± 2,9 [0,8; 9,9]	$P < 0,05$; $P_1 < 0,01$; $P_2 > 0,05$
ІЛ-10, пг/мл	7,5 ± 4,6 [2,9; 17,2]	10,1 ± 6,3 [0,7; 21,8]	10,8 ± 8,1 [1,9; 28,7]	$P > 0,05$; $P_1 > 0,05$; $P_2 > 0,05$

Примітки:

P — вірогідність відмінностей між першою і другою групами;

P_1 — вірогідність відмінностей між першою і третьою групами;

P_2 — вірогідність відмінностей між другою і третьою групами.

like-receptor (NLR) family pyrin domain containing 3 (NLRP3)-інфламасому, яка, окрім ядерного транскрипційного фактора NF- κ B (nuclear factor κ B-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B), бере участь у дозріванні прозапальних цитокінів [12]. Таким чином, вищезазначені зміни здатні призвести до нейрозапалення.

У таблиці 2 наведені дані про вміст вчСРБ і деяких цитокінів в крові пацієнтів досліджуваних груп.

У пацієнтів із субклінічною КАН спостерігається статистично значуще збільшення вмісту вчСРБ, що особливо характерно для хворих 3 групи (+ 53,3%, $P_2 < 0,05$). Отже, субклінічна КАН у ВПО, хворих на ЦД2, характеризується більш значним зростанням концентрації вчСРБ. Ймовірно, це може сприяти посиленню реактивності на специфічні стимули, які продукують цитокіни, зокрема, ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-18 [5, 13].

Одночасно зафіксовано підвищення прозапальних цитокінів ФНП- α , ІЛ-6. Найбільш виразне збільшення ФНП- α спостерігається у ВПО, хворих на ЦД2 із субклінічною КАН (див. табл. 2). Показники коефіцієнту ФНП- α /ІЛ-10 контрольної групи склали $0,8 \pm 0,7$ [0,2; 2,8], в 2 групі — $1,3 \pm 1,2$ [0,2; 4,3] ($P > 0,05$), а в 3 групі — $3,0 \pm 2,9$ [0,2; 9,9] ($P_1 < 0,01$, $P_2 < 0,05$). Отже, субклінічна КАН у ВПО, хворих на ЦД2, супроводжується більш вираженими патофізіологічними змінами показників ФНП- α /ІЛ-10.

Дисбаланс ланок СНС і ПСНС корелює з маркерами запальних процесів, пошкодження стінки судин, обумовленого активацією ХЗНІ [14]. Зокрема, показано, що зміни гомеостазу глюкози в предіабетичній фазі пов'язані з патогенезом ХЗНІ [15]. Предіабет підвищує рівень мітохондріального аеробного дихання, активність електронтранспортного ланцюга і утворення кінцевих продуктів глікування, що посилює ОС. ОС є ще одним активатором запальних каскадів, опосередкованих NF- κ B, транскрипційним фактором CREB (cAMP-regulated element-binding protein, CREB) та білком-активатором-1 (activator protein-1, AP-1) [16]. Подібні процеси відбуваються в серцево-судинній, нейронній та нейро-судинній системах, що вказує на їх мож-

ливу участь у розвитку КАН при ЦД2 [14]. Гіпоксія внаслідок судинної дисфункції активує імунні клітини ЦНС для продукції ІЛ-18, а згодом ІЛ-6. Це полегшує надходження прозапальних цитокінів та імунних клітин з кровотоку в ЦНС [17].

Враховуючи первинність дисфункції ВНС, характерної для ЦД2, залишається відкритим питання, чи є ХЗНІ причиною або наслідком КАН. Лонгітюдні дослідження продемонстрували стійкий зв'язок між станом ВНС та маскуючими факторами запалення (СРБ та ІЛ-6). Зокрема показано, що зміни стану активності *n. vagus* прогнозують динаміку рівнів маркерів ХЗНІ [18]. Лонгітюдне дослідження у пацієнтів з ЦД2 виявило незалежний негативний зв'язок між вихідними рівнями антагоніста рецептора ІЛ-1 (interleukin-1 receptor antagonist, IL-1RA) та варіабельності серцевого ритму, що вказує на можливу роль ІЛ-1 у патогенезі КАН [19]. Отже, враховуючи докази участі СНС у регуляції імунних реакцій, можна припустити, що її дисфункція може бути одним із важливих чинників розвитку ХЗНІ при ЦД2.

