

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ЛИПОЦИТОКИНОВ С АКТИВНОСТЬЮ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ (обзор литературы и собственные наблюдения)\*

Чернявская И. В., Дорош Е. Г., Полозова Л. Г., Черняева А. А., Дунаева И. П., Алексеева И. И., Козарь В. В., Кравчун Н. А.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков  
admin@iper.com.ua

Рост числа больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа в последние десятилетия в мире представляет собой серьезную проблему здравоохранения и общества в целом. Международные и национальные рекомендации по профилактике СД 2 типа направлены на снижение влияния многочисленных факторов риска этого заболевания [1–3].

СД 2 типа характеризуется длительным асимптомным течением с развитием тяжелых инвалидизирующих осложнений, приводящих к увеличению частоты ранней смертности лиц трудоспособного возраста. На момент установления диагноза СД 2 типа у 90 % больных имеет место ожирение, у 80 % — гиперинсулинемия, у 50 % — эссенциальная гипертензия, у 50 % — дислипидемия, у 15 % — нейропатия [4], у 60 % больных СД 2 типа выявляется стеатоз печени, у 15 % диагностируется неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [5–8]. У лиц, имеющих сочетание СД 2 типа и морбидного ожирения, жировая дистрофия гепатоцитов

диагностируется практически в 100 % случаев [9, 10]. Выраженность поражения печени прямо коррелирует с тяжестью нарушения углеводного обмена [9].

Жировую болезнь печени, не связанную с употреблением алкоголя, начали изучать в XIX веке. В 1884 г. F. von Frerich описал изменения в печени у больных с «сахарной болезнью». Понятие «неалкогольный стеатогепатит» впервые сформулировали J. Ludwig и соавт. в 1980 г., изучая изменения в печени у больных СД 2 типа и ожирением без указаний в анамнезе на прием алкоголя в гепатотоксических дозах. Ранее подобные изменения обозначали терминами «псевдоалкогольный гепатит» и «диабетический гепатит» [11]. Thaler M. (1965, 1979 гг.) разделил жировую болезнь печени (неалкогольную и алкогольную) на простую жировую болезнь (стеатоз) и жировую болезнь печени с мезенхимальным воспалением (стеатогепатит), установил возможность развития цирроза печени вследствие жировой дистро-

\*Работа выполнена в рамках научной тематики отделения фармакотерапии эндокринных заболеваний ДУ «Институт проблем эндокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Визначити особливості гормонально-метаболічних та імунологічних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння з неалкогольною жировою хворобою печінки» (государственный регистрационный № 0114U001205).

Учреждением, которое финансирует исследования, является НАМН Украины.

Авторы гарантируют ответственность за все, что опубликовано в статье.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при исполнении работы и написании статьи.

Рукопись поступила в редакцию 26.01.2015.

фии. Термин «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) — собирательное понятие, которое базируется на морфологических данных и указывает на схожесть морфологической картины заболевания при алкогольном поражении печени.

Анализ результатов международных эпидемиологических исследований показал, что именно в индустриально развитых странах НАЖБП относится к наиболее часто диагностируемым хроническим заболеваниям печени, особенно в США и Западной Европе. В общей популяции взрослого населения этих стран распространенность НАЖБП, согласно результатов различных эпидемиологических исследований, варьирует в пределах 20–35 % (в среднем 25 %), а в некоторых этнических группах, например среди испаноязычных людей, достигает 45 % [12, 13]. В рамках исследовательской программы National Health and Nutrition Examination Surveys изучена распространенность хронических болезней печени (ХБП) в США с 1988 по 2008 гг. [14]. За этот период распространенность гепатита В, гепатита С и алкогольного гепатита практически не изменилась, а доля НАЖБП среди ХБП возросла с 46,8 % до 75,1 %. По данным различных авторов абдоминальное ожирение в 95–100 % случаев сочетается с развитием гепатоза и в 20–47 % — с развитием стеатогепатита, а СД 2 типа в 75 % случаев ассоциируется с НАЖБП [15, 16]. В исследовании Tangher G. и соавт. обследовано 2839 пациентов с СД 2 типа, у 69,5 % из которых была выявлена НАЖБП (81,5 % — УЗИ находки) [17, 18]. НАСГ имел место у 10 % пациентов с НАЖБП (2–3 % всех взрослых) [12, 19]. В 60–75 % случаев НАСГ выявляется у женщин в возрасте 40–50 лет, что обусловлено возрастными изменениями эстрогенового фона [19]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Великобритании, у 2 % пациентов со стеатозом печени в течение 15–20 лет и у 12 % пациентов с НАСГ в течение 8 лет отмечается прогрессирование НАЖБП в цирроз печени. Под руководством академика Ивашкина В. Т. проведено масштабное эпидемиологическое исследование — DIREG\_L\_01903 (2007) по выявлению распространенности

