

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СПЕКТРА У БОЛЬНЫХ НЕАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СОЧЕТАНИИ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Сорокина Л.Н., Иванов В.А., Минеев В.Н., Лим В.В., Трофимов В.И.

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Нами обследовано: 31 практически здоровый человек и 35 больных неаллергической БА (НАБА), 22 больных НАБА в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД2), 23 больных СД2. Определение концентрации IL-4, IL-10, IL-6, IFN γ проводилось методом ИФА по стандартным протоколам с помощью коммерческих наборов («Вектор-Бест» и «Цитокин», Россия).

В обследованной популяции больных с сочетанием БА и СД2Т бронхиальная астма была представлена неаллергическим вариантом, что, по-видимому, согласуется с высказанным ранее предположением об особенностях инсулин-рецепторных взаимодействий при бронхиальной астме.

В группе больных с сочетанием БА и СД2Т было выявлено значимое нарастание уровней IL-6, IFN γ и снижение IL-4 по сравнению с контролем и НАБА; также выявлено нарастание уровней IL-4, IL-6, IFN γ по сравнению с СД2. Выявленные нами клинко-патогенетические особенности у больных БА в сочетании с СД2 могут указывать на существование дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов у этих больных, который может приводить к прогрессированию нарушения углеводного обмена, с повышением гликирования и нарастанием изменений в бронхолегочной системе.

Ключевые слова: бронхиальная астма, сахарный диабет 2 типа цитокины, IL-4, IL-10, IL-6, IFN γ , TNF α

CYTOKINE PROFILE FEATURES IN THE PATIENTS WITH NON-ALLERGIC BRONCHIAL ASTHMA WITH CO-EXISTING TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Sorokina L.N., Ivanov V.A., Lim V.V., Mineev V.N., Trofimov V.I.

First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Thirty-five patients with non-allergic bronchial asthma (NABA), 22 patients with NABA and diabetes mellitus type 2 (DT2), 23 subjects with DT2, and 31 healthy controls were enrolled into the study. ELISA assays for IL-4, IL-10, IL-6, IFN γ were performed by means of a standardized protocol using immunoassay kits purchased from VectorBest, and Cytokine.

In asthma patients complicated by DT2, the pattern of bronchial asthma was ascribed to NABA. This finding may be consistent with a theory of specific insulin-receptor interactions in asthma. The NABA patients with type 2 diabetes mellitus exhibited a significant increase in IL-6, IFN γ , and decrease of IL-4, as compared

Адрес для переписки:

Минеев Валерий Николаевич
ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения РФ
198516, Россия, Санкт-Петербург, Петродворец,
Санкт-Петербургский пр., 56/15.
Тел.: 8 (812)-450-71-63.
E-mail: minvn@spmu.rssi.ru

Address for correspondence:

Mineev Valery N.
First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University
198516, Russian Federation, St. Petersburg, Petrodvorets,
Sankt-Peterburgsky ave, 56, apt 15.
Phone: 7 (812) 450-71-63.
E-mail: minvn@spmu.rssi.ru

Образец цитирования:

Л.Н. Сорокина, В.А. Иванов, В.Н. Минеев, В.В. Лим, В.И. Трофимов «Особенности цитокинового спектра у больных неаллергической бронхиальной астмой в сочетании с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа» // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 3. С. 313–318. doi: 10.15789/1563-0625-2017-3-313-318

© Сорокина Л.Н. и соавт., 2017

For citation:

L.N. Sorokina, V.A. Ivanov, V.V. Lim, V.N. Mineev, V.I. Trofimov "Cytokine profile features in the patients with non-allergic bronchial asthma with co-existing type 2 diabetes mellitus", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2017, Vol. 19, no. 3, pp. 313–318. doi: 10.15789/1563-0625-2017-3-313-318

DOI: 10.15789/1563-0625-2017-3-313-318

with healthy controls and NABA. Moreover, we have revealed an increase of IL-4, IL-6, IFN γ , when compared with DT2.