Продемонстровано, що прогресування клінічних проявів КАН відбувається на перетині запальних процесів та ускладнень ССЗ [20]. Зокрема, профіль запальних та імунних біомаркерів змінюється з початком та прогресуванням ЦД2. Спостерігалась різна динаміка значень біомаркерів при нормоглікемії, предіабеті та ЦД2:

- 1) поступові зміни (ІЛ-1RA, ІЛ-18 та моноцити),
- 2) підвищення лише у хворих на предіабет (наприклад, СРБ),
- 3) підвищення при прогресуванні ЦД2 (неоптерин).

Найсильніші відносні величини були виявлені для СРБ, ІЛ-1RA та фібриногену [21]. Важливо, що ці зміни збігались зі стадіями розвитку КАН при ЦД2, причому підвищення вмісту СРБ вказує на раннє зниження серцево-судинного тону, характерне для предіабету [22]. Крім того, зниження рівня ІЛ-1RA при предіабеті відбувалось паралельно з подальшим пригніченням функції ПСНС, що супроводжувалось підвищенням нейрозапального ІЛ-18 [14].

Спостерігається поступове збільшення числа факторів ризику ССЗ та коморбідних захворювань від нормоглікемії до предіабету та ЦД2 [23]. Крім того, доведено, що ступінь тяжкості КАН є предиктором основних несприятливих серцево-судинних подій при ЦД2. Зокрема, збільшення показника загального зваженого бала (total weighted score, TWS) за шкалою опитувальника «Композитна оцінка вегетативних симптомів 31» (Composite Autonomic Symp-

tom Score, COMPASS 31) асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинної смерті [24]. Це свідчить про те, що метазапалення, зумовлене активацією процесів ХЗНІ та погіршенням стану варіабельності серцевого ритму, може сприяти розвитку ССЗ. Отже, з метою зменшення тягаря КАН та зниження ризику ССЗ, існує потреба в розробці терапевтичних втручань, спрямованих на корекцію процесів ХЗНІ при ЦД2.

ВИСНОВКИ

1. Порівняльний аналіз показників НОМА-ІР дозволяє стверджувати, що найбільш виразна інсулінорезистентність спостерігається у внутрішньо переміщених осіб, хворих на цукровий діабет 2 типу із субклінічною кардіальною автономною нейропатією.
2. Субклінічна кардіальна автономна нейропатія у хворих на цукровий діабет 2 типу серед внутрішньо переміщених осіб характеризується більш значним зростанням концентрації вчСРБ і ФНП-а, що

може мати значення в активації процесів хронічного запалення низької інтенсивності.

3. Субклінічна стадія кардіальної автономної нейропатії у внутрішньо переміщених осіб, хворих на цукровий діабет 2 типу, супроводжується більш вираженими змінами показників ФНП-а/ІЛ-10, що може свідчити про порушення цитокінового співвідношення, а саме, компенсаторний тип цитокінового дисбалансу.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Pandey A, Wells CR, Stadnytskyi V, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2023;120(8): e2215424120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2215424120>.
2. Serhiyenko A, Baitsar M, Sehin V, et al. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci* 2024;73(1): 1-10. <https://doi.org/10.25040/ntsh2024.01.07>.
3. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy: In Rodriguez-Saldana J (ed). *The Diabetes textbook: clinical principles, patient management and public health issues*. Basel, 2023. http://doi.org/10.1007/978-3-031-25519-9_57.
4. Kamimura D, Tanaka Y, Hasebe R, Murakami M. *Int Immunol* 2020;32(11): 693-701. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxz083>.
5. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, et al. *Problemi Endocrinnoi Patologii* 2024;81(1): 77-83. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2024.1.10>.
6. Bodnaruc AM, Roberge M, Giroux I, Aguer C. *Endocrines* 2024;5(4): 478-500. <https://doi.org/10.3390/endocrines5040035>.
7. Andreadi A, Muscoli S, Tajmir R, et al. *Int J Mol Sci* 2023;24(2): 1646. <https://doi.org/10.3390/ijms24021646>.
8. Spallone V. *Diabetes Metab J* 2019;43(1): 3-30. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0259>.
9. Devi RV, Subramaniam V, Adole PS, et al. *J Family Med Prim Care* 2020;9(6): 2926-2930. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_461_20.
10. Zhao X, An X, Yang C, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14: 1149239. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1149239>.
11. Galizzi G, Di Carlo M. *Biology (Basel)* 2022;11(6): 943. <https://doi.org/10.3390/biology11060943>.
12. Mukherjee A, Ghosh KK, Chakraborty S, et al. *Biomolecules* 2024;14(6): 670. <https://doi.org/10.3390/biom14060670>.
13. Stanimirovic J, Radovanovic J, Banjac K, et al. *Mediators Inflamm* 2022;2022: 3706508. <https://doi.org/10.1155/2022/3706508>.
14. Bakkar NZ, Dwaib HS, Fares S, et al. *Int J Mol Sci* 2020;21(23): 9005. <https://doi.org/10.3390/ijms21239005>.
15. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. *Int J Mol Sci* 2020;21(17): 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>.
16. Zong Y, Li H, Liao P, et al. *Sig Transduct Target Ther* 2024;9(1): 124. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01839-8>.
17. Guo Q, Jin Y, Chen X, et al. *Sig Transduct Target Ther* 2024;9: 53. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01757-9>.