НАЖБП в российской популяции, включившее результаты обследования более 30 тыс. амбулаторных пациентов. НАЖБП была зарегистрирована у 27 % пациентов, из них неалкогольный стеатоз был выявлен в 80,3 %, а стеатогепатит и цирроз, соответственно, в 16,8 и 2,9 % случаев. При этом о наличии данного заболевания знал лишь 1 % из обследованных лиц [20–22]. В связи с указанным, актуальность ранней диагностики НАЖБП очевидна. Таким образом, определяющее значение в развитии НАЖБП имеют избыточный вес, гиперинсулинемия, гипергликемия, дислипидемия, а именно гипертриглицеридемия (20–80 % больных), так как именно эти патологические состояния имеют общие патогенетические характеристики [15]. СД 2 типа и НАЖБП объединяют патогенетические факторы, предопределяющие их развитие и прогрессирование, следовательно, обе указанные патологии могут сочетаться и потенцировать развитие друг друга, а также диабетических осложнений [23]. Метаболические детерминанты СД 2 типа в сочетании с НАЖБП потенциально способны запускать целый патофизиологический каскад, приводящий к эндотелиальной дисфункции, ремоделированию сердца и сосудов, активации иммуновоспалительных и апоптотических процессов [24].

Параллельно росту распространенности НАЖБП отмечено прогрессирование роста ожирения, СД 2 типа, артериальной гипертензии, что происходит на фоне глобального старения населения.

Как было уже отмечено, у 90–95 % больных, страдающих СД 2 типа, имеется различная степень ожирения. Жировая ткань является эндокринным органом, который синтезирует регуляторные протеины, получившие общее название «адипоцитокينات» [25, 26]. Адипоцитокинам принадлежит центральная роль в ауторегуляции иммунного ответа и его интеграции с функциями всех систем организма (нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и др.) [27]. Адипоцитокينات регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют клеточный рост, дифференциацию, функциональную актив-

ность и апоптоз. Они обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия (рис. 1).

При сочетании СД 2 типа, морбидного ожирения и НАЖБП, усиливаются метаболические изменения, возникает цитокиновый дисбаланс в сторону увеличения каскада провоспалительных цитокинов, тем самым изменяя активность иммунной системы. В последние годы активно изучаются изменения в иммунной системе при СД 2 типа [29, 30]. Известно, что СД 2 типа не является аутоиммунным заболеванием, вместе с тем, выявляющиеся метаболические и иммунные нарушения при СД 2 типа, способствуют развитию и прогрессированию сопутствующей аутоиммунной патологии.

Изучение влияния хронического воспаления низкой интенсивности на состояние сердечно-сосудистой системы при СД 2 типа в сочетании с НАЖБП является на сегодняшний день актуальным в связи со значительным ростом сердечно-сосудистой патологии. Установлена тесная связь НАСГ с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которые являются причиной более половины летальных исходов таких больных [9]. Таким образом, все заметнее начинает прослеживаться сопряженность прогрессирующего роста СД 2 типа, НАЖБП и показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Как было указано, СД 2 типа часто сочетается с морбидным ожирением и НАЖБП, которые усугубляют иммунологические нарушения. Вместе с тем, изменения иммун-

ного статуса при СД 2 типа в сочетании с НАЖБП мало изучены. Нарушение механизмов, поддерживающих состояние ауто-толерантности, может быть обусловлено одновременным действием разнообразных факторов. Следует отметить, что при условии длительной глюкозотоксичности и липотоксичности возникает метаболическая иммуносупрессия, которая определяется изменениями в Т-клеточном звене иммунитета, что способствует инициации ауто-иммунных процессов [31]. Снижение активности Т-клеточного звена иммунной системы, наблюдаемое на фоне гиперлипидемии, и возможность восстановления иммунных сдвигов при нормализации липидного обмена, позволило сформулировать понятие метаболической иммуносупрессии [32]. В последние годы появляются доказательства, что в патогенез СД 2 типа вовлечен дисбаланс Th1/Th2, вызванный повышенной активностью не только Th1, но и Th2-подтипа лимфоцитов. Установлено, что при СД 2 типа наблюдается нарушение Th1/Th2 баланса и, как следствие, нарушение цитокинового профиля [27, 33]. Известно, что иммунитет состоит из двух основных типов специфического иммунного ответа. Клеточный иммунитет опосредуется Т-хелперами (Т-helper, Th), — лимфоцитами, имеющими на своей поверхности CD4+-антигены, а также цитотоксическими Т-лимфоцитами, имеющими CD8+-антигены. Второй тип ответа — гуморальный, представлен В-клетками. Баланс между клеточным и гуморальным ответами регулируется CD4+Т-лимфоцитами. Установлено, что CD4+ Т-лимфоциты (Th0-клетки) подразделяются на субпопу-

