

РОЛЬ РЕЗИСТИНУ, ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 β , ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 ТА ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ У ПАТОГЕНЕЗІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ*

Земляніцина О. В.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського
Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна
zemolga1@ukr.net*

З точки зору сучасної ендокринології жирова тканина є високоактивним ендокринним органом, що регулює метаболічні процеси в організмі, запальні реакції та імунні відповіді. Адипокіни, що продукуються жировою тканиною, мають аутокринну, паракринну та ендокринну функції і розглядаються натеper як маркери низьки захворювань, пов'язаних з ожирінням, у тому числі з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). Однак дослідження, спрямовані на визначення ролі такого адипокіну, як резистин у розвитку інсулінорезистентності (ІР) та формуванні НАЖХП, у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу неоднозначні та містять суперечливі дані. Встановлено, що резистин є одним з провідних чинників патогенезу ожиріння, ІР або ЦД 2 типу. Доведено участь ре-

зистину в розвитку атеросклерозу, ремоделюванні міокарда, запальних реакціях. Ці фізіологічні ефекти резистину добре досліджені експериментально на щурах, але його біологічна роль в організмі людини дотепер вивчена недостатньо [1, 2].

Вважають, що резистин може впливати на ризик розвитку атеросклерозу у хворих із проявами метаболічного синдрому саме через активацію механізмів запалення. Також виявлено співвідношення між концентрацією резистину та ступенем кальцифікації коронарних артерій, що є кількісним показником коронарного атеросклерозу. Даний факт є цікавим з точки зору оцінки ризику виникнення серцево-судинних захворювань, а саме ушкодження міокарду як метаболічного генезу, так і внаслідок розвитку ішемії, що виникає при зву-

* Роботу виконано в межах планової наукової тематики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Удосконалити діагностику неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу за урахуванням етіопатогенетичних механізмів розвитку захворювання» (шифр теми АМН 02.20).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автор гарантує повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 2.11.2020.

женні коронарних артерій. Так, виявлено достовірне підвищення рівня резистину у пацієнтів із коронарним атеросклерозом із супутнім метаболічним синдромом порівняно із хворими без метаболічних розладів [3]. Є думка про те, що відсутність однозначних даних щодо концентрації резистину в сироватці хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП може бути пояснена наявністю двох його ізоформ, які циркулюють в периферичній крові, а саме високомолекулярної форми, що є переважним станом, та низькомолекулярної форми, яка має більшу активність.

Церулоплазмін — це білок фракції альфа-2 глобулінів плазми, в якому міститься близько 95 % загальної кількості міді сироватки крові. Синтез церулоплазміну здійснюють переважно паренхіматозні клітини печінки, та в меншому ступені — макрофаги та лімфоцити. Церулоплазмін приймає участь в окислювально-відновних реакціях, виконує роль фероксидази в регуляції іонного стану заліза. Церулоплазмін може діяти як прооксидант або як антиоксидант залежно від наявності різних чинників, тому його можна вважати незалежним чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань [4].

Печінка залучена до багатьох патологічних процесів, її пошкодження викли-

кають серйозні порушення метаболізму, імунної відповіді, детоксикації і антимікробного захисту організму людини. Під дією цитокінів гепатоцити продукують білки гострої фази запалення, спрямовані на захист організму від чужорідних агентів, що є важливим елементом підтримки гомеостазу. Поряд з цим, при гіперпродукції цитокінів можливий розвиток ушкодження печінки. Прозапальні цитокіни фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкін-1 β (IL-1 β), інтерлейкін-6 (IL-6) секретуються клітинами Купфера при гепатитах. Цей ефект пов'язаний із синтезом білків гострої фази і підвищенням адгезії нейтрофілів в синусоїдах. Такі адипокіни, як ФНП- α та IL-1 β визначають механізми некрозу та порушення транспортних систем, IL-6 стимулює синтез білків гострої фази. Патологічні зміни в печінці відіграють велику роль у процесах апоптозу, а саме через експресію рецепторної системи CD95 та ФНП- α , що є загальним медіатором T-лімфоцитарної і ендотоксичної цитотоксичності. Тому є дуже важливим і своєчасним встановлення ролі резистину у розвитку НАЖХП та серцево-судинних ускладнень у пацієнтів, що хворіють на ЦД 2 типу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

