

**РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ НЕКОТОРЫХ  
ЦИТОКИНОВ НА РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА  
У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

<sup>1</sup>Наджмитдинов О.Б.,

Заведующий кафедрой «Медицинской радиологии и клинико-лабораторной диагностики, санитарии-гигиены и эпидемиологии» факультета повышения квалификации и переподготовки врачей Андijanского государственного медицинского института<sup>1</sup>,

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемия мозга, маркер, диагностика, интерлейкина-1 $\beta$

**RESULTS OF LABORATORY DATA OF SOME CYTOKINES ON  
THE DEVELOPMENT OF CHRONIC BRAIN ISCHEMIA IN  
PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

<sup>1</sup>Nadjmitdinov O.B.,

Head of the department of «Medical radiology and clinical and laboratory diagnostics, sanitation-hygiene and epidemiology» of the faculty of advanced training and retraining of doctors of Andijan State Medical Institute<sup>1</sup>,

Keywords: diabetes mellitus, cerebral ischemia, marker, diagnosis, interleukin-1 $\beta$

**Annotation**

Chronic cerebral ischemia (CCI) occurs as a result of blockage of the small arteries of the brain, which ultimately leads to cell death and infarction and accounts for about 87% of all strokes [2, 4, 7, 9]. Ischemia leads to irreversible brain damage. In addition, hypoglycemia and diabetes mellitus have been reported to exacerbate damage after cerebrovascular disease due to the involvement of many factors, including oxidative stress, leukocyte dysfunction, abnormal angiogenesis, increased blood-brain barrier (BBB) permeability, and inflammatory responses [1, 3, 6, eight]. Increased pro-inflammatory cytokines

of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), as well as altered activation of macrophages, T cells, natural killer cells and other immune cell populations are associated with major comorbidities (including diabetes) in stroke [5, 7].

**Purpose of the study:** to determine the level of interleukin-1 $\beta$  in the blood of patients with chronic cerebral ischemia in type 2 diabetes mellitus.

#### **Material and research methods.**

The study included 229 patients with stage I-II CCI. The diagnosis of CCI and its stage was established in accordance with existing criteria (Schmidt E.V., 1985; International Classification of Diseases 11th revision, 2022). The patients were divided into 2 groups. Group 1 consisted of 116 CCI patients with type 2 diabetes.

#### **Results and its discussion .**

Studies have shown that there were significant differences between the groups of CCI with type 2 DM, CCI without DM and GC in terms of glycated hemoglobin (HbA1c), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure DBP, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol , triglycerides (TG), apolipoprotein A1 (apoA1) and apolipoprotein B (apoB) ( $P < 0.05$ ). It should be noted that there were no significant differences in gender, age, body mass index (BMI), smoking history, coronary heart disease (CHD), platelet count, and total cholesterol (TC). Significant differences were found between the groups of CCI with type 2 DM and CCI without DM in terms of SBP, DBP, HDL-C, LDL-C, TG, apoA1 and apoB ( $p < 0.05$ ), not by the course of the disease, HbA1c, insulin use and IBS.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ НА РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

### **Аннотация.**

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) возникает в результате закупорки мелких артериях головного мозга, что в конечном итоге приводит к гибели клеток и инфаркту и составляет около 87% всех инсультов [2, 4, 7, 9]. Ишемия приводит к необратимому повреждению головного мозга. Кроме того, сообщалось, что гипогликемия и сахарный диабет усугубляют повреждение после цереброваскулярного расстройства из-за вовлечения многих факторов, включая окислительный стресс, нарушение функции лейкоцитов, аномальный ангиогенез, повышенную проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и воспалительные реакции [1, 3, 6, 8]. Повышенные провоспалительные цитокины фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-6 (IL-6) и интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), а также измененная активация макрофагов, Т клетки, естественные клетки-киллеры и другие популяции иммунных клеток связаны с основными сопутствующими заболеваниями (включая диабет) при инсульте [5, 7].

Таким образом, важно понять, как нейровоспалительные медиаторы после гипогликемии и церебральной ишемии, связанной с диабетом, вызывают необратимое повреждение ЦНС. Это послужит основой для разработки эффективных методов лечения, позволяющих свести к минимуму степень повреждения и улучшить клинические результаты.

**Цель исследования:** определить уровень содержания интерлейкина-1 $\beta$  в крови у пациентов с хронической ишемией мозга при сахарном диабете 2 типа.

### **Материал и методы исследования.**

В исследование было включено 229 пациентов с ХИМ I - II стадии. Диагноз ХИМ и её стадия устанавливался в соответствии с существующими критериями (Шмидт Е.В., 1985; Международная классификация болезней 11-ого пересмотра, 2022). Пациенты были

разделены на 2 группы. 1 группу составили 116 пациентов ХИМ с СД 2 типа. Во 2 группу вошли 113 пациентов ХИМ без СД, находившихся на стационарном лечении в отделениях неврологии и эндокринологии клиники Андиганского Государственного медицинского института 2021-2022 гг.