Hence, the patients with coexistence of non-allergic bronchial asthma and DT2 were characterized by a specific cytokine profile of pro- and anti-inflammatory cytokines, which may correlate with increased glycation and deterioration of lung function.

Keywords: bronchial asthma, diabetes type 2, cytokines, IL-4, IL-10, IL-6, IFN γ , TNF α

Введение

Изучение сочетания бронхиальной астмы (БА) и сахарного диабета 2 типа (СД2) представляется наиболее актуальным (как в клиническом, так и в фундаментальном научном аспекте) для понимания механизмов патогенеза этих двух заболеваний, их клинко-патогенетических особенностей и возможного взаимовлияния. Вероятно, развивающийся цитокиновый дисбаланс при сочетании этих двух распространенных заболеваний может нарастать или модифицироваться со временем и способствовать прогрессированию метаболических изменений у этих больных.

Что касается цитокинового профиля, то ключевыми в развитии иммунологических сдвигов при сочетании бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа являются, по-видимому, провоспалительные (IL-6, IFN γ) и противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-10).

В данной статье предпринята попытка исследования уровней цитокинов плазмы периферической крови у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с сахарным диабетом 2 типа в сравнении с практически здоровыми лицами контрольной группы и больными неаллергической бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа в отдельности.

Материалы и методы

Нами обследовано: 31 практически здоровый человек и 35 больных НАБА, 22 больных неаллергической БА (НАБА) в сочетании с СД2, 23 больных СД2. Все обследованные больные БА находились на лечении в клинике госпитальной терапии им. акад. М.В. Чернуцкого Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.

Всем больным проводили комплексное клинко-лабораторное обследование, а также аллергологическое и гормональное исследования в частности, с определением уровня гликированного гемоглобина, глюкозы крови, инсулина, С-пептида, а также, исследованием функции внешнего дыхания.

Диагноз БА устанавливали в соответствии с классификацией и критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (Global Initiative of Asthma – GINA, 2016). Диагноз СД2 установлен эндокринологом в соответствии со стандартами [1].

Определение концентрации IL-4, IL-10, IL-6, IFN γ проводилось методом иммуноферментного анализа по стандартным протоколам проведения оценки уровней цитокинов с помощью коммерческих наборов («Вектор-Бест» и «Цитокин»,

Россия) на спектрофотометре StatFax® 303Plus с длиной волны 450 нм с построением калибровочной кривой «от точки к точке».

Методы статистической обработки

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью стандартного пакета прикладного статистического анализа SPSS для Windows (русифицированная версия 21.0). Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для сравнения более двух групп использован критерий Н независимых выборок Краскела–Уоллиса. В случае, когда распределение нельзя считать нормальным (по критерию Колмогорова–Смирнова $p < 0,05$), используется непараметрическая статистика: Медиана ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Если распределение является нормальным (по критерию Колмогорова–Смирнова $p > 0,05$), используется параметрическая статистика: $M \pm \sigma$. Для сравнения двух несвязанных выборок непараметрической статистики используется U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Нами проведена сравнительная оценка уровней цитокинов IL-4, IL-10, IL-6, IFN γ у практически здоровых лиц и пациентов с неаллергической бронхиальной астмой, пациентов с сочетанием с сахарного диабета 2 типа, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (результаты представлены в таблице 1).

Как видно из таблицы 1, больные НАБА в сочетании с СД2 характеризуются в целом цитокиновым спектром, отличающимся от других обследованных групп, преимущественно по уровням цитокинов IL-4, IL-6 и IFN γ .

При анализе отдельно по группам уровней экспрессии цитокина IL-4 наиболее высокие концентрации IL-4 отмечаются у больных НАБА. Отметим, что при НАБА, НАБА в сочетании с СД2, значимых различий в уровнях IL-4 по степеням тяжести течения и в зависимости от фазы бронхиальной астмы не отмечается. Больные, страдающие НАБА в сочетании с СД2, напротив, характеризовались существенным снижением уровня IL-4, как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с группами больных БА (НАБА). У больных с изолированным СД2 уровни IL-4 оказались наименьшими.