З метою з'ясування ролі резистину, IL-1 β , IL-6 та церулоплазміну у розвитку НАЖХП та серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу, було обстежено 82 хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП. Всіх пацієнтів було розподілено на групи залежно від ступеня ураження печінки: в групу 1 (стадія стеатозу) — включено 22 хворих (16 жінок і 6 чоловіків), в групу 2 (стадія неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ)) — 40 хворих (22 жінки і 18 чоловіків), в групу 3 (стадія фіброзу) — 20 хворих (13 жінок і 7 чоловіків). В контрольну групу було включено 7 хворих на ЦД 2 типу без ураження печінки (3 жінки і 4 чоловіки).

Середній вік обстежених склав 56,1 років. У структурі коморбідної патології та ускладнень ЦД переважали діабетична нейропатія (77,3 %), артеріальна гіпертензія

(70,6 %), діабетична енцефалопатія (59,1 %), ретинопатія (48,8 %), ішемічна хвороба серця (45,7 %), ангіопатія нижніх кінцівок (43,5 %), нефропатія (19,4 %).

Визначення рівня церулоплазміну у сироватці крові проводилося за допомогою набору AssayMax Human Ceruloplasmin ELISA Kit (ELISA, Webster, Texas, USA). Визначення рівня резистину у сироватці крові проводилося методом імуноферментного аналізу за допомогою набору BioVendor (Німеччина). Кількісне визначення людського IL-1 β та IL-6 в сироватці крові проводилося за допомогою наборів «ИНТЕРЛЕЙКИН-1 бета — ИФА-БЕСТ» та «ИНТЕРЛЕЙКИН-6 — ИФА-БЕСТ» (Росія) методом імуноферментного аналізу.

Рівень інсуліну визначали імуноферментним методом із використанням комерційної

тест-системи INSULIN ELISA KIT виробництва фірми «Monobind» (США). Визначення ліпідного спектру крові включало дослідження: загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ТГ ферментативним методом за допомогою наборів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика», Україна, «ЛВЩ-холестерин-Ново», Росія; β -ліпопротеїди (β -ЛП) — турбодіметричним методом; загальний білірубін — методом Йендрашика на апаратах Флюорат-02-АВЛФ-Т та Фотометр РМ 2111-У «Солар». Розрахунок вмісту в крові холестерину ліпопротеїнів низької і дуже низької щільності (ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ) та коефіцієнту атерогенності (КА) проводився за загальноприйнятими формулами.

Під час дослідження дотримувалися принципів, що висвітлені в Гельсінській

декларації прав людини, Європейській конвенції з прав людини та біомедицини і відповідних законах України, що спрямовані на охорону здоров'я пацієнтів, захист прав пацієнтів, людську гідність, а також моральні та етичні стандарти.

Аналіз отриманих даних проводився з розрахунком середнього значення (\bar{x}), стандартної похибки середнього ($S_{\bar{x}}$) та інших статистичних характеристик. Поглиблене визначення статистично значущих відмінностей між групами здійснювалося за допомогою критеріїв Ст'юдента. Оцінка взаємозв'язків між різними показниками проводилася з використанням кореляційного аналізу за критеріями Пірсона (r_{xy}). Перевірку статистичних гіпотез проводили на рівні значущості (p) менше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінку показників глікемічного контролю обстежених хворих наведено у таблиці 1.

Як видно із наведених даних, обстежені хворі із ЦД 2 типу та супутньою НАЖХП, а також пацієнти групи контролю суттєво не відрізнялись одне від одного за показниками глікемічного контролю.

В результаті проведеного дослідження виявлено певні закономірності динаміки резистину у хворих із ЦД 2 типу із супутньою НАЖХП (табл. 2). Так, найнижчий рівень резистину встановлено у хворих на ЦД

2 типу, у яких діагностовано стеатоз печінки. Ці хворі за даним показником достовірно не відрізнялись від групи контролю (пацієнти із ЦД 2 типу без НАЖХП). У хворих із НАСГ визначено достовірне зростання рівня резистину ($p_{1,2} < 0,01$), що може свідчити про роль резистину у розвитку запальних процесів в печінці. У пацієнтів 3 групи (із переважанням фібротичних змін у печінці) рівень резистину також був достовірно вищим порівняно із пацієнтами 1-ї групи та групою контролю.

