

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА, НЕ ИНФИЦИРОВАННЫХ SARS-CoV-2

Савчук К.С.¹, Симбирцев А.С.²

¹ ООО «Центр акушерства и гинекологии № 1», г. Челябинск, Россия

² ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Сахарный диабет (СД) – распространенное хроническое неинфекционное заболевание, является наиболее значимым сопутствующим заболеванием при вирусной инфекции SARS-CoV-2. Доля больных СД среди заболевших COVID-19 составляет до 25,0% в Российской Федерации. СД утяжеляет течение COVID-19, что характеризуется большей выраженностью и стойкостью легочных повреждений, увеличением потребности больных в иммуносупрессивной, глюкокортикоидной и комбинированной противовирусной терапии, удлинением периода реабилитационных мероприятий. Активно изучаются особенности патогенеза тяжелого течения вирусной инфекции SARS-CoV-2 при СД. Определены негативное влияние гипергликемии на течение инфекции; прямое цитотоксическое и опосредованное повреждение панкреатических β -клеток, с дальнейшей активацией провоспалительных механизмов; кумуляция и прогрессирование характерного для СД и COVID-19 генерализованного воспаления, включая нарушения продукции цитокинов; влияние вируса SARS-CoV-2 на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, с угнетением секреции инсулина и усилением инсулинорезистентности. Хроническое воспаление и нарушение иммунного ответа могут быть одними из основных механизмов ассоциации между СД 2-го типа и COVID-19. Важно определить системные воспалительные нарушения у больных СД 2-го типа, которые могут ассоциироваться с большей тяжестью заболевания и иметь негативное прогностическое значение. Цель работы – исследовать концентрацию некоторых цитокинов в сыворотке у больных СД 2-го типа, не инфицированных SARS-CoV-2.

В исследование включено 20 пациентов с СД 2-го типа, контрольная группа – 11 клинически здоровых добровольцев. Концентрацию в сыворотке 13 цитокинов оценивали при помощи мультиплексного анализа на иммуноанализаторе MAGPIX-100 с использованием набора для мультиплексного анализа Merck (Германия) в соответствии с инструкцией фирмы.

Установлено повышение концентрации в сыворотке у больных СД 2-го типа по сравнению с контрольной группой ключевых провоспалительных цитокинов: CX3CL1, TNF α , IFN γ , IL-8, IL-17A, MIP-1 α и MIP-1 β . Выявлено снижение концентрации в сыворотке IL-4. Уровень в сыворотке у больных СД 2-го типа иммунорегуляторных цитокинов изменяется разнонаправленно: снижается IL-5, повышается IL-12p70, IL-17, не изменяется концентрация IL-2, IL-13.

Комплексный анализ концентрации цитокинов в сыворотке позволит повысить клиническую значимость оценки концентрации цитокинов в сыворотке в качестве прогностических и диагностических маркеров, терапевтической мишени при СД 2-го типа, в том числе и при инфицировании SARS-CoV-2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, цитокины, SARS-CoV-2, корреляция

CYTOKINE SYSTEM IN THE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS NON-INFECTED WITH SARS-CoV-2

Savchuk K.S.^a, Simbirtsev A.S.^b

^a Center for Obstetrics and Gynecology No. 1, Chelyabinsk, Russian Federation

^b Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Diabetes mellitus (DM) is a common chronic non-communicable disease, being the most significant comorbidity in SARS-CoV-2 viral infection. The proportion of DM patients among those with COVID-19

Адрес для переписки:

Савчук Ксения Сергеевна
ООО «Центр акушерства и гинекологии № 1»
454048, Россия, г. Челябинск, ул. Яблочкина, 3.
Тел.: 8 (951) 452-19-69.
E-mail: ksenyasavchuk@gmail.com

Address for correspondence:

Savchuk Ksenia S.
Center for Obstetrics and Gynecology No. 1
454048, Russian Federation, Chelyabinsk, Yablochkin str., 3
Phone: 7 (951) 452-19-69.
E-mail: ksenyasavchuk@gmail.com

Образец цитирования:

К.С. Савчук, А.С. Симбирцев «Показатели системы цитокинов у больных сахарным диабетом 2-го типа, не инфицированных SARS-CoV-2» // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 3. С. 295–298.
doi: 10.46235/1028-7221-1129-CSI

© Савчук К.С., Симбирцев А.С., 2022

For citation:

K.S. Savchuk, A.S. Simbirtsev “Cytokine system in the patients with type 2 diabetes mellitus non-infected with SARS-CoV-2”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 3, pp. 295–298.
doi: 10.46235/1028-7221-1129-CSI