Нами был проведен анализ уровней IL-4 в зависимости от концентрации глюкозы плазмы крови натощак. В группе пациентов, имеющих уровни глюкозы в плазме крови более 6,1 ммоль/л, отмечался значительно более низкий уровень IL-4 (0,5 (0,0001;1,0) Медиана ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$), чем в группе с уровнем глюкозы 6,1 и менее (2,33 (1,27; 4,32).

ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ ЦИТОКИНОВ IL-4, IL-10, IL-6, IFN γ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА, У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

TABLE 1. LEVELS OF IL-4, IL-10, IL-6, IFN γ CYTOKINES IN HEALTHY CONTROLS AND PATIENTS WITH NON-ALLERGIC BRONCHIAL ASTHMA (NABA), SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS (T2DM), AND PATIENTS WITH NABA/T2DM COMORBIDITY

Обследованные группы Studied groups	Контроль Control (1)	НАБА NABA (2)	СД2 DM 2 type (3)	НАБА+СД2 NABA+DM 2 (4)	Достоверность различий* Significance of differences*
Уровень IL-4 IL-4 levels	0,95 (0,63; 1,3)**	2,44 (1,27; 4,32)	0,1 (0; 0,6)	0,55 (0,3; 1,0)	$p_{1-4} = 0,001$
Уровень IL-6 IL-6 levels	6,75 (3,21; 11,65)	11,5 (4,54; 33,0)	11,56 \pm 7,58***	20,3 \pm 15,48***	$p_{1-4} = 0,01$
Уровень IL-10 IL-10 levels	9,09 (3,30; 12,88)	0,01 (0,01; 0,01)	7,0 (0,01; 11,5)	10,5 (3,25; 18,0)	$p_{1-4} = 0,001$
Уровень IFN γ IFN γ levels	4,07 (2,78; 5,9)	5,75 (2,99; 10,73)	0,5 (0,0001; 6,5)	18,5 (1,5; 77,0)	$p_{1-4} = 0,001$

Примечание. * – критерий Н Краскела–Уоллиса; ** – Медиана ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$); *** – М среднее \pm σ .

Note. * – Kruskal–Wallis H-test; ** – M ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$); *** – Mean \pm σ .

ТАБЛИЦА 2. УРОВНИ IL-4 (ПГ/МЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ ПЛАЗМЫ НАТОЩАК У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

TABLE 2. IL-4 LEVELS IN BLOOD SERUM, DEPENDING ON PLASMA GLUCOSE LEVELS IN THE PATIENTS STUDIED

Обследованные группы в зависимости от уровня глюкозы Studied groups, dependent on glucose level	Значение уровня IL-4 IL-4 levels (pg/mL)	Достоверность различий Significance for the differences observed
Глюкоза Glucose < 6,1 (1) n = 59	2,33 (1,27; 4,32)*	$p_{1-2} < 0,001^{**}$
Глюкоза Glucose $\geq 6,1$ (2) n = 54	0,5 (0,0001; 1,0)*	

Примечание. * – Медиана ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$); ** – U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни; *** – критерий Краскела–Уоллиса.

Note. * – M ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$); ** – Wilcoxon–Mann–Whitney U-test; *** – Kruskal–Wallis H-test.

Изучение уровней IL-4 в зависимости от степени гликирования (в зависимости от уровней гликированного гемоглобина) представлено в таблице 2.

Нами был проведен анализ уровней IL-4 в зависимости от концентрации глюкозы плазмы крови натощак и степени гликирования (в зависимости от уровней гликированного гемоглобина) (табл. 2, 3).

Функционирование провоспалительных цитокинов, таких как TNF α и IL-1 β , координирует, как предполагается, IL-6, показана его роль в развитии СД2 [17, 20].