18. Nersesyan A, Mišik M, Cherkas A, et al. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci* 2021;65(2): 50-58. <https://doi.org/10.25040/ntsh2021.02.05>.
19. Hansen CS, Vistisen D, Jørgensen ME, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(1): 153. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0634-3>.
20. Sudo SZ, Montagnoli TL, Rocha BdS, et al. *Biomedicines* 2022;10(12): 3258. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123258>.
21. Grossmann V, Schmitt VH, Zeller T, et al. *Diabetes Care* 2015;38(7): 1356-1364. <https://doi.org/10.2337/dc14-3008>.
22. Bhati P, Alam R, Moiz JA, Hussain ME. *J Diabetes Metab Disord* 2019;18(2): 419-428. <https://doi.org/10.1007/s40200-019-00435-w>.
23. Lizarzaburu-Robles JC, Herman WH, Garro-Mendiola A, et al. *Biomedicines* 2024;12(2): 363. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12020363>.
24. Lai YR, Huang CC, Chang HW, et al. *Can J Diabetes* 2021;45(2): 155-161. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2020.06.017>.

ВПЛИВ ВИМУШЕНОГО ПЕРЕСЕЛЕННЯ НА СТАН ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ІНСУЛІНОВОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ КАРДІАЛЬНІЙ АВТОНОМНІЙ НЕЙРОПАТІЇ

Сергієнко В. О., Сегін В. Б., Сергієнко О. О.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна
serhiyenko@gmail.com*

Емоційні реакції на психосоціальний стрес у внутрішньо переміщених осіб (ВПО) супроводжують порушенням стану вегетативної нервової системи (ВНС). Дисфункція ВНС відіграє важливу роль у модуляції хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ), асоціюється з розвитком інсулінової резистентності (ІР) та кардіальної автономної нейропатії (КАН).

Мета. Провести оцінку особливостей деяких показників хронічного запалення низької інтенсивності та інсулінової резистентності у внутрішньо переміщених осіб при субклінічній діабетичній кардіальній автономній нейропатії.

Матеріали та методи. Обстежено 15 практично здорових осіб (1-ша група, контроль), пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) із субклінічною КАН, які постійно проживають у м. Львові та області (2-га, n = 15) і хворі на ЦД2 із субклінічною КАН, які отримали статус ВПО (3-я група, n = 15). Вік, стать, тривалість ЦД2, ІМТ і HbA1c в групах не відрізнялись (P > 0,05). Субклінічна КАН визначалася при верифікації порушених тестів кардіоваскулярних рефлексів та результатів короткочасної варіабельності ритму серця. Вміст імунореактивного інсуліну (ІРІ), високочутливого С-реактивного білка (вчСРБ), фактора некрозу пухлин (ФНП-α), інтерлейкіну (ІЛ)-1β, ІЛ-6 та ІЛ-10 в крові визначали за допомогою імуноферментних тест-систем. Розраховували індекс ІР (НОМА-ІР), а також ФНП-α/ІЛ-10. Отримані дані порівнювали за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні, для їх опису використовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах (Q25–Q75). Статистична значущість на рівні P < 0,05. Програмне забезпечення — TIVCO Software Inc. (v. 14.0.0.15).

