

Научная статья

<https://doi.org/10.55620/ujcr.3.3.2023.17>

Диагностические маркеры хронической ишемии мозга у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

¹Усманова Д.Д., ²Наджимитдинов О.Б.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан¹
Андижанский Государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан²

Автор, ответственный за переписку: Усманова Дурдона Джурбаевна, durdona.usmanova@mail.ru ORCID: C20160908145005

Аннотация

Введение. Сахарный диабет (СД) 2 типа является сложным заболеванием и серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. Цель исследования: исследовать количественное содержание мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и IL-1 β в сыворотке крови у пациентов с хронической ишемией мозга.

Материал и методы исследования. Исследование проводилось у 96 пациентов с хронической ишемией мозга, т.е. у 43 пациентов 1 группы ХИМ с СД 2 типа и 43 – 2 группы ХИМ без СД 2 типа, а также у 10 - группы контроля. Анализ количественного определения нейротрофического фактора (BDNF) и IL-1 β в сыворотке крови проводился методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты исследования. Анализ сравнения количественного содержания нейротрофического фактора по возрастным категориям среди всех исследуемых группы сравнения показывает, что уровень BDNF значимо был высок в возрастной группе 50-59 лет, чем в группе лиц 60-69 лет ($p < 0,01$) и 70-79 лет ($p < 0,001$). При сравнении количественного содержания нейротрофина BDNF среди групп по возрасту выявлено, что уровень BDNF в каждой возрастной категории достоверно низок у лиц 1 группы ХИМ с СД 2 типа, чем у лиц 2 группы ХИМ без СД ($p < 0,001$). У пациентов 1 группы уровень IL-1 β был равен $27,58 \pm 1,78$ пг/мл. у пациентов 2 группы IL-1 β составил $14,28 \pm 1,42$ пг/мл.

Вывод. В совокупности данные этого исследования показывают, что ранние воспалительные реакции в диабетическом мозге дерегулируются, и это изменение связано с обострением диабетических реакций в сочетании хронической ишемии мозга.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, хроническая ишемия мозга, мозговой нейротрофический фактор BDNF, IL-1 β , цитокин

Для цитирования: Усманова Д.Д., Наджимитдинов О.Б. Диагностические маркеры хронической ишемии мозга у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Uzbek journal of case reports. 2023;3(3):77-80. <https://doi.org/10.55620/ujcr.3.3.2023.17>

Diagnostic markers of chronic brain ischemia in patients with diabetes mellitus 2 types

¹Usmanova DD, ²Nadzhimitdinov OB

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan¹
Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan²

Author responsible for correspondence: Durdona D. Usmanova, durdona.usmanova@mail.ru ORCID: C20160908145005

Abstract

Introduction. Type 2 diabetes mellitus (DM) is a complex disease and a major public health problem worldwide.

The purpose of the study: to investigate the quantitative content of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and IL-1 β in blood serum in patients with chronic cerebral ischemia.

Material and research methods. The study was conducted in 96 patients with chronic cerebral ischemia, i.e. in 43 patients of the 1st group of CCI with type 2 diabetes and 43 patients of the 2nd group of CCI without type 2 diabetes, as well as in 10 patients of the control group. Analysis of the quantitative determination of neurotrophic factor (BDNF) and IL-1 β in blood serum was carried out by enzyme immunoassay (ELISA).

Research results. Analysis of the comparison of the quantitative content of neurotrophic factor by age category among all study comparison groups shows that the level of BDNF was significantly higher in the age group of 50-59 years than in the group of people 60-69 years old ($p < 0.01$) and 70-79 years old ($p < 0.001$). When comparing the quantitative content of the neurotrophin BDNF among age groups, it was revealed that the level of BDNF in each age category was significantly lower in individuals of group 1 CCI with type 2 diabetes than in individuals of group 2 CCI without diabetes ($p < 0.001$). In patients of group 1, the level of IL-1 β was 27.58 ± 1.78 pg/ml. in patients of group 2, IL-1 β was 14.28 ± 1.42 pg/ml.