DOI: 10.46235/1028-7221-1129-CSI

is up to 25.0% in the Russian Federation. In presence of DM, clinical course of COVID-19 is characterized by greater severity and persistence of pulmonary damage, an increased need for immunosuppressive, glucocorticoid and combined antiviral therapy in COVID-19 patients, and with prolonged rehabilitation period. Pathogenetic effects of DM on severe course of the SARS-CoV-2 viral infection are being actively studied. The following factors were considered, e.g., negative impact of hyperglycemia on the course of infection; direct cytotoxic and indirect damage to pancreatic β -cells with further activation of pro-inflammatory mechanisms; cumulation and progression of generalized inflammation common to DM and COVID-19 including impaired production of cytokines; influence of SARS-CoV-2 virus on the renin-angiotensin-aldosterone system causing inhibition of insulin secretion and increased insulin resistance. Chronic inflammation and impaired immune response may be among the main mechanisms of association between type 2 DM (T2DM) and COVID-19. It is important to identify systemic inflammatory disorders in patients with type 2 diabetes, which may be associated with greater disease severity, being of negative prognostic value. The aim of the present work was to investigate concentrations of some serum cytokines in the patients with type 2 diabetes not infected with SARS-CoV-2.

The study included 20 patients with type 2 diabetes; the control group consisted of 11 clinically healthy volunteers. The serum concentration of 13 cytokines was assessed by multiplex analysis on a MAGPIX-100 immunoanalyzer using a Merck multiplex analysis kit (Germany), in accordance with the manufacturer's instructions.

Increased serum concentrations in T2DM patients were found, as compared with the control group for some key pro-inflammatory cytokines: CX3CL1, TNF α , IFN γ , IL-8, IL-17A, MIP-1 α , and MIP-1 β . We have also revealed a decrease in serum concentrations of IL-4. Serum immunoregulatory cytokines in the T2DM were found to be changed in different directions: a decrease in IL-5, along with increase of IL-12p70 and IL-17, whereas the serum contents of IL-2, IL-13 did not change.

A comprehensive analysis of serum cytokine concentrations may increase clinical significance of assessing serum cytokine concentrations as prognostic and diagnostic markers, as well as therapeutic targets in type 2 DM, like as in SARS-CoV-2 infection.

Keywords: diabetes mellitus type 2, cytokines, SARS-CoV-2, correlation

Введение

Согласно последним данным, численность больных сахарным диабетом (СД) в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2019 г. превысила 463 млн человек. В РФ на 01.01.2021 г. больных с СД 4,79 млн (3,23% населения), из них 4,43 млн – с СД 2-го типа [1]. Согласно современным представлениям, в патогенезе СД 2-го типа имеют значение провоспалительные и противовоспалительные цитокины и хемокины. Так, с повышением концентрации провоспалительных цитокинов в крови многие исследователи связывают инсулинорезистентность при СД2, а также появление и утяжеление сосудистых осложнений. Цитокины вызывают дисфункцию эндотелия с повышением экспрессии молекул адгезии и продукции хемокинов, миграции моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов в очаг атеросклеротического поражения. Развитие сердечно-сосудистых катастроф, связанных с дестабилизацией атеросклеротических бляшек, реализуется за счет индукции апоптоза, деградации внеклеточного матрикса, что ведет к разрыву бляшки и образованию тромба. При новой коронавирусной инфекции (COVID-19) сопутствующий СД 2-го типа отягощает течение и ухудшает исход COVID-19. Активно изучаются особенности патогенеза тяжелого течения вирусной инфекции SARS-CoV-2 при СД и включают взаимное наложение и усугубление характерных для СД и COVID-19 системных воспалительных сдвигов, включая нарушения продукции цитокинов. На данный момент в литературе представлены многочисленные, зачастую противоречивые сведения об изменении концентрации в сыворотке цитокинов, имеющих значение в патогенезе

СД 2-го типа. Комплексный анализ концентрации цитокинов в сыворотке позволит повысить клиническую значимость оценки концентрации цитокинов в сыворотке в качестве прогностических и диагностических маркеров, терапевтической мишени при СД 2-го типа до инфицирования SARS-CoV-2.

Цель работы – исследовать цитокиновый профиль в крови у больных СД 2-го типа, не инфицированных SARS-CoV-2.

Материалы и методы

Исследование проведено на 20 пациентах (5 мужчинах и 15 женщинах) с СД 2-го типа в возрасте 54,0 (49,0; 57,0) лет в отделении эндокринологии МАУЗ ОТКЗ ГКБ № 1 г. Челябинска.