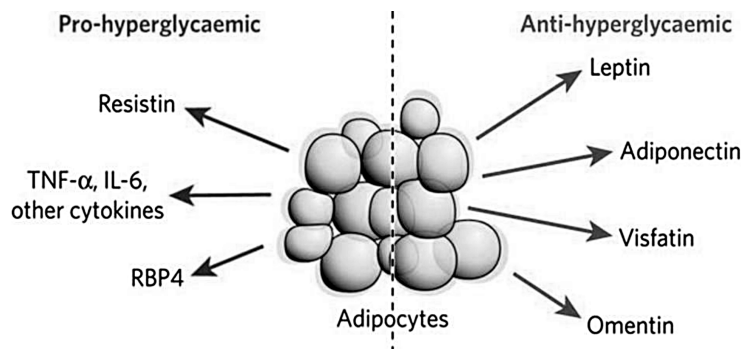


Рис. 1. Адипоцит [28].

ляци лимфоцитов, которые могут продуцировать практически весь спектр цитокинов, однако эффективного ответа — клеточного и гуморального — можно достичь лишь при активации определенных Th-клеток [34–37]. Th0-клетки активируются и дифференцируются в различные функциональные фенотипы (Th1, Th2, Th3, Th17 и др.) (рис. 2).

Направленность активации Th0-клеток в сторону дифференцировки на субпопуляции зависит от природы антигена и цитокинов, преобладающих в микроокружении. Таким образом, существующая «цитокиновая» картина определяет направленность сдвига активности иммунной системы либо преимущественно в сторону Т-клеточного ответа, либо преимущественно в сторону гуморального ответа. В дальнейшем каскад иммунных реакций будет определяться цитокинами, продуцируемыми субпопуляциями Т-хелперных клеток. Между цитокинами имеется сложная сеть взаимодействий, включающая синергизм или антагонизм, в зависимости от патологического/физиологического состояния. Например, цитокины Th 1 типа способны потенцировать клеточный и подавлять развитие гуморального иммунного ответа (ИНФ- $\gamma$ ), ФНО- $\alpha$  может ингибировать синтез ИЛ-6, но при этом не влияя на индуцированный ИЛ-6 синтез С-реактивного белка гепатоцитами, ИЛ-4 (цитокин Th 2 типа) может

подавлять функцию Th1-лимфоцитов, цитокины Th3 могут супрессировать иммунную реакцию, опосредованную Th 1 и Th 2 типов и др. [38, 39].

Гипергликемия также активирует процессы свободнорадикального окисления. Хроническая гипергликемия является причиной начала и развития биохимических нарушений, лежащих в основе изменений, опосредованных свободными радикалами [40].

Установлено, что у больных, страдающих СД, другие эндокринные заболевания встречаются в 4–5 раз чаще по сравнению с лицами, не страдающими СД. Первое место по частоте среди сопутствующих СД эндокринных заболеваний занимает патология щитовидной железы (ЩЖ), в частности, аутоиммунный тиреоидит (АИТ) [41, 42].

В настоящее время активно изучается роль антител как к рецепторам инсулина, так и к рецепторам лептина, которые могут рассматриваться в качестве объединяющего звена между метаболическими расстройствами и развитием патологических изменений аутоиммунного характера у больных СД 2 типа с сопутствующей НАЖБП.

Трансформация иммунологических показателей обнаруживается при первичном НАСГ у 10–25% больных в виде гипергаммаглобулинемии, повышения титра антител к ядерному антигену [9]. Аутоим-

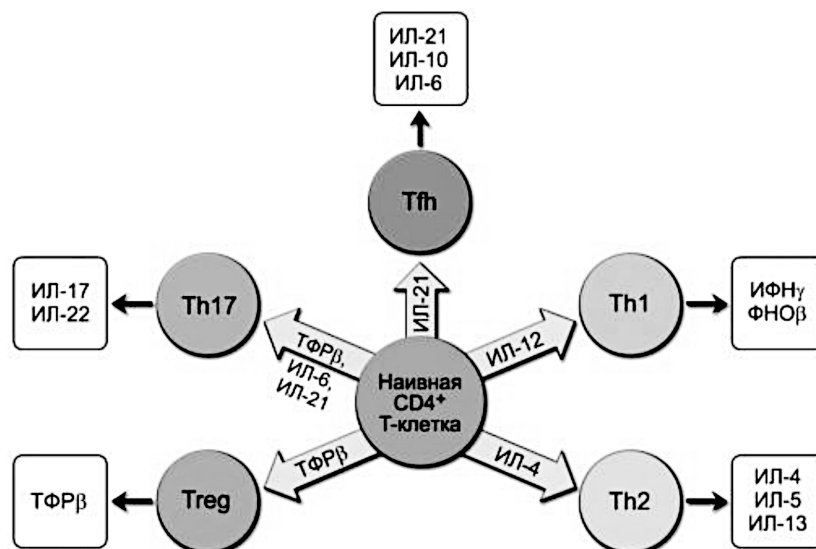


Рис. 2. Дифференциация наивной Т-клетки.