Conclusion. Taken together, the data from this study indicate that early inflammatory responses in the diabetic brain are deregulated, and this change is associated with an exacerbation of diabetic responses in association with chronic cerebral ischemia.

Key words: type 2 diabetes mellitus, chronic cerebral ischemia, brain-derived neurotrophic factor BDNF, IL-1 β , cytokine

For citation: Usmanova DD, Nadzhimitdinov OB. Diagnostic markers of chronic brain ischemia in patients with diabetes mellitus 2 types. Uzbek Journal of Case Reports. 2023;3(3):77-80. <https://doi.org/10.55620/ujcr.3.3.2023.17> (In Russ)

Введение. Сахарный диабет (СД) 2 типа является сложным заболеванием и серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. В чистом выражении СД 2 типа представляет собой группу метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией с последующим нарушением секреции и действия инсулина. Считается, что генетические факторы и факторы окружающей среды ответственны за развитие СД 2 типа [1, 2, 7]. Кроме того, было замечено, что СД 2 типа связан с воспалением [6, 13]. Нейротрофический фактор головного мозга - BDNF представляет собой нейротрофин (NT), который играет важную роль в созревании, синаптической связи, восстановлении нейронов и пластичности центральной нервной системы (ЦНС), а также влияет на патологию и лечение неврологических заболеваний [3, 7, 8, 9]. Помимо фундаментального воздействия на нервную систему, в нескольких отчетах задокументирована связь между BDNF в плазме и системными

или периферическими воспалительными состояниями, такими как острый коронарный синдром и СД 2 типа [2, 5, 6, 7, 14, 15]. BDNF привлек внимание в связи с возможной ролью в защите от прогрессирования СД 2 типа, а также снижения когнитивных функций при хронической ишемии мозга (ХИМ) [3, 5, 8, 10, 12]. Некоторые исследования предполагают, что BDNF может стать будущей мишенью для разработки новых противодиабетических методов лечения.

Цель исследования: исследовать количественное содержание мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и IL-1 β в сыворотке крови у пациентов с хронической ишемией мозга.

Материал и методы исследования. Исследование проводилось у 96 пациентов с хронической ишемией мозга, т.е. у 43 пациентов 1 группы ХИМ с СД 2 типа и 43 – 2 группы ХИМ без СД 2 типа, а также у 10 - группы контроля. Анализ количественного определения

Таблица 1

Показатель нейротрофического фактора BDNF по группам

Примечание: * - значимость показателей между контрольной группой с группами сравнения (***) - $p < 0,001$; + - значимость показателей между группами сравнения (+ - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$); $M \pm m$, - среднее значение, Q1 - нижний квартиль, Q3 - верхний квартиль.

Показатель	Группа контроля, n=10	Группы	
		1 группа ХИМ с СД 2 типа, n=43	2 группа ХИМ без СД, n=43
BDNF, pg/ml ($M \pm m$, Q1, Q3)	1326,2 \pm 19,6[1203-1407]	821,8 \pm 11,2[622,1-1012,4] ***++	965,7 \pm 9,1 [722,9-1199,6] ***

Таблица 2

Показатель нейротрофина BDNF в сыворотке крови

у пациентов 2х групп в зависимости от возраста, $M \pm m$, n=86

Примечание: * - значимость показателей нейротрофинов между группами по возрасту; * - значимость показателей нейротрофинов в каждой группе по возрасту от 50-59 лет; + - значимость показателей от 60-69 лет; ° - значимость показателей от 70-79 лет (различия значимы: xxx***++°°° - $p < 0,001$).