Нами при исследовании уровней IL-6 было обнаружено (табл. 1) повышение уровня данного цитокина по сравнению с контрольной группой во всех обследованных группах больных, при этом наиболее высокие концентрации IL-6 выявлены у больных НАБА в сочетании с СД2. Следует отметить, что при НАБА, НАБА в сочетании

с СД2 значимых различий в уровнях IL-6 в зависимости от фазы бронхиальной астмы не отмечается. При НАБА выявлено существенное отличие уровня IL-6 при тяжелой НАБА, в сравнении с легким и течением средней тяжести ($p = 0,004$, критерий Краскела–Уоллиса).

Ранее было показано, что пациенты с плохим гликемическим контролем в сравнении с пациентами с адекватным гликемическим контролем характеризовались более низкими значениями ОФВ1 и ФЖЕЛ, а также повышением таких маркеров воспаления, как TNF α , С-реактивный белок, ферритин и фибриноген [8].

При сравнительном анализе уровней цитокина IL-10 по группам (табл. 1) можно обратить внимание, что уровень этого цитокина при НАБА достоверно ниже, чем в контрольной группе (практически здоровых лиц), и является минимальным среди всех обследованных групп.

ТАБЛИЦА 3. УРОВНИ IL-4 (ПГ/МЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА (HbA1C) ПЛАЗМЫ У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ (ГРУПП СД2, НАБА В СОЧЕТАНИИ С СД2, НАБА В СОЧЕТАНИИ С НТГ)

TABLE 3. DEPENDENCE BETWEEN IL-4 CONCENTRATIONS IN BLOOD SERUM AND PLASMA LEVELS OF GLYCATED HEMOGLOBIN (HbA1C) IN THE EXAMINED PATIENTS GROUPS

Обследованные группы в зависимости от уровня HbA1C Studied groups depending on HbA1C levels	Значение уровня IL-4* Serum IL-4* levels, pg/mL	Достоверность различий Significance of the differences observed
HbA1C < 6,0 n = 13 (1)	0,95 (0,7; 1,75)	<p>p = 0,018*** p₁₋₂ = 0,155** p₁₋₃ = 0,938** p₁₋₄ = 0,005** p₁₋₅ = 0,014** p₂₋₃ = 0,287** p₂₋₄ = 0,001** p₂₋₅ = 0,002** p₃₋₄ = 0,014** p₃₋₅ = 0,042** p₄₋₅ = 0,661**</p>
HbA1C 6,0-6,49 n = 14 (2)	1,9 (0,6; 3,25)	
HbA1C 6,5-6,99 n = 7 (3)	1,0 (0,5; 2,0)	
HbA1C 7,0-8,99 n = 10 (4)	0,45 (0,08; 0,63)	
HbA1C ≥ 9,0 n = 9 (5)	0,12 (0,0001; 0,6)*	

Примечание. * – распределение нельзя считать нормальным (по критерию Колмогорова–Смирнова $p < 0,05$), поэтому используется непараметрическая статистика: Медиана ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$); ** – значимость различий определяется с применением критерия непараметрической статистики U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни для сравнения двух несвязанных выборок. *** – для сравнения более двух независимых выборок использован критерий Краскела–Уоллиса для попарного сравнения между собой более двух групп.

Note. *, nonparametric statistics was used, since Kolmogorov–Smirnov test showed $p < 0.05$: nonparametrics, M ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$); **, Wilcoxon–Mann–Whitney U-test was used for the two independent groups; ***, Kruskal–Wallis H-test was used for more than two groups.

Что касается больных с СД2, то уровни IL-10 сопоставимы с таковыми в контрольной группе.

У больных НАБА при сочетании с СД2 отмечается значимое повышение уровня IFN γ в плазме крови по сравнению с контрольной группой, с изолированной НАБА и изолированным СД2 (табл. 1), что может быть связано с потенцированием роли данного цитокина как провоспалительного при сочетании этих двух заболеваний. У больных СД2 выявлен минимальный уровень IFN γ в плазме крови, значимо отличающийся от такового в контрольной группе и в группах больных изолированной НАБА, НАБА в сочетании с СД2, что согласуется с данными литературы [5].