мунное поражение гепатоцитов может осуществляться различными способами. Полагают, что способностью запускать и управлять повреждением гепатоцита обладают CD4+ Т-лимфоциты, распознающие аутоиммунные пептиды на их поверхности. Для того, чтобы инициировать иммунный ответ, пептид должен находиться в комплексе с молекулой HLA класса II на поверхности клетки и презентироваться наивным CD4+-хелперам (Th0) профессиональными антиген-презентирующими клетками [43]. Генетические исследования в эксперименте на крысах показали, что стеатоз печени связан с наличием хронического печеночного воспаления [44, 45]. Обе эти модели характеризуются увеличением активности транскрипционного нуклеарного фактора NF- $\kappa$ B, который является посредником, регулирующим каскад воспалительных реакций и синтез цитокинов. Соответственно, повышенная активность ядерного фактора NF- $\kappa$ B в печени тучных мышей при высокожировой диете связана с активизацией клеток Купфера и повышенным печеночным выделением провоспалительных цитокинов, включая ФНО, ИЛ-6, ИЛ-2 и ИЛ-1. Именно цитокиновому дисбалансу, по мнению ряда исследователей, отводится одна из ключевых ролей в генезе формирования хронизации патологии печени [46]. Не исключено, что наряду с жировой дегенерацией имеет место и аутоиммунное поражение гепатоцита. Развитие воспалительной реакции в печени обусловлено продукцией провоспалительных субстанций (цитокинов: фактора некроза опухоли (ФНО- $\beta$ ), ИЛ-8, ИЛ-6, эйкозаноидов, оксида азота) [9, 47].

Результаты собственных исследований свидетельствуют об увеличении сывороточной концентрации ФНО- $\alpha$  у больных СД 2 типа с сопутствующей НАЖБП, с одновременным увеличением ИЛ-6 [48].

Не следует забывать, что метаболические изменения при СД 2 типа на фоне ожирения, сопровождаются повышением окислительного стресса в жировой ткани. У больных СД 2 типа, нами установлен про-/антиоксидантный дисбаланс на различных стадиях НАЖБП на основании повышения интенсивности показателей ок-

сидативного стресса. Так, на стадии стеатоза средний уровень диеновых конъюгатов составил  $(304,7 \pm 6,3)$  нмоль/л, на стадии стеатогепатита —  $(475,3 \pm 2,2)$  нмоль/л, на стадии фиброза —  $(751,9 \pm 9,7)$  нмоль/л, одновременно у пациентов с СД 2 типа без патологии —  $(212,4 \pm 2,09)$  нмоль/л [49, 50]. В то же время показано снижение активности ферментов антиоксидантной защиты, что также способствует интенсификации иммунных реакций.

В качестве патогенетических факторов нарушения механизмов регуляции иммунного ответа печени и патологических реакций, обуславливающих развитие аутоиммунных заболеваний, рассматриваются активированный липидный обмен (усиленная мобилизация липидов из жировой ткани, повышение их синтеза и нарушение метаболизма в гепатоцитах), оксидативный стресс, как следствие повышения уровня реактивных форм кислорода, пероксидации липидов с повреждением мембранных структур гепатоцитов (вследствие нарушения двойных связей в молекулах ненасыщенных жирных кислот), инсулинорезистентность, изменения генов, влияющие на выраженность оксидативного стресса, апоптоза, накопления жира в гепатоцитах, иммунная дисрегуляция.

Метаболические нарушения, приводящие к увеличению пула триглицеридов в печени, способствуют переходу неалкогольной жировой инфильтрации в НАСГ. В процессе накопления свободных жирных кислот (СЖК) гепатоцит становится все более уязвимым и чувствительным к различным токсическим воздействиям. В условиях стеатоза гепатоцитов создаются условия для проявления липотоксичности жирных кислот. СЖК оказывают как прямое деструктивное, так и опосредованное (за счет образования реактивных форм кислорода) повреждающее действие на клеточные структуры. СЖК также могут непосредственно вызывать апоптоз через активацию лизосомального пути, что ведет к повышенной выработке ФНО- $\alpha$ . Выраженность повреждающих эффектов СЖК зависит от состояния защитных внутриклеточных механизмов процессов митохондриаль-

ного  $\beta$ -окисления, антиоксидантных систем, альтернативных путей метаболизма СЖК в пероксисомах и микросомах.