Таблиця 1

Показники глікемічного контролю у хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП, ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$)

Показник	Стеатоз (1 група) n = 22	НАСГ (2 група) n = 40	Фіброз (3 група) n = 20	Група контролю n = 7
Глікемія натще, ммоль/л	11,17±0,52	10,44±0,56	10,51±0,78	9,16±1,72
Глікемія постпрандіальна, ммоль/л	11,15±0,84	10,97±0,66	10,93±0,90	9,97±1,83
Амплітуда глікемії, ммоль/л	4,41±0,43	4,88±0,44	4,87±0,60	4,95±1,31
Глікемія середньодобова, ммоль/л	10,31±0,57	9,82±0,51	9,89±0,70	8,30±1,13
Глікований гемоглобін HbA1c, %	7,58±0,23	7,17±0,22	7,13±0,24	6,91±0,52

Таблиця 2

Рівень резистину, ІЛ-1 β , ІЛ-6 та церулоплазміну у хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП, ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$)

Показник	Стеатоз (1 група) n = 22	НАСГ (2 група) n = 40	Фіброз (3 група) n = 20	Група контролю n = 7
Резистин, нг/мл	4,28 \pm 0,43	7,21 \pm 0,92 p ₁₋₂ < 0,01 p _{2-к} < 0,01	6,36 \pm 0,92 p ₁₋₃ < 0,05 p _{3-к} < 0,05	4,63 \pm 1,43
ІЛ-1 β , пг/мл	0,57 \pm 0,04 p _{1-к} < 0,001	3,09 \pm 0,62 p ₁₋₂ < 0,05 p _{2-к} < 0,001	3,34 \pm 0,97 p ₁₋₂ < 0,05 p _{2-к} < 0,001	0,53 \pm 0,01
ІЛ-6, пг/мл	4,80 \pm 0,05 p _{1-к} < 0,001	10,21 \pm 1,61 p ₁₋₂ < 0,05 p _{2-к} < 0,001	12,44 \pm 1,93 p ₁₋₂ < 0,05 p _{2-к} < 0,001	0,55 \pm 0,45
Церулоплазмін	15,80 \pm 1,00	17,47 \pm 0,96	16,20 \pm 1,02	14,20 \pm 1,80

Примітка.

p — вірогідність змін при порівнянні показників серед обстежених груп хворих за t-критерієм Ст'юдента.

Таблиця 3

Розподіл хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП за рівнем резистину

Група		Рівень резистину, нг/мл		
		< 5,55	5,55–13,35	\geq 13,35
Стеатоз (1 група) n = 22	абс	18	2	–
	%	81,8 %	18,2 %	–
НАСГ (2 група) n=40	абс	3	18	19
	%	7,5 %	45,0 %	47,5 %
Фіброз (3 група) n=20	абс	11	8	1
	%	55,0 %	40,0 %	5,0%
Група контролю n=7	абс	1	6	–
	%	14,3 %	85,7 %	–

Індивідуальний аналіз рівня резистину показав, що підвищення його в циркуляції вище нормативних значень встановлено у 19 пацієнтів 2-ї групи, у 1 пацієнта 3-ї групи. Не виявлено підвищення показників резистину у сироватці крові у пацієнтів 1-ї групи та групи контролю. Низькі значення резистину були виявлені у 2 пацієнтів 1 групи, 3 хворих 2 групи, 11 хворих 3-ї групи та 1-ї учасника групи контролю.

Роль резистину у виникненні та прогресуванні НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу остаточно не визначено. Установлено вплив резистину на метаболізм глюкози та ліпідів, що обумовлює його роль у розвитку інсулінорезистентності та ожиріння [5, 6]. Доведено, що рівень резистину збільшується

при прогресуванні ушкодження печінки. Зокрема, у хворих на стеатоз або НАСГ виявлено більшу концентрацію резистину у сироватці крові порівняно із групою контролю [7]. З іншого боку, в деяких дослідженнях не було знайдено достовірних відмінностей між рівнями резистину у хворих на стеатоз порівняно із НАСГ, навіть із урахуванням наявності надлишкової маси тіла або ожиріння. В той же час було виявлено негативні кореляції між рівнем резистину та стадіями накопичення жиру у печінці, визначеними за допомогою ехографічних досліджень [8].