Обсуждение

Нами проведено исследование уровней цитокинов IL-4, IL-10, IL-6, IFN γ в плазме периферической крови и определен цитокиновый профиль при НАБА по сравнению с группой практических здоровых лиц, а также при СД2 и у больных НАБА в сочетании с СД2. Следует отметить, что в обследованной популяции больных с сочетанием БА и СД2Т бронхиальная астма была представлена неаллергическим вариантом, что, по-видимому, согласуется с высказанным ранее предположением об особенностях инсулин-рецепторных взаимодействий при бронхиальной астме [2, 3].

Представляется крайне важным выявленное нами значимое снижение концентрации IL-4 у больных НАБА+СД2 и СД2 в сравнении с НАБА. Как хорошо известно, при БА имеет место сдвиг дифференцировки наивных Т-хелперов в сторону Т-хелперов 2 типа [10]. Цитокины, синтезируемые Th2-лимфоцитами, такие как IL-4, IL-5, IL-9

и IL-13, выполняют основную работу в регуляции атопических явлений, иммунном ответе, опосредованном IgE, и других процессах взаимодействия элементов воспалительного [6, 7].

Учитывая, что при СД2 концентрация IL-4 минимальна, можно предполагать, что при СД2, как изолированном, так и в сочетании с БА роль IL-4 снижается. Это согласуется с данными литературы. Так, в частности, Freund G. и соавт. при исследовании модели сахарного диабета 2-го типа в культуре человеческих моноцитов было показано нарушение сигнализации IL-4 [14]. В этой связи представляет интерес наличие выявленной нами отрицательной корреляционной связи между уровнем IL-4 и уровнем инсулина в группе больных сахарным диабетом 2 типа ($r = -0,473$; $p = 0,048$; $n = 18$), что, по-видимому, может указывать на связь нарушений IL-4-сигнализации с развитием механизмов инсулинрезистентности.

Одним из решающих патогенетических аспектов является развитие внутри клетки механизмов резистентности к инсулину. Поскольку IL-4 относится к тем цитокинам, сигнализация которых обеспечивается теми же общими сигнальными путями, что и инсулиновый рецептор, то развитие резистентности к инсулину, как показали исследования Freund G.G. и соавт. может приводить и к цитокиновой резистентности [14]. Они показали, что при СД2 нарушается сигнализация IL-4 через IRS-2.

Закономерным является и выявленное нами различие в уровнях IL-4 в зависимости от концентрации глюкозы (у больных с повышенной концентрацией глюкозы $\geq 6,1$ ммоль/л уровни

IL-4 были значимо ниже, чем у пациентов с нормальной концентрацией глюкозы плазмы натощак) и степени гликирования (чем выше степень гликирования, т. е. уровень HbA1C, тем ниже уровень IL-4). Данный факт представляется крайне интересным, учитывая наличие закономерной прямой связи между уровнем глюкозы крови и выраженностью процессов гликирования в организме. Повышение гликирования белков имеет, как предполагают, ключевое значение в нарушении регуляции иммунной системы и развитии осложнений при СД2.

Обнаруженное нами повышение уровней IL-6 во всех обследованных группах больных, максимальное у больных НАБА в сочетании с СД2, представляется вполне логичным, учитывая как регулируемую, так и индуцирующую роль данного цитокина в процессах иммунного воспаления. При этом вполне закономерно, что уровень провоспалительного цитокина IL-6 (секретируемого как Th2-клетками и макрофагами, так и эпителиальными клетками бронхолегочной системы) повышается у больных бронхиальной астмой по сравнению с практически здоровыми лицами [9, 13]. Кроме того, ранее установлено нарастание уровня IL-6 как в жидкости БАЛ и сыворотке крови, так и в эпителиальных клетках легких от больных БА [11, 12, 19].

С другой стороны, известно, что повышение IL-6 и TNF α (а также С-реактивного белка), которое имеет место при ожирении, может индуцировать развитие инсулинорезистентности, с последующим повышением уровня инсулина [15, 16], который, как «ростовой фактор», может оказывать прямое воздействие на бронхолегочную систему, повышая массу ГМК и их сократительную способность, с последующим развитием ремоделирования за счет стимуляции ГМК бронхов к продукции коллагена. Это может приводить к ухудшению функциональных показателей легких [9, 17], особенно при сочетании БА и СД2.