Ожирение, имеющее место у подавляющего большинства больных СД 2 типа и НАЖХП сопровождается гиперлептинемией, являющейся следствием резистентности к действию лептина [51, 52]. Интерес исследователей к лептину также вызван ростом сердечно-сосудистой патологии. Установлено, что связь между количеством лептина и заболеваниями сердечно-сосудистой системы существует вне зависимости от других факторов риска, таких как курение, высокий уровень холестерина, артериальная гипертензия и обусловлена влиянием лептина на эластичность артерий. В свою очередь, такие адипоцитокينات как лептин и резистин известны своей способностью нарушать обменные процессы, непосредственно влиять на функциональное состояние печени путем осуществления провоспалительного и профиброгенного действия в гепатоцитах.

Лептин, белковый гормон/цитокин, который секретируется в основном адипоцитами, был идентифицирован в 1994 году [53, 54]. Установлена прямая зависимость между концентрацией лептина и индексом массы тела (ИМТ), а также процентом жировой массы. Показано, что лептин выполняет аутокринное действие в жировых клетках и тормозит стимулированный инсулином транспорт глюкозы. Лептин (активатор  $\beta$ -окисления жирных кислот) является антистеатогенным гормоном, регулирующим внутриклеточный гомеостаз жирных кислот. У лиц с ожирением уровень циркулирующего лептина повышен по сравнению с таковым у людей с дефицитом массы тела, но в то же время у них наблюдается селективная резистентность к лептину, вероятно, на пострецепторном уровне гепатоцита, которая может быть обусловлена и аутоиммунным поражением рецептора. Лептинорезистентность и гиперлептинемия играют важную роль в развитии инсулинорезистентности. Подтверждена прямая корреляция гиперлептинемии со степенью выраженности стеатоза печени, активно изуча-

ются профибротические и провоспалительные эффекты лептина [9].

У больных СД 2 типа в сочетании с АИТ нами изучена зависимость уровня лептина и ИЛ-6 от показателей ИМТ. Установлено, что концентрация лептина и ИЛ-6 у больных СД 2 типа с АИТ и при наличии ожирения была в 2,3 раза выше по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [55].

Лептин также рассматривается, как интегратор нейроэндокринных функций [51]. В литературе представлены результаты исследований, в которых изучалось влияние лептина на активность Т-клеточного звена иммунной системы. Показано, что лептин нарушает баланс между Th1- и Th2-клетками, тем самым способствуя развитию аутоиммунных процессов [51, 52]. Лептин активизирует Th1-клетки, стимулируя продукцию каскада провоспалительных цитокинов, таким образом нарушается баланс между Th1- и Th2-клетками в сторону угнетения активности Th1-клеток [56–60]. Установлено влияние лептина в патогенезе аутоиммунного колита, СД 1 типа, ревматоидного артрита, системной красной волчанки [56, 60–63]. Снижение содержания лептина приводит к активации и увеличению секреции ИЛ-4 [64], а его введение увеличивает воспалительную инфильтрацию и продукцию ИФН- $\gamma$  периферическими Т-клетками [65].

На сегодняшний день показано, что лептин влияет на метаболические процессы в организме и способствует развитию нарушений углеводного обмена. Наряду с этим, другие биологически активные факторы, в частности, фактор роста, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 также принимают участие в процессах метаболизма углеводов и являются предрасполагающими к развитию гипергликемии [66].

В последнее время внимание ученых привлекает изучение влияния такого адипокина как висфатин на метаболические показатели, состояние иммунной, сердечно-сосудистой систем. Одни авторы демонстрируют прямую корреляционную связь между концентрацией висфатина и количеством абдоминальной жировой ткани [67]. Другие, наоборот, не находят зависимости между по-

вышенной концентрацией висфатина в крови и количеством абдоминальной жировой ткани [68]. В 2005 г. Berndt J. и соавторы провели исследование, в результате которого не было установлено корреляционных связей между уровнями висфатина и гликемией, показателями инсулинорезистентности [69]. А в 2006 г. в параллельных исследованиях доказано, что, как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа, имеет место повышение уровня висфатина в крови [70, 71]. Также в 2006 г. проведено исследование, в котором установлена прямая корреляционная связь между уровнями инсулина и висфатина в крови [72]. Schaffler A. и соавторы показали, что уровень висфатина в циркулирующих клетках крови напрямую коррелирует с ИМТ, окружностью талии и индексом инсулиновой резистентности [73]. Имеются данные, что висфатин участвует в патогенезе сосудистых осложнений диабета и атерогенезе [74]. В ряде работ показано кардиопротективное действие висфатина, которое заключается в усилении выработки NO, миорелаксации и уменьшении проявления гипоксии миокарда [75–77]. Также получены противоречивые результаты относительно роли висфатина в поддержании воспаления низкой интенсивности. Одни авторы в результате экспериментов установили, что висфатин способствует провоспалительному статусу, так как повышение висфатина в крови инициирует выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) моноцитами [78]. В 2007 г. Moschen A. R. и соавторы, показали, что именно повышение концентрации висфатина в крови способствует повышению концентрации противоспалительного цитокина — ИЛ-10 [79]. В результате проведенных экспериментальных исследований ИЛ-10 относят к цитоки-