Критерии включения: СД 2-го типа и подписанное информированное добровольное согласие. Критерии исключения: наличие подтвержденного инфицирования SARS-CoV-2 в анамнезе, острые нарушения мозгового и коронарного кровообращения, лимфопролиферативные заболевания, злокачественные новообразования. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Все пациенты, включенные в исследование, получали сахароснижающую терапию. Только пероральную сахароснижающую терапию (группа бигуанидов, сульфонилмочевины) получали 11 (55,0%) пациента, сочетание пероральной сахароснижающей терапии и инсулинотерапии – 8 (40,0%) пациентов, только инсулинотерапию – 1 (5,0%) пациентов. Контрольную группу составили клинически здоровые добровольцы (груп-

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)
TABLE 1. SERUM CYTOKINE CONCENTRATION, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатели Measures	Группа здоровых добровольцев Group of healthy volunteers (n = 11)	Группа больных СД 2-го типа Group of patients with DM type 2 (n = 20)	p
CX3CL1, пг/мл CX3CL1, pg/mL	23,400 (19,770-27,000)	30,680 (27,630-38,695)	$p_1 < 0,050$
GM-CSF, пг/мл GM-CSF, pg/mL	3,210 (1,190-5,310)	4,675 (2,825-6,863)	$p_1 < 0,050$
IFNγ, пг/мл IFN γ , pg/mL	3,860 (3,720-5,630)	5,570 (3,888-7,700) 6,043 \pm 0,407	$p < 0,050$
IL-2, пг/мл IL-2, pg/mL	0,635 (0,595-0,730)	0,650 (0,558-0,863)	$p = 0,269$
TNFα, пг/мл TNF α , pg/mL	3,000 (2,320-3,400)	4,375 (3,380-5,048)	$p < 0,050$
IL-12p70, пг/мл IL-12p70, pg/mL	0,820 (0,690-1,270)	1,445 (1,308-1,680)	$p < 0,050$
IL-17A, пг/мл IL-17A, pg/mL	3,170 (1,940-4,040)	3,700 (2,160-5,745)	$p < 0,050$
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	5,700 (3,250-8,340) 6,763 \pm 1,000	7,905 (6,913-14,085) 10,327 \pm 0,879	$p < 0,050$
IL-5, пг/мл IL-5, pg/mL	1,460 (0,980-2,210) 1,892 \pm 0,333	0,935 (0,500-1,900) 1,178 \pm 0,119	$p < 0,050$
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	11,960 (10,540-16,700) 15,495 \pm 1,707	7,675 (4,943-12,680) 10,433 \pm 1,660	$p < 0,050$
IL-13, пг/мл IL-13, pg/mL	2,240 (1,210-3,330) 2,679 \pm 0,379	1,240 (0,728-2,013) 1,441 \pm 0,140	$p < 0,050$
MIP-1α, пг/мл MIP-1 α , pg/mL	2,445 (1,580-3,490) 2,688 \pm 0,284	4,200 (3,298-4,980) 4,577 \pm 0,311	$p < 0,050$
MIP-1β, пг/мл MIP-1 β , pg/mL	4,830 (2,410-7,810) 5,177 \pm 0,516	10,000 (6,588-14,110) 10,242 \pm 0,783	$p < 0,050$

па 1, n = 11), сопоставимые по возрасту и полу с основной группой. Диагноз СД соответствовал Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД (2019).

Концентрацию в сыворотке 13 цитокинов: CX3CL1, GM-CSF, IFN γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-13, IL-12 (p70), IL-13, IL-17A, TNF α , MIP-1 α , MIP-1 β оценивали при помощи мультиплексного анализа на иммуноанализаторе MAGPIX-100 с использованием набора для мультиплексного анализа "Merck" (Германия) в соответствии с инструкцией фирмы. Результаты обрабатывали с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics, version 19.0. Описание выборок представлено в формате «Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)», где Me – медиана, $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ – значение нижнего и верхнего квартиля соответственно. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием критериев Манна–Уитни. Для выявления взаимосвязей между параметрами

использовали коэффициент корреляции Спирмена. Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Нами установлено повышение концентрации в сыворотке у больных СД 2-го типа по сравнению с контрольной группой ключевых провоспалительных цитокинов: CX3CL1, TNF α , IFN γ , IL-8, IL-17A, MIP-1 α и MIP-1 β (табл. 1). Наряду с этим, снижается концентрация в сыворотке IL-4. Согласно современным представлениям, СД 2-го типа является хроническим гетерогенным заболеванием воспалительной природы. Инсулинорезистентность как основной патогенетический механизм развития СД 2-го типа в том числе связана с эффектами провоспалительных цитокинов, хемокинов. Так, повышенный уровень в крови TNF α вызывает инсулинорезистентность в адипоцитах и периферических тканях, нарушая