Существенное повышение уровня IFN γ в плазме крови больных НАБА при сочетании с СД2 по сравнению с контрольной группой, с изолированной НАБА и изолированным СД2 может быть связано с потенцированием роли данного цитокина как провоспалительного при

сочетании этих двух заболеваний. В то же время минимальный уровень IFN γ у больных СД2 согласуется с данными литературы и является маркерным для СД2 [5], что определяет, в частности, низкую устойчивость больных этой группы к инфекциям (в частности, к туберкулезу) и другим инфекционным осложнениям [18].

Заключение

В заключение следует отметить, что выявленные нами клинико-патогенетические особенности у больных бронхиальной астмой в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, вероятно, могут указывать на существование дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов у этих больных, который может приводить к прогрессированию нарушения углеводного обмена, с повышением гликирования и нарастанием изменений в бронхолегочной системе, что создает платформу для выяснения особенностей экспрессии транскрипционных факторов и негативных регуляторов транскрипции генов в будущем.

Постепенно развивающийся цитокиновый дисбаланс в той или иной степени присутствует как при бронхиальной астме, так и при сахарном диабете 2 типа и может прогрессировать во времени и способствовать нарастанию метаболических нарушений. Описываемый непрерывный и развивающийся во времени процесс взаимосвязи и взаимозависимости иммунных и метаболических нарушений может быть охарактеризован как иммунно-метаболический континуум, который может рассматриваться как в научных, так и в практических целях, наряду с другими континуумами, такими как сердечно-сосудистый, кардиоренальный, кардиопульмональный [4].

Полученные нами данные позволяют рассматривать сложность нарушений цитокиновой сигнализации, возникающих при сочетании этих двух заболеваний (БА и СД2), в неразрывной связи с прогрессирующими метаболическими изменениями на различных уровнях (на клиническом, организменном, органном и уровне иммунно-клеточной регуляции), с позиций плеiotропности и полифункциональности молекул исследованных цитокинов в рамках иммунно-метаболического континуума.

Список литературы / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации (7-й выпуск) // Проблемы эндокринологии, 2015. Т. 18, № 1. С. 1-112. [Dedov I.I., Shestakova M.V. Algorithms of a specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Clinical recommendations (7th release). *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 2015, Vol. 18, no. 1, pp. 1-112. (In Russ.)]
2. Колычев А.П., Минеев В.Н., Булатова Н.Ю., Федосеев Г.Б. Особенности инсулин-рецепторных взаимодействий при бронхиальной астме // Пульмонология, 1994. № 2. С. 48-51. [Kolychev A.P., Mineev V.N., Bulatova N.Yu., Fedoseev G.B. The features of insulin – receptor interactions in bronchial asthma. *Pulmonologiya = Pulmonology*, 1994, no. 2, pp. 48-51. (In Russ.)]
3. Минеев В.Н. Концепция бронхиальной астмы как мембрано-рецепторной патологии // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2005. № 3. С. 68-85. [Mineev V.N. The concept of bronchial asthma as a membrane-receptor pathology *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2005, no. 3, pp. 68-85. (In Russ.)]
4. Минеев В.Н. Континуумы в клинической медицине // Медицинский академический журнал, 2016. Т. 16, № 3. С. 19-28. [Mineev V.N. The continuums in clinical medicine. *Meditinskiy akademicheskij zhurnal = Medical Academic Journal*, 2016, Vol. 16, no. 3, pp. 19-28. (In Russ.)]
5. Azenabor A., Ogbera A.O., Okafor Ch.J., Adejuwon N. Interplay of T helper 1 and 2 cytokines in type 2 diabetes mellitus with and without microvascular complications. *Int. J. Biol. Med. Res.*, 2011, Vol. 2, no. 4, pp. 917-921.
6. Andrews A.L., Holloway J.W., Holgate S.T., Davies D.E. IL-4 receptor alpha is an important modulator of IL-4 and IL-13 receptor binding: implications for the development of therapeutic targets. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 176, pp. 7456-7461.