нам, которые обладают антидиабетическим действием. Показано, что при в культуре ткани поджелудочной железы ИЛ-10 реализует протективное действие в островках Лангерганса, защищая клетки от деструктивного действия провоспалительных цитокинов [80, 81]. Противоречивы результаты единичных исследований относительно роли висфатина в патогенезе СД 2 типа, т.к. известно что висфатин подавляет глюконеогенез в печени, усиливает утилизацию глюкозы на периферии, одновременно, усиливая клеточную пролиферацию эндотелия сосудов, тем самым способствуя ангиогенезу [82, 83].

Не исключена роль адипоцитокинов в патогенезе нарушений углеводного, липидного обменов и иммунологических сдвигов, которые, в свою очередь, способствуют развитию аутоиммунных и кардиоваскулярных заболеваний.

Результаты проведенных исследований позволили прояснить ряд объединяющих механизмов развития ожирения, инсулинорезистентности и процессов фиброгенеза. Вместе с тем, механизмы действия лептина, висфатина в патогенезе инсулинорезистентности и развитии сердечно-сосудистой патологии до конца не изучены. Не совсем ясным остается понимание взаимосвязи роли метаболических и иммунологических изменений при СД 2 типа и НАЖБП в развитии эндотелиальной дисфункции, что требует более тщательного изучения этой проблемы.

Указанное подтверждает перспективность направления исследований роли гормонов/цитокинов жировой ткани в развитии иммунологических нарушений и сердечно-сосудистой патологии, особенно при сочетании СД 2 типа и НАЖБП.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Profilaktika sahnarnogo diabetu: Doklad issledovatel'skoj grupy VOZ, Moskva, 1995: 136 p.
2. Corditz GA, Willett WS, Stampfer MJ, et al. *Am J Epidemiol* 1990; 132:501-513.
3. Ametov AS, Belyh AA. *Rus Med Zhurn* 2007; 15(28):2156-2159.
4. Dedov II. *Ozhirenie i Metabolizm* 2006; 1(6):2-4.
5. Caldwell SH, et al. *Hepatology* 1999; 29:664-669.
6. Poonawala A. *Hepatology* 2000; 32:689-692.
7. Angulo PN. *Engl J Med* 2002; 346:1221-1231.