передачу сигналов инсулина через фосфорилирование серина [4]. $IFN\gamma$, основным источником которого выступают $Th1$, ослабляет передачу сигналов инсулина, накопление липидов и дифференцировку в адипоцитах человека посредством активации пути JAK/STAT. По результатам мета-анализа, концентрация в сыворотке фракталкина (CX3CL1) у пациентов с СД 2-го типа значительно увеличивается [2]. MIP-1 α и MIP-1 β увеличивают хемотаксис, экспрессию интегринов и адгезию к эндотелиоцитам моноцитов и Т-клеток, усиливают пролиферацию, секрецию IL-2 и экспрессию его рецептора Т-клетками. IL-17 оказывает потенцирующее действие на воспаление в панкреатических островках и способствует деструкции бета-клеток $CD8^+$ лимфоцитами [3, 5]. Снижение продукции IL-4 $Th2$ -лимфоцитами при СД 2-го типа может носить компенсаторный характер, ограничивать синтез макрофагами провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , активных форм кислорода, азота. Уровень в сыворотке у больных СД 2-го типа иммунорегуляторных цитокинов изменяется разнонаправ-

ленно: снижается IL-5, повышается IL-12p70, IL-17, не изменяется концентрация IL-2, IL-13. Ахмад и соавт. показали, что уровень IL-5 в плазме снижается у людей с СД, но повышается у больных с СД и ожирением [6]. Снижение секреции $Th2$ -зависимых цитокинов у пациентов с СД вносит вклад в формирование провоспалительного фенотипа.

Заключение

По результатам проведенного нами исследования при оценке 13 цитокинов сыворотки у больных СД 2 типа зафиксирован выраженный дисбаланс цитокинового профиля в сторону преобладания провоспалительных цитокинов (CX3CL1, GM-CSF, TNF α , IL-12p70, IL-8), ограничения противовоспалительного цитокина IL-5. В дальнейшем планируется изучение звеньев патогенеза СД и выявление схожих изменений при COVID-19 и механизмов их взаимного отягощения – ключевой фактор для прогнозирования осложнений и обоснования оптимального лечения сочетанной патологии.

Список литературы / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Р., Артемова Е.В., Бешлиева Д.Д., Бондаренко О.Н., Волеводз Н.Н., Григорян О.Р., Гомова И.С., Джемилова З.Н., Есаян Р.М., Ибрагимова Л.И., Калашников В.Ю., Кононенко И.В., Лаптев Д.Н., Липатов Д.В., Мотовилин О.Г., Никонова Т.В., Роживанов Р.В., Шестакова Е.А. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск // Сахарный диабет, 2019. Т. 22, № 1S1. С. 1-144. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L., Peterkova V.A., Smirnova O.M., Starostina E.G., Surkova E.V., Sukhareva O.Y., Tokmakova A.Y., Shamkhalova M.S., Jarek-Martynova I.R., Artemova E.V., Beshlieva D.D., Bondarenko O.N., Volevodz N.N., Grigoryan O.R., Gomova I.S., Dzhemilova Z.N., Esayan R.M., Ibragimova L.I., Kalashnikov V.Y., Kononenko I.V., Laptev D.N., Lipatov D.V., Motovilin O.G., Nikonova T.V., Rozhivanov R.V., Shestakova E.A. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Sakharnyyy diabet = Diabetes Mellitus*, 2019, Vol. 22, no. 1S1, pp. 1-144. (In Russ.)]
2. Abdel-Moneim A., Bakery H.H., Allam G. The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Biomed. Pharmacother.*, 2018, Vol. 101, pp. 287-292.
3. Pan X., Kaminga A.C., Wen S.W., Liu A. Chemokines in prediabetes and type 2 diabetes: A meta-analysis. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 622438. doi: 10.3389/fimmu.2021.622438.
4. Pirola L., Ferraz J.C., World J. Role of pro- and anti-inflammatory phenomena in the physiopathology of type 2 diabetes and obesity. *Biol. Chem.*, 2017, Vol. 8, no. 2, pp. 120-128.
5. Schinzari F., Tesaro M., Campia U., Cardillo C. Vasc. Pharmacol. Increased fractalkine and vascular dysfunction in obesity and in type 2 diabetes. Effects of oral antidiabetic treatment. *Vascul. Pharmacol.*, 2020, Vol. 128-129, 106676. doi: 10.1016/j.vph.2020.106676.
6. Ye J., Wang Y., Wang Z., Liu L., Yang Z., Wang M., Xu Y., Ye D., Zhang J., Lin Y., Ji Q., Wan J. Roles and mechanisms of interleukin-12 family members in cardiovascular diseases: opportunities and challenges. *Front. Pharmacol.*, 2020, Vol. 11, 129. doi: 10.3389/fphar.2020.00129.

Авторы:

Савчук К.С. — врач-эндокринолог ООО «Центр акушерства и гинекологии № 1», г. Челябинск, Россия
Симбирцев А.С. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий лабораторией медицинской биотехнологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Savchuk K.S., Clinical Endocrinologist, Center for Obstetrics and Gynecology No. 1, Chelyabinsk, Russian Federation
Simbirtsev A.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Medical Biotechnology, Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 14.05.2022
Принята к печати 29.05.2022

Received 14.05.2022
Accepted 29.05.2022