Роль інтерлейкінів у патогенезі НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу визначається їх впливом на процеси запалення, а саме вони

стимулюють синтез білків гострої фази запалення в печінці, сприяють проліферації та диференціюванню В- та Т-клітин, стимуляції лейкоцитопоезу. Особливе значення має визначення вмісту інтерлейкінів у хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП для встановлення чинників та механізмів переходу патологічного процесу в печінці від стадії стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту.

Аналіз вмісту інтерлейкінів в сироватці хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП (табл. 2) дозволив встановити, що найнижчий рівень ІЛ-1 β мають хворі із НАЖХП на стадії простого стеатозу. Розвиток НАСГ супроводжується достовірним підвищенням рівня ІЛ-1 β , на стадії фіброзу вміст ІЛ-1 β також залишається високим. Аналогічні результати встановлено при аналізі рівня ІЛ-6, а саме, найнижчий вміст цього інтерлейкіну у хворих на НАЖХП на стадії стеатозу, двократно зростання цього показника при формуванні НАСГ, який також залишається високим і на стадії фіброзу.

Таким чином, при розвитку НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу концентрація прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β та ІЛ-6 зростає вже на стадії НАСГ, що віддзеркалює запальні зміни в печінці цих пацієнтів. Подальше зростання вмісту інтерлейкінів ІЛ-1 β та ІЛ-6 в сироватці хворих має лише тенденцію до збільшення та не досягає ступеня достовірності, що може свідчити про збереження високого рівня процесу

запалення як на стадії саме стеатогепатиту, так і в подальшому, при формуванні фіброзу.

Необхідність аналізу вмісту церулоплазміну у хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП обумовлена тим, що він синтезується гепатоцитами, тому динаміка рівня церулоплазміну може віддзеркалювати патологічні зміни в печінці при прогресуванні процесу. Відомо, що концентрація церулоплазміну збільшується при запальних процесах. Таким чином, отримані результати свідчать про відсутність достовірних змін рівня церулоплазміну у хворих, включених у різні групи в залежності від стадії формування НАЖХП. Скоріше за все, наявність основного захворювання, а саме ЦД 2 типу, і обумовлює описані співвідношення такі рівнів церулоплазміну у хворих із супутньою НАЖХП.

Нами було проведено вивчення кореляційних зв'язків між рівнем резистину, показниками цитолізу, ліпідного обміну, прозапальних цитокінів, церулоплазміну і клінічними ознаками ІР (табл. 4, 5). Аналіз результатів дослідження засвідчує наявність кореляційних зв'язків між вмістом резистину у сироватці крові та рівнем інсуліну у хворих 2-ї та 3-ї груп. Слід відзначити, що ці зв'язки є сильними у хворих із НАЖХП саме на стадії фіброзу печінки. У цих же пацієнтів виявлено й достовірні кореляційні зв'язки між рівнем резистину та вмістом альбуміну в крові, β -глобуліну,

Таблиця 4

Кореляційна залежність між рівнем резистину і деякими метаболічними показниками у хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП

Показник	НАСГ (2 група) n = 40		Фіброз (3 група) n = 20	
	Коефіцієнт кореляції, r	Достовірність коефіцієнту кореляції, p	Коефіцієнт кореляції, r	Достовірність коефіцієнту кореляції, p
Інсулін	0,24 \pm 0,16	< 0,05	0,90 \pm 0,07	< 0,001
Альбумін	0,12 \pm 0,16	> 0,05	0,38 \pm 0,02	< 0,05
β -глобуліни	- 0,02 \pm 0,16	> 0,05	-0,31 \pm 0,15	< 0,05
ХС-ЛПВЩ	- 0,10 \pm 0,16	> 0,05	-0,43 \pm 0,15	< 0,01
КА	- 0,05 \pm 0,16	> 0,05	0,43 \pm 0,15	< 0,01
ХС-ЛПНЩ	- 0,09 \pm 0,16	> 0,05	0,25 \pm 0,16	< 0,05
Білірубін	-0,09 \pm 0,16	> 0,05	0,33 \pm 0,15	< 0,05

**Кореляційна залежність між рівнем резистину,
інтерлейкінів та церулоплазмину у хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП**

Показник	НАСГ (2 група) n = 40		Фіброз (3 група) n = 20	
	Коефіцієнт кореляції, r	Достовірність коефіцієнту кореляції, p	Коефіцієнт кореляції, r	Достовірність коефіцієнту кореляції, P
ІЛ-18	0,43±0,15	< 0,01	0,91±0,06	< 0,001
ІЛ-6	0,44±0,15	< 0,01	0,94±0,06	< 0,001
Церулоплазмін	0,33±0,15	< 0,05	0,46±0,14	< 0,01

холестерином ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), коефіцієнтом атерогенності (КА), холестеринем ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), білірубіном.