8. Bogomolov PO, Pavlova TV. *Farmateka* 2003; 10:31-39.
9. Butorova LI. Nealkogol'naja zhirovaia bolezni' pecheni kak proiavlennie metabolicheskogo sindroma: jepidemiologija, patogenez, osobennosti klinicheskogo proiavlennija, principy diagnostiki, sovremennye vozmozhnosti lechenija: posobie dlja vrachej, *Moskva*, 2012: 52 p.
10. Korneeva ON, Drapkina OM. *Ros Zhurn Gastrojenterologii, Gepatologii, Koloproktologii* 2007; 17(1):65.
11. Ludwig J, Viggiano TR. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:434-438.
12. Clark JM. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(1):5-10.
13. Truhan DI. *Gastrojenterologija* 2014; 2:10-15.
14. Younossi ZM, Stepanova M, Affendy M, et al. *Klin Gastrojenterologija i Gepatologija. Russkoe Izdanie* 2011; 4(5):261-267.
15. Yu AS, Keeffe EB. *Rev Gastroenterol Dis* 2002; 2(1):11-19.
16. Mohort TV. *Med Novosti* 2012; 4:4-10.
17. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. *J Hepatol* 2010; 53(4):713-718.
18. Targher G, Pichiri I, Zoppini G, et al. *J Endocrinol Invest* 2012; 35(5):535-540.
19. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. *Hepatology* 2003; 37(5):1202-1219.
20. Ivashkin VT, Drapkina OM, Shul'pekova JuO. Diagnostika i lechenie nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni: Metod. Rekomendacii, *Moskva*, 2009: 20 p.
21. Drapkina O, Ivashkin V. *Intern Liver Congr: Abstract Book* 2010:138.
22. Drapkina O, Smirin V, Ivashkin V. *Vrach* 2010; 3:7.
23. Mel'nichenko GA, Eliseeva AJu, Maevskaia MV. *Ros Zhurn Gastrojenterologii, Gepatologii, Koloproktologii* 2012; 21(2):45-53.
24. Colwell J. A. *JAMA* 2011; 306(2):215.
25. Balabolkin MI, Klebanova EM. *Lechashhij Vrach* 2010; 11:27-33.
26. Coppack SW. *Proc Nutr Soc* 2001; 60(3):349-356.
27. Anastasij LV, Malyzhev VO, Karabun PM, et al. *Imunologija ta Alergologija* 2002; 1:3-9.
28. Rosen ED, Spiegelman BM. *Nature* 2006; 444(7121):847-53.
29. Donath MY, Ehse JA, Maedler K, et al. *Diabetes* 2005; 54(2):108-113.
30. Kohn LD, Wallace B, Schwartz F, McCall K. *Endocrinology* 2005; 146(10):4189-4191.
31. Sugano M, Koga T, Yamada K. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2000; 9(2):146-152.
32. Dil'man VM. *Jendokrinologicheskaja onkologija, Leningrad*, 1983: 407 p.
33. Herder C, Peltonen M, Koenig W, et al. *Diabetes* 2006; 55(8):2340-2346.
34. Hansson GK, Libby P. *Nat Rev Immunol* 2006; 6:508-519.
35. Elia AR, Cappello P, Puppo M, et al. *J Leukoc Biol* 2008; 84:1472-1482.
36. Gotsman I, Gupta R, Lichtman AH. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:2493-1495.
37. Gown AM, Tsukada T, Ross R. *Am J Pathol* 1986; 125:191-207.
38. Bastard JP, Maachi M, Nhieu JT, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5):2084-2089.
39. Durinovic-Bello I. *Autoimmunity* 1998; 27(3):159-177.
40. Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, et al. *Diabetes* 2004; 53(3):701-710.
41. Gambelunghe G, Forini F, Laureti S, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52(5):565-573.
42. Radaideh AR, Nusier MK, Amari FL, et al. *Saudi Med J* 2004; 25(8):1046-1050.
43. Ivashkin VT. *Ros Zhurn Gastrojenterologii, Gepatologii, Koloproktologii* 2008; 18(4):4-13.
44. Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, et al. *Nat Med* 2005; 11:191-198.
45. Cai D, Yuan M, Frantz D, et al. *Nat Med* 2005; 11:183-190.
46. Radchenko VG, et al. Puti korrekcii latentnoj pechenochnoj jencefalopatii u pacientov hronicheskimi zabojevanijami pecheni: usovershenstvovannaja medicinskaja tehnologija, *Sankt-Peterburg*, 2010: 40 p.
47. Kalinin AV, Takmulina GM. *Nauchnye Vedomosti Belgorodskogo Gos Un-ta. Serija: Medicina. Farmacija* 2009; 67(8):5-10.
48. Chernjaeva AA, Kravchun NA. *Prakt Medicina* 2013; 7(76):103-107.
49. Dorosh EG, Kravchun NA. *Prakt Medicina* 2013; 7(76):111-116.
50. Dorosh OG. *Probl Endokryn Patologii'* 2013; 4:63-77.
51. Chan JL, Hest K, DePaoli AM, et al. *J Clin Invest* 2003; 111:1409-1421.
52. Wang ZW, Pan WT, Lee K. *FASEB J* 2001; 15:108-114.
53. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. *Nature* 1994; 372:425-432.
54. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, et al. *J Clin Invest* 1996; 98:1101-1106.
55. Chernjavskaja IV. *Mizhnar Med Zhurn* 2011; 17(4):87-91.
56. Busso N, So A, Chobaz-Peclat V, Morard C. *J Immunol* 2002; 168:875-882.

57. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM. *J Clin Invest* 2002; 110:1093-1103.
58. Lago R, et al. *Cell Immunol* 2008; 252(1-2):139-145.
59. Matarese G, Sanna V, Lechler RI. *Diabetes* 2002; 51:1356-1361.
60. Otero M, Lago R, Gomez R. *Rheumatology (Oxf)* 2006; 45(8):944-950.
61. Bokarewa M, et al. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:952-956.
62. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. *J Immunol* 2005; 174:3137-3142.
63. Siegmund B, Sennello JA, Jones-Carson J. *Gut* 2004; 53:965-972.
64. Fraser DA, Thoen J, Reseland JE, Forre O. *Clin Rheumatol* 1999; 18:394-401.
65. Sanna V, Di Giacomo A, La Cava A. *J Clin Invest* 2003; 111:241-250.
66. Baumann H, Morella KK, White DW, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:8374-8378.
67. Sethi JK, Vidal-Puig A. *Trends Mol Med* 2005; 11:344-347.
68. Kloting N, Kloting I. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 332:1070-1072.
69. Berndt J, Kloting N, Kralisch S, et al. *Diabetes* 2005; 54:2911-2916.
70. Chen MP, Chung FM, Chang DM, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:295-299.
71. Haider DG, Pleiner J, Francesconi M, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4702-4704.
72. Bailey SD, Loreda-Osti JC, Lepage P, et al. *Diabetes* 2006; 55:2896-2902.
73. Schaffler A, Muller-Ladner U, Scholmerich J, Buchler C. *Endocr Rev* 2006; 27:449-467.
74. Kadoglou NP, Sailer N, Moutzouoglou A, et al. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2010; 118:75-80.
75. Lim SY, Davidson SM, Paramanathan AJ, et al. *J Cell Mol Med* 2008; 12:1395-1403.
76. Hausenloy DJ. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9:202-207.
77. Yellon DM, Hausenloy DJ. *N Engl J Med* 2007; 357:1121-1135.
78. Mattu HS, Randeve HS. *J Endocrinol* 2013; 216(1):17-23.
79. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. *J Immunol* 2007; 178:1748-1758.
80. Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. *Circulation* 2002; 106:2067-2072.
81. Donath MY, Storling J, Maedler K, et al. *J Mol Med* 2003; 81(8):455-70.
82. Dogru T, Sonmez A, Tasci I, et al. *Diab Res Clin Pract* 2007; 76:24-29.
83. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. *Science* 2005; 307:426-30.

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЛІПОЦИТОКІНІВ З АКТИВНІСТЮ ІМУННОЇ СИСТЕМИ  
ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ В СПОЛУЧЕННІ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ  
ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ  
(огляд літератури та власні дані)**

Чернявська І. В., Дорош О. Г., Полозова Л. Г., Черняєва А. О., Дунаєва І. П.,  
Алексеева І. І., Козар В. В., Кравчун Н. О.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків  
admin@iper.com.ua

В огляді представлені дані літератури, присвячені вивченню активності імунної системи, рівнів адипоцитокінів у хворих на цукровий діабет 2 типу в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). Наведено результати власних досліджень анти- і прооксидантного статусу, цитокинового профілю у хворих на цукровий діабет 2 типу в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки. Встановлено, що при поєднанні ЦД 2 типу з НАЖХП та ожирінням підвищуються показники прооксидантного статусу, рівні лептину та ІЛ-6 у порівнянні з хворими на ЦД 2 типу без (НАЖХП) і ожиріння.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, Т-клітинний імунітет, оксидативний стрес, адипоцитокіни, прозапальні цитокини.

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ЛИПОЦИТОКИНОВ С АКТИВНОСТЬЮ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ (обзор литературы и собственные данные)**

**Чернявская И. В., Дорош Е. Г., Полозова Л. Г., Черняева А. А., Дунаева И. П., Алексеева И. И., Козарь В. В., Кравчун Н. А.**

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков  
admin@ipep.com.ua*

В обзоре представлены данные литературы, посвященные изучению активности иммунной системы, уровней адипоцитокинов у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени. Приведены результаты собственных исследований анти- и прооксидантного статуса, цитокинового профиля у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Выявлено повышение показателей прооксидантного статуса, уровней лептина и ИЛ-6 при сочетании СД 2 типа, НАЖБП и ожирения по сравнению с больными СД 2 типа без НАЖБП и ожирения.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, Т-клеточный иммунитет, оксидативный стресс, адипоцитокины, провоспалительные цитокины.

**RELATIONSHIP ADIPOCYTOKINES WITH ACTIVITY IMMUNE SYSTEM IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS COMBINED WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (literature review and own data)**

**I. V. Chernyavskay, E. G. Dorosh, L. G. Polozova, A. A. Cherniaieva, I. P. Dunayeva, I. I. Alexeeva, V. V. Kozar, N. A. Kravchun**

*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv  
admin@ipep.com.ua*

In the review it was presented the literature data devoted to the study of the activity of the immune system, the levels of adipocytokines in patients with type 2 diabetes mellitus combined with non-alcoholic fatty liver disease. It was shown the results of own research anti- and pro-oxidant status and cytokine profile in patients with type 2 diabetes mellitus combined with non-alcoholic fatty liver disease. It was found an increase in pro-oxidant status indicators, levels of leptin and IL-6 combined with type 2 diabetes, obesity and NAFLD in comparison with patients with type 2 diabetes without NAFLD and obesity.

**Key words:** type 2 diabetes, nonalcoholic fatty liver disease, T-cell-activity of immunity, oxidative stress, adipocytokines, proinflammatory cytokines.