Возраст	BDNF, pg/ml	
	1 группа ХИМ с СД 2 типа, n=43	2 группа ХИМ без СД, n=43
50-59 лет	822,2 \pm 3,0	987,1 \pm 3,0xxx
60-69 лет	565 \pm 6,7***	732,2 \pm 4,5xxx***
70-79 лет	430,8 \pm 2,3***+++	560,5 \pm 5,2xxx***+++

Таблица 3

Уровень провоспалительного цитокина (пг/мл) у пациентов обеих групп и группы контроля, $M \pm m$

Показатель	Контрольная группа, n=29	1-я группа, n=116	P1	2-я группа, n=113	P1	P2
IL-1 β	8,12 \pm 0,96	27,58 \pm 1,78	<0,001	14,28 \pm 1,42		<0,05

нейротрофического фактора (BDNF) и IL-1 β в сыворотке крови проводился методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты исследования. Результаты изучения нейротрофического фактора BDNF в сыворотке крови у исследуемых 96 лиц показали следующее: в группе контроля количественное содержание BDNF составило 1326,2 \pm 19,6 пг/мл; в 1 группе: BDNF составил 821,8 \pm 11,2 пг/мл, во 2 группе: BDNF был равен 965,7 \pm 9,1 пг/мл ($p < 0,05$).

При сравнении уровня содержания нейротрофического фактора BDNF в обеих группах выявились статистические различия. В таблице 1 видно, что уровень BDNF у лиц 1 группы составил 821,8 \pm 11,2 пг/мл, был статистически ниже по сравнению с лицами 2 группы - 965,7 \pm 9,1 пг/мл ($p < 0,05$) и лицами контрольной группы - 1326,2 \pm 19,6 пг/мл, ($p < 0,001$).

Анализ сравнения количественного содержания нейротрофического фактора по возрастным категориям

среди всех исследуемых группы сравнения показывает, что уровень BDNF значимо был высок в возрастной группе 50-59 лет, чем в группе лиц 60-69 лет ($p < 0,01$) и 70-79 лет ($p < 0,001$).

При сравнении количественного содержания нейротрофина BDNF среди групп по возрасту выявлено, что уровень BDNF в каждой возрастной категории достоверно низок у лиц 1 группы ХИМ с СД 2 типа, чем у лиц 2 группы ХИМ без СД ($p < 0,001$).

Оценка уровня нейротрофических факторов в группах в зависимости от возраста показывает, что уровни BDNF в 1 и во 2 группах в возрасте 50-59-лет статистически выше, чем в возрасте 60-69 лет ($p < 0,001$) и 70-79 лет ($p < 0,001$) (табл. 4.7). Корреляционная оценка возраста пациентов с уровнем нейротрофина BDNF показала, что в обеих группах они имели обратную связь, т.е. чем старше возраст, тем ниже уровень BDNF.

Провоспалительные цитокины интерлейкин-1 является основным медиатором воспалительной реакции

после ишемии с потенциально нейротоксическими эффектами. Существует две изоформы, IL-1 α и IL-1 β . Антагонист рецептора IL-1 (IL-1ra) является эндогенным ингибитором IL-1 [4, 9, 10]. Постишемическое повышение уровня IL-1 β коррелирует с большими размерами хронической ишемии мозга. Внутривенная инъекция рекомбинантного IL-1 β увеличивает объем ишемии и отек головного мозга, а также увеличивает приток нейтрофилов после окклюзии средней мозговой артерии [1, 2, 6, 8]. Вредные эффекты ИЛ-1 также были продемонстрированы Tsalamandris S. et al. [2, 3, 5] и Perego C. et al. [2, 4, 8] которые показали, что введение рекомбинантного антагониста рецептора IL-1 уменьшает тяжесть неврологического дефицита и некроза тканей у крыс, подвергнутых постоянной ишемии СМАО. Было обнаружено, что ингибирование передачи сигналов IL-1 β с помощью IL-1ra оказывает защитное действие на экспериментальных моделях инсульта [2, 3, 8]. Антагонист рекомбинантного человеческого рецептора IL-1 (rhIL-1ra) хорошо переносился и оказался безопасным при введении в течение 6 часов после острого инсульта в клинических испытаниях [2, 5]. IL-1 и, в частности, IL-1 β играют важную роль в повреждении головного мозга при ишемии.