Результати. Встановлено, що найбільш виразна ІР спостерігалась у хворих на ЦД2 із субклінічною КАН, які отримали статус ВПО ($5,2 \pm 1,7$ [2,8; 8,1]), у порівнянні з пацієнтами 2-ої групи (P₂ < 0,05). У пацієнтів із субклінічною КАН виявлено збільшення вчСРБ, що особливо характерно для хворих 3-ї групи ($9,9 \pm 4,9$ [2,1; 18,7] мг/л, P₂ < 0,05). Одночасно зафіксовано підвищення вмісту ФНП-α, ІЛ-6, ІЛ-10, а також показників співвідношення ФНП-α/ІЛ-10. Найбільш виразне збільшення ФНП-α і ФНП-α/ІЛ-10 спостерігалось у ВПО із субклінічною КАН ($17 \pm 4,9$ пг/мл [2,8; 21,6], P₂ < 0,001) і $3,0 \pm 2,9$ [0,2; 9,9] (P₂ < 0,05).

Висновки. Найбільш виразна інсулінорезистентність спостерігається у хворих на цукровий діабет 2 типу із субклінічною кардіальною автономною нейропатією, які отримали статус внутрішньо переміщеної особи. Субклінічна кардіальна автономна нейропатія у внутрішньо переміщених осіб, хворих на цукровий діабет 2 типу, характеризується більш значним зростанням концентрації вчСРБ, ФНП-α, показників ФНП-α/ІЛ-10.

Ключові слова: внутрішньо переміщені особи, цукровий діабет 2 типу, кардіальна автономна нейропатія, хронічне запалення низької інтенсивності, інсулінова резистентність.

**EFFECT OF FORCED RESETTLEMENT
ON CHRONIC INFLAMMATION AND INSULIN RESISTANCE
IN DIABETIC CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY**

V. A. Serhiyenko, V. B. Sehin, A. A. Serhiyenko

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
serhiyenko@gmail.com*

Emotional reactions to psychosocial stress in internally displaced persons (IDPs) are accompanied by a disturbance of the autonomic nervous system (ANS). ANS dysfunction plays an important role in the modulation of chronic low-grade inflammation (CLGI), is associated with the development of insulin resistance (IR), type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cardiac autonomic neuropathy (CAN).

Objective. To evaluate the features of some indicators of chronic low-grade inflammation and insulin resistance in internally displaced persons with subclinical diabetic cardiac autonomic neuropathy.

Materials and methods. We examined 15 practically healthy individuals (group 1, control), patients with T2DM with subclinical CAN residents of Lviv and the region (group 2, n = 15) and patients with T2DM with subclinical CAN who received IDP status (group 3, n = 15). Age, sex, duration of T2DM, BMI and HbA1c did not differ in the groups ($P > 0.05$). Subclinical CAN was determined by verification of impaired cardiovascular reflex tests and results of short-term heart rate variability. The content of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), immunoreactive insulin (IRI), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-1 β , IL-6, and IL-10 in the blood was determined using enzyme-linked immunosorbent assay systems. The index of IR (HOMA-IR) and TNF- α /IL-10 were calculated. The obtained data were compared using the nonparametric Mann-Whitney test, and the median (Me) and interquartile range (Q25–Q75) were used to describe them. Statistical significance at the level of $P < 0.05$. TIBCO Software Inc. (v. 14.0.0.15).

Results. Comparative analysis of HOMA-IR revealed that the most pronounced IR was observed in patients with T2DM with subclinical CAN who received IDP status (5.2 ± 1.7 [2.8; 8.1]) compared with patients in group 2 ($P_2 < 0.05$). An increase in hsCRP was detected in patients with subclinical CAN, which is especially characteristic of patients in group 3 (9.9 ± 4.9 [2.1; 18.7] mg/L, $P_2 < 0.05$). At the same time, the content of TNF- α , IL-6, IL-10, as well as the indices of TNF- α /IL-10 were increased. The most pronounced increase in TNF- α and TNF- α /IL-10 was observed in IDPs with subclinical CAN (17 ± 4.9 pg/mL [2.8; 21.6], $P_2 < 0.001$) and 3.0 ± 2.9 [0.2; 9.9] ($P_2 < 0.05$).

Conclusions. Comparative analysis of HOMA-IR indices suggests that the most pronounced insulin resistance is observed in patients with type 2 diabetes mellitus with subclinical cardiac autonomic neuropathy who received internally displaced person status. Subclinical cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus who received internally displaced person status is characterized by a more significant increase in the concentration of hsCRP, TNF- α , and TNF- α /IL-10.

Key words: internally displaced persons, type 2 diabetes mellitus, cardiac autonomic neuropathy, chronic low-grade inflammation, insulin resistance.