Результати аналізу кореляційних зв'язків між резистином та іншими чинниками запалення дозволили отримати інформацію щодо наявності прямих кореляцій між вмістом резистину в сироватці крові та рівнем інтерлейкінів: ІЛ-18 та ІЛ-6 у хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП як на стадії НАСГ, так і на стадії фіброзу печінки.

Таким чином, на підставі аналізу результатів проведеного дослідження можна констатувати, що адипокін резистин слід розглядати як один з чинників патогенезу НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу, а саме як маркер виразності запальних змін печінки у даної категорії хворих. Подальший розвиток захворювання на стадії фіброзу характеризується незначним зменшенням концентрації резистину у сироватці крові, що може свідчити про зменшення процесів запалення на тлі розвитку саме фібротичних змін. Саме на стадії фіброзу резистин

односпрямовано корелює з деякими фракціями ліпідів, що підтверджує його роль в атерогенезі та в ризику розвитку серцево-судинних ускладнень ЦД. При розвитку НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу рівень прозапальних інтерлейкінів ІЛ-18 та ІЛ-6 зростає вже на стадії НАСГ, що віддзеркалює запальні зміни в печінці цих пацієнтів. Подальше недостовірне зростання вмісту інтерлейкінів ІЛ-18 та ІЛ-6 в сироватці хворих може свідчити про збереження високого рівня процесу запалення як на стадії власне стеатогепатиту, так і в подальшому, при формуванні фіброзу.

Не виявлено достовірних відмінностей між рівнями церулоплазмину у хворих на ЦД 2 типу із різними стадіями НАЖХП та за відсутності ураження печінки.

На нашу думку, отримані результати свідчать про перспективність подальших досліджень, спрямованих на вивчення ролі прозапальних та протизапальних інтерлейкінів у патогенетичних механізмах формування НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу на різних стадіях цього захворювання.

ВИСНОВКИ

1. Високий вміст резистину у хворих на ЦД 2 типу із НАСГ свідчить про його роль у розвитку запальних процесів в печінці. Концентрація резистину залишається високою і при формуванні фібротичних змін у печінці.
2. При розвитку НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу рівень прозапальних інтерлейкінів: ІЛ-18 та ІЛ-6 зростає вже на стадії НАСГ, що віддзеркалює запальні зміни в печінці цієї категорії пацієнтів. Подальше зростання вмісту інтерлейкінів ІЛ-18 та ІЛ-6 в сироватці хворих на ЦД 2 типу не досягає ступеня достовірності, що може свідчити про збереження високого рівня активності процесу запалення як на стадії власне стеатогепатиту, так і в подальшому, при формуванні фіброзу.
3. На підставі проведеного дослідження не виявлено достовірних відмінностей між рівнями церулоплазмину як у хворих на ЦД 2 типу із різними стадіями НАЖХП, так і за відсутності ураження печінки.

**ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)**

1. Andrejeva JaO. *Problemy bezpererivnoi' medychnoi' osivity ta nauky* 2018; 4(32): 39-44.
2. Gnacinska M, Malgorzewicz S, Lysiak-Szydlowska W, Sworzczak K. *Endocrinol Pol* 2010; 61(1): 36-41.
3. Ragino JuI, Timoshenko NA, Chernjavskij AM, et al. *Ros Kardiolog Zhurn* 2017; 5(145): 111-116.
4. Vashhenko VI, Vashhenko TN. *Psihofarmakologija i biologicheskaja narkologija* 2006; 6(3): 1254-1269.
5. Colica C, Abenavoli L. *J Translat Int Medicine* 2018; 6(1): 52-53.
6. Abenavoli L, Peta V. *Rev Recent Clin Trials* 2014; 9: 134-140.
7. Adolph TE, Grandner C, Grabherr F, Tilg H. *Int J Mol Sci* 2017; 18(8): 1649.
8. Shen C, Zhao CY, Wang W, et al. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 39.