1 группу составили 52 мужчин и 64 женщин в возрасте 45-75 лет со средним возрастом  $58,2 \pm 6,1$  года. 2 группу составили 51 мужчин и 62 женщин в возрасте 46-76 лет со средним возрастом  $61,8 \pm 7,8$  года. Также была создана группа контроля, в которую вошли 20 практически здоровых лиц идентичного возраста  $59,5 \pm 7,9$  года, из которых 9 мужчин и 11 женщин, прошедших медицинский осмотр в течение того же периода (группа ГК).

Лабораторные исследования. Утром натощак у пациентов брали венозную кровь (5 мл), помещали в вакуумные пробирки для забора крови и центрифугировали при  $1450 \times g$  в течение 10 мин при  $4^\circ C$  с радиусом 10 см для разделения и хранения. Уровень ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) [7]. Были подготовлены стандартные лунки, лунки с образцами для тестирования и лунки с пустым контролем (без образцов и реагентов, меченных ферментами). В стандартные лунки планшета с ферментной меткой, который был покрыт, точно добавляли стандартные вещества (50 мкл), в то время как в лунки для тестируемых образцов добавляли разбавитель для образцов (40 мкл), а затем тестируемые образцы (10 мкл). (конечное разведение пробы в 5 раз). После этого планшет покрывали, инкубировали при  $37^\circ C$  в течение 30 мин, а затем вытирали насухо после удаления жидкости из лунок.

### **Результаты и их обсуждение.**

Проведенные исследования показали, что были значительные различия между группами ХИМ с СД 2 типа, ХИМ без СД и ГК в отношении гликированного гемоглобина (HbA1c), систолического

артериального давления (САД), диастолического артериального давления ДАД, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов (ТГ), аполипопротеина А1 (apoA1) и аполипопротеина В (apoB) ( $P < 0,05$ ). Следует отметить, что по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), стажу курения, ишемической болезни сердца (ИБС), количеству тромбоцитов и общему холестерину (ОХ) достоверных различий не наблюдалось. Выявлены достоверные различия между группами ХИМ с СД 2 типа и ХИМ без СД по показателям САД, ДАД, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ТГ, apoA1 и apoB ( $p < 0,05$ ), не по течению заболевания, HbA1c, применению инсулина и ИБС.

### **Обсуждение**

IL-1 $\beta$  является провоспалительным цитокином, играющим важную роль при атеротромбозе. Воспаление, опосредованное IL-1 $\beta$ , проявляется в ухудшении функции  $\beta$ -клеток островков, атерогенезе и прогрессировании бляшек [9]. В данной работе уровень содержания IL-1 $\beta$  в группах ХИМ с СД 2 типа и ХИМ без СД были значительно выше, чем в группе ГК, а уровни содержания и значение в группе ХИМ с СД 2 типа были значительно выше, по отношению к группе ХИМ без СД. Это свидетельствует о том, что у пациентов ХИМ с СД 2 типа имеется выраженный атеросклероз.

Возникает вопрос, можно ли использовать IL-1 $\beta$ , как независимый фактор риска ХИМ с СД 2 типа. Согласно литературным данным, после постоянной окклюзии средней мозговой артерии происходит высвобождение и увеличение уровня содержания IL-1 $\beta$  в коре головного мозга крыс, в то время как блокирование IL-1 $\beta$  антителом против IL-1 $\beta$  уменьшает площадь инсульта и приводит к регрессу неврологической и поведенческой дисфункции [1, 8]. Таким образом, IL-1 $\beta$  может играть важную роль в развитии инсульта.

## Литература.

1. Tao J, Liu J, Liu W, Huang J, Xue X, Chen X, et al. Tai Chi Chuan and Baduanjin increase grey matter volume in older adults: a brain imaging study. *J Alzheimers Dis.* (2017) 60:389–400.
2. Hu WL, Yang L, Li XT, Huang YH. Expert consensus on diagnosis and treatment of cerebral small vessel disease in China 2021. *Chin J Stroke.* (2021) 16:716–26.
3. Chen WQ, Pan YS, Chen X, Bai F, Cao YJ, Fan YH, et al Expert consensus on design specifications for clinical trials of drugs for the treatment of cerebral small vessel disease. *Chin J Stroke.* (2021) 16:288–97.
4. Lu ZQ, Chen XD, Yang YH. Current status and future of animal models of cerebral small vessel disease. *Natl Med J China.* (2019) 9:644–6.
5. Janelidze S, Hertze J, Nägga K, et al. Increased blood-brain barrier permeability is associated with dementia and diabetes but not amyloid pathology or APOE genotype. *Neurobiol Aging* 2017; 51: 104–12.
6. Thrippleton MJ, Shi Y, Blair G, et al. Cerebrovascular reactivity measurement in cerebral small vessel disease: rationale and reproducibility of a protocol for MRI acquisition and image processing. *Int J Stroke* 2018; 13: 195–206.
7. Thrippleton MJ, Backes WH, Sourbron S, et al. Quantifying bloodbrain barrier leakage in small vessel disease: review and consensus recommendations. *Alzheimers Dement* 2019; 15: 840–58.
8. Musuka TD, Wilton SB, Traboulsi M, Hill MD. Diagnosis and management of acute ischemic stroke: speed is critical. *CMAJ.* (2015) 187:887–93.
9. Taxin ZH, Neymotin SA, Mohan A, Lipton P, Lytton WW. Modeling molecular pathways of neuronal ischemia. *Prog Mol Biol Transl Sci.* (2014) 123:249–75.