Таким образом, модулирование экспрессии IL-1 β может помочь уменьшить обострение ишемического повреждения, вызванного IL-1 β . В связи с этим нами был изучен провоспалительный цитокин IL-1 β , в сыворотке периферической крови 116 пациентов с ХИМ в сочетании с СД 2 типа, а также у 113 пациентов с ХИМ без СД.

Проведенный сравнительный анализ уровня провоспалительного цитокина у пациентов в обеих группах показал наличие достоверной разницы со значениями контрольной группы. Содержание IL-1 β в сыворотке крови пациентов 1 группы показал достоверное его повышение в 3,39 ($P < 0,001$) раза относительно значений группы контроля и в 1,93 ($P < 0,05$) раза относительно 2 группы. Наиболее высокое содержание IL-1 β диагностировано у пациентов 1 группы. У пациентов 2 группы

уровень IL-1 β был повышен в 1,75 раз ($P < 0,05$) относительно группы контроля и снижен на 1,93 раза ($P < 0,05$) относительно 1 группы (табл. 3).

Таким образом, у пациентов 1 группы уровень IL-1 β был равен $27,58 \pm 1,78$ пг/мл. у пациентов 2 группы IL-1 β составил $14,28 \pm 1,42$ пг/мл.

Вывод. Согласно данным литературы, обострение воспаления может быть фактором, способствующим повышенному ишемическому повреждению головного мозга, наблюдаемому в диабетическом мозге. Кроме того, макрофаги и нейтрофилы выделяют свободные радикалы кислорода и азота, чрезвычайно токсичные для нейронов. Исследования показывают, что степень поражения головного мозга, вызванного хронической ишемией, зависит от системного воспаления. Было показано, что усиление периферического воспаления во время ишемии усугубляет ишемическое повреждение [1, 3, 9, 20]. Совсем недавно Musuka T.D., и соавт. [12, 18, 19] продемонстрировали, что при диабетическом состоянии острые воспалительные реакции нарушаются в головном мозге после инсульта и в макрофагах после стимуляции липополисахаридами, и эти изменения связаны с обострением вызванного инсультом повреждения [14, 16, 17]. Проведенные исследования с диабетом были обнаружены сниженная экспрессия воспалительных цитокинов и активация микроглии, а также замедленное заживление ран [10, 11, 13]. Активация микроглии и высвобождение хемокинов и цитокинов являются критическими шагами в возникновении воспалительных реакций. Неспособность установить надлежащий иммунный ответ организма сразу после церебральной ишемии в диабетической микроглии вызывает продолжительную воспалительную фазу, что приводит к длительной инфильтрации периферических иммунных клеток и ухудшению ишемического повреждения [11, 15, 16]. В совокупности данные этого исследования показывают, что ранние воспалительные реакции в диабетическом мозге дерегулируются, и это изменение связано с обострением диабетических реакций в сочетании хронической ишемии мозга.