**РОЛЬ РЕЗИСТИНУ, ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 β , ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6
ТА ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ У ПАТОГЕНЕЗІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ
ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ**

Земляніцина О. В.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського
Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна
zemolga1@ukr.net*

З метою з'ясування ролі резистину, ІЛ-1 β , ІЛ-6 та церулоплазміну у розвитку НАЖХП та серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу, було обстежено 82 хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП. Всіх пацієнтів було розподілено на групи залежно від ступеня ураження печінки: в групу 1 (стадія стеатозу) — включено 22 хворих, в групу 2 (стадія стеатогепатиту, НАСГ) — 40 хворих, в групу 3 (стадія фіброзу) — 20 хворих. В контрольну групу було включено 7 хворих на ЦД 2 типу без ураження печінки.

На підставі аналізу результатів проведеного дослідження можна констатувати, що адипокін резистин слід розглядати як один з чинників патогенезу НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу, а саме як маркер виразності запальних змін печінки у даній категорії хворих. Подальший розвиток захворювання на стадії фіброзу характеризується незначним зменшенням концентрації резистину у сироватці крові, що може свідчити про зменшення процесів запалення на тлі розвитку саме фібротичних змін. Саме на стадії фіброзу резистин односпрямовано корелює з деякими фракціями ліпідів, що підтверджує його роль в атерогенезі та в ризику розвитку серцево-судинних ускладнень ЦД. При розвитку НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу рівень прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β та ІЛ-6 зростає вже на стадії НАСГ, що віддзеркалює запальні зміни в печінці цих пацієнтів. Подальше недостовірне зростання вмісту інтерлейкінів ІЛ-1 β та ІЛ-6 в сироватці хворих може свідчити про збереження високого рівня процесу запалення як на стадії власне стеатогепатиту, так і в подальшому, при формуванні фіброзу.

Нами не виявлено достовірних відмінностей між рівнями церулоплазміну у хворих на ЦД 2 типу із різними стадіями НАЖХП та за відсутності ураження печінки.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, резистин, інтерлейкіни, церулоплазмін.

**THE ROLE OF RESISTIN, IL-1 β , IL-6 AND CERULOPLASMIN
IN THE PATHOGENESIS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE
IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

Zemlyanitsyna O. V.

*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems
at National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv, Ukraine
zemolga1@ukr.net*

To determine the role of resistin, IL-1 β , IL-6 and ceruloplasmin in the development of NAFLD and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes, 82 patients with type 2 diabetes with NAFLD were examined. All patients were divided into groups depending on the degree of liver damage: group 1 (stage of steatosis) — included 22 patients, group 2 (stage of steatohepatitis, NASH) — 40 patients, group 3 (stage of fibrosis) — 20 patients. The control group included 7 patients with type 2 diabetes without liver damage.

Based on the study results analysis, it can be stated that adipokin resistin should be considered as one of the factors in the pathogenesis of NAFLD in patients with type 2 diabetes, namely as a marker of inflammatory changes in the liver in this category of patients. Further development of the disease at the stage of fibrosis is characterized by a slight decrease in the serum resistin concentration, which may indicate a decrease in inflammatory processes against the background of the development of fibrotic changes. It is at the stage of fibrosis that resistin is unidirectionally correlated with some lipid fractions, which confirms its role in atherogenesis and in the risk of developing cardiovascular complications of diabetes. With the development of NAFLD in patients with type 2 diabetes, the level of pro-inflammatory interleukins IL-1 β and IL-6 increases already at the stage of NAS. It reflects inflammatory changes in the liver of these patients. Further insignificant increase in the content of interleukins IL-1 β and IL-6 in the serum of patients may indicate the preservation of a high level of inflammation both at the stage of steatohepatitis and in the future, in the formation of fibrosis.

We found no significant differences between ceruloplasmin levels in patients with type 2 diabetes with various stages of NAFLD and in the absence of liver damage.

Key words: type 2 diabetes mellitus, nonalcoholic fatty liver disease, resistin, interleukins, ceruloplasmin.