**Анастасій Лілія Володимирівна. Прозапальні цитокіни периферичної крові на початкових етапах формування цукрового діабету 1 та 2 типу : дис... канд. мед. наук: 14.03.08 / Національний медичний ун-т ім. О.О.Богомольця. - К., 2006**

|  |  |
| --- | --- |
|

|  |
| --- |
| ***Анастасій Л.В.****Прозапальні цитокіни периферичної крові на початкових етапах формування цукрового діабету 1 та 2 типу.– Рукопис.*Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.03.08 – імунологія та алергологія. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України. – Київ, 2006.Було вивчено спектр прозапальних цитокінів у периферичній крові осіб групи ризику щодо ЦД 1-го типу, хворих на ЦД 1-го типу, хворих на ЦД 2-го типу на ранніх етапах формування хвороби. У крові досліджуваних вимірювали концентрації ІЛ-1, ТНФ, ІЛ-10, ІЛ-12, С-пептиду, інсуліну, показники вуглеводного та ліпідного обмінів, вміст контрінсулярних гормонів і субпопуляцій Т-лімфоцитів.Встановлено підвищення вмісту ІЛ-12 і Тх1 на всіх етапах розвитку ЦД 1-го типу, що може бути причиною переважаючого розвитку клітинних імунних реакцій імунітету за ЦД1. Показано також, що за С-пептид-позитивного ЦД рівень у крові ТНФ корелює з інтенсивністю імунного руйнування b-клітин. Знайдені взаємозв’язки між цитокінами та метаболічними показниками за ЦД 2-го типу вказують на те, що прозапальні цитокіни беруть пряму участь у формуванні даного типу діабету. |

 |
|

|  |
| --- |
| У дисертації представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі, що стосується ролі прозапальних цитокінів у формуванні цукрового діабету 1-го та 2-го типів, зокрема виявлено нові аспекти зв’язку вмісту цитокінів у периферичній крові хворих із характером формування означеної патології на ранніх етапах її розвитку. Доведено доцільність визначення у клінічній практиці рівня прозапальних цитокінів як прогностичних та діагностичних маркерів.1. На всіх етапах розвитку цукрового діабету 1-го типу – предіабету, С-пептид-позитивного діабету та С-пептид-негативного діабету в периферичній крові пацієнтів визначається вірогідне збільшення вмісту інтерлейкіну-12. Є усі підстави вважати, що дана ознака носить конституційний характер і є однією з причин переважаючого розвитку клітинних імунних реакцій за даної патології.
2. У дітей групи ризику щодо цукрового діабету 1-го типу у сироватці крові виявляється вірогідне підвищення рівня ТНФ, концентрація якого збільшується за появи перших клінічних ознак діабету та утримується на високому рівні аж до завершення руйнування -клітин, що маніфестується відсутністю С-пептиду в периферичній крові. У цьому плані ТНФ може розглядатися як маркер перебігу аутоімунного запалення в острівцях Лангерганса у хворих на цукровий діабет 1-го типу.
3. На початкових етапах розвитку цукрового діабету 1-го типу в периферичній крові хворих виявляється підвищений рівень інтерлейкіну-1, що зберігається тривало та, на відміну від ТНФ, залишається суттєво підвищеним і на етапі С-пептид-негативного діабету.
4. На ранніх етапах формування цукрового діабету 1-го типу в периферичній крові зберігається нормальний рівень основних популяцій лімфоцитів. Водночас у хворих дітей визначається дисбаланс у вмісті Тх1 і Тх2 клітин, який проявляється вірогідним збільшенням кількості Тх1-лімфоцитів, що не суперечить сучасним уявленням про клітинний характер аутоімунної агресії за цукрового діабету 1-го типу.
5. Перебіг цукрового діабету 2-го типу характеризується явним зменшенням у периферичній крові загального вмісту Т-лімфоцитів, кількості Т-хелперів, Т-цитотоксичних і В-лімфоцитів зі збереженням нормального співвідношення Тх1 і Тх2 клітин. Оскільки у хворих паралельно відзначається збільшення концентрації в сироватці крові глюкокортикоїдних гормонів і маркерів гострої фази, це може розглядатися як ознака розвитку вторинної імунної недостатності, в основі якої лежить стимулююча дія прозапальних цитокінів відносно гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи та синтезу білків гострої фази печінкою.
6. У хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу на тлі гіперглікемії визначається вірогідне збільшення концентрації ТНФ в периферичній крові та активація спонтанного синтезу цього цитокіну мононуклеарами крові. З досягненням компенсації вуглеводного обміну відбувається нормалізація вмісту сироваткового ТНФ та вірогідне зменшення його синтезу мононуклеарами. Отже, підвищена концентрація глюкози стимулює спонтанний синтез ТНФ мононуклеарами крові, що може бути причиною посилення патологічних метаболічних проявів за цукрового діабету 2-го типу.
7. Виявлено низку прямих і зворотних зв’язків вмісту ТНФ з інсуліном, С-пептидом, глюкозою, інтерлейкіном-10, інтерлейкіном-12 та індексом маси тіла, які зазнають певних змін у процесі лікування хворих. Аналіз цих зв’язків у сукупності дозволяє стверджувати, що ТНФ у процесі розвитку цукрового діабету 2-го типу відповідальний, головним чином, за формування і збереження стану інсулінової резистентності.
8. У сироватці хворих на цукровий діабет 2-го типу виявлено зворотну залежність вмісту інсуліну та С-пептиду від рівня інтерлейкіну-1. За низьких концентрацій останнього відзначається посилення інсуліносекретуючої здатності -клітин, яка суттєво пригнічується зі зростанням системного рівня цього цитокіну. Ці данні є доказом прямої участі інтерлейкіну-1 у формуванні цукрового діабету 2-го типу з дозозалежними проявами його дії на ендокринну функцію -клітин.
9. Визначення в периферичній крові вмісту прозапальних цитокінів та інтерлейкіну-12 є доцільним для встановлення ступеня ризику захворювання на цукровий діабет 1-го типу, визначення активності імунного запалення острівців Лангерганса за розвитку аутоагресії, а також для моніторингу перебігу і ефективності лікування цукрового діабету 2-го типу.
 |

 |