REFERENCES

1. Dedov II, Shestakova MV, Mayorova AY. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes*. 2019;22(1S1):1-144.
2. Zakharov VV, Slepsova KB, Martynova OO. Chronic cerebral ischemia: a view from the 21st century. *RMJ*. 2021;29(5):45-49.
3. Rachin AP, Vygovskaya SN, Nuvakhova MB, Doroginina AY. Chronic cerebral ischemia - from accurate diagnosis to adequate therapy. *RMJ*. 2015;23(12):694-698.
4. Samoilova YG, Rotkank MA, Zhukova NG, et al. Markers of cognitive impairment and glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Neurol Psychiatr*. 2018;(4):48-51.
5. Solovyeva EY, Farrakhova KI, Karneev AN, Chipova DT. The role of phospholipids in ischemic brain injury. *Korsakov J Neurol Psychiatr*. 2016;116(1):104-112.
6. Tanashyan MM, Antonova KV, Lagoda OV, et al. Resolved and unresolved issues in cerebrovascular pathology in diabetes mellitus. *Ann Clin Exp Neurol*. 2021;15(3):5-14.
7. Fedin AI. Diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):8-12.
8. Khybyrtova MR, Dolgova IN, Baturin VA, Karpov SM, Simkhes YV. New pathogenetic aspects of chronic cerebral ischemia. *Med Vestn Severnogo Kavkaza*. 2022;17(1):14-16.
9. Shadrichev FE, Shklyarov EB, Grigorieva NN. The use of anti-VEGF therapy in the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmol Vedomosti*. 2011;4(1):83-93.
10. Shulgina AA, Laskov VB, Bystrova NA, Karaulov AV. Immunological disorders in chronic cerebral ischemia. *Immunology*. 2017;2(38):108-112.
11. Bodhankar S, Chen Y, Lapato A, et al. Regulatory CD8 (+) CD122 (+) T-cells predominate in CNS after treatment of experimental stroke in male mice with IL-10-secreting B-cells. *Metab Brain Dis*. 2015;30:911-924.
12. Charrad R, Berraies A, Hamdi B, Ammar J, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Anti-inflammatory activity of IL-37 in asthmatic children: Correlation with inflammatory cytokines TNF- α , IL- β , IL-6 and IL-17 A. *Immunobiology*. 2016;221:182-187.
13. Esensten JH, Helou YA, Chopra G, Weiss A, Bluestone JA. CD28 costimulation: from mechanism to therapy. *Immunity*. 2016;44:973-88.
14. Everett BM, Donath MY, Pradhan AD, Thuren T, Pais P, Nicolau JC, Glynn RJ, Libby P, Ridker PM. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention and management of diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2392-2401.

15. Folco EJ, Mawson TL, Vromman A, Bernardes-Souza B, Franck G, Persson O, Nakamura M, Newton G, Luscinskas FW, Libby P. Neutrophil Extracellular Traps Induce Endothelial Cell Activation and Tissue Factor Production through Interleukin-1 α and Cathepsin G. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:1901–1912.
16. Perego C, Fumagalli S, Miteva K, Kallikourdis M, De Simoni MG. Combined Genetic Deletion of IL (Interleukin)-4, IL-5, IL-9, and IL-13 Does Not Affect Ischemic Brain Injury in Mice. *Stroke.* 2019;50:2207–15.
17. Shah PK. Inflammation, infection and atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;28:468–472.
18. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S, Deftereos S, Tousoulis D. The role of inflammation in diabetes: Current concepts and future perspectives. *Eur Cardiol.* 2019;14:50–59.
19. Van Sloten TT, Sedaghat S, Carnethon MR, Launer LJ, Stehouwer CDA. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:325–36.
20. Wang X, Zhou Y, Tang D, Zhu Z, Li Y, Huang T, et al. ACC1 (Acetyl Coenzyme A Carboxylase 1) Is a Potential Immune Modulatory Target of Cerebral Ischemic Stroke. *Stroke.* 2019;50:1869–78.

Статья принята и рецензирована организационным комитетом Международной научно-практической конференции «90-летие кафедры неврологии САМГМУ: успехи, достижение, перспективы!». Принята к публикации 18.09.2023

Вклад авторов:

Усманова Д.Д. — концепция и дизайн исследования; оценка результатов исследования;

Наджимитдинов О.Б. — написание статьи, внесение изменений в текст, обработка материалов.

Источники финансирования: Работа не имела специального финансирования.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

The article has been accepted and reviewed by the Organizing Committee of the International Scientific and Practical Conference «90th Anniversary of the Department of Neurology at SAMGMU: Successes, Achievements, Perspectives!» It has been accepted for publication on September 18, 2023.

Contribution of the authors:

Usmanova DD — concept and design of the study; evaluation of the results of the study;

Nadzhimitdinov OB — writing an article, making changes to the text, processing materials.

Sources of funding: The work did not receive any specific funding.

Conflict of interest: The authors declare no explicit or potential conflicts of interest associated with the publication of this article