7. Barnes P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.*, 2008, Vol. 118, no. 11, pp. 3546-3556.
8. Dennis R.J., Maldonado D., Rojas M.X., Aschner P., Rondon M., Charry L., Casas A. Inadequate glucose control in type 2 diabetes is associated with impaired lung function and systemic inflammation: a cross-sectional study. *BMC Pulm. Med.*, 2010, Vol. 10, no. 1, pp. 38.
9. Kamimura D., Ishihara K., Hirano T. IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. *Rev. of Physic., Biochem. and Pharmac.*, 2003, Vol. 149, pp. 1-38.
10. Kelly-Welch A.E. Interleukin-4 and interleukin-13 signaling connections maps. *Science*, 2003, Vol. 300, no. 5625, pp. 1527-1528.
11. Kicic A., Sutanto E.N., Stevens P.T., Knight D.A., Stick S.M. Intrinsic biochemical and functional differences in bronchial epithelial cells of children with asthma. *Am. J. of Resp. and Critic. Care Med.*, 2006, Vol. 174, no. 10, pp. 1110-1118.
12. Marini M., Vittori E., Hollemborg J., Mattoli S. Expression of the potent inflammatory cytokines, granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor and interleukin-6 and interleukin-8, in bronchial epithelial cells of patients with asthma. *J. of Allergy and Alin. Immunol.*, 1992, Vol. 89, no. 5, pp. 1001-1009.
13. Neveu W.A., Allard J.L., Raymond D.M., Bourassa L.M., Burns S.M., Bunn J.Y., Irvin Ch.G., Kaminsky D.A., Rincon M. Elevation of IL-6 in the allergic asthmatic airway is independent of inflammation but associates with loss of central airway function. *Resp. Res.*, 2010, Vol. 11, no. 1, p. 28.
14. O'Connor J.C., Sherry C.L., Guest C.B., Freund G.G. Type 2 diabetes impairs insulin receptor substrate-2-mediated phosphatidylinositol 3-kinase activity in primary macrophages to induce a state of cytokine resistance to IL-4 in association with over expression of suppressor of cytokine signaling-3. *J. of Immunol.*, 2007, Vol. 177, no. 11, pp. 6886-6893.
15. Pickup J.C., Mattock M.B., Chusney G.D., Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*, 1997, Vol. 40, no. 11, pp. 1286-1292.
16. Pradhan A.D., Manson J.E., Rifai N., Buring J.E., Ridker P.M. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 2001, Vol. 286, no. 3, pp. 327-334.
17. Singh S., Prakash Y.S., Linneberg A., Agrawal A. Insulin and the lung: connecting asthma and metabolic syndrome. *J. of Allergy*, 2013, Vol. 2013, pp. 1-8.
18. Stalenhoef J.E., Alisjahbana B., Nelwan E.J., Ven-Jongekrijg J., Ottenhoff T.H.M., Meer J.W.M., Nelwan R.H., Netea M.G., Crevel R. The role of interferon-gamma in the increased tuberculosis risk in type 2 diabetes mellitus. *Eur. J. of Clin. Microbiol. and Infect. Dis.*, 2007, Vol. 27, no. 2, pp. 97-103.
19. Stankiewicz W., Dabrowski M.P., Chcialowski A., Plusa T. Cellular and cytokine immunoregulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Mediators of Inflam.*, 2002, Vol. 11, no. 5, pp. 307-312.
20. Trayhurn P., Beattie J.H. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc. Nutr. Soc.*, 2001, Vol. 60, no. 3, pp. 329-339.

Авторы:

Сорокина Л.Н. — д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Иванов В.А. — очный аспирант, кафедра госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Лим В.В. — к.м.н., старший лаборант, кафедра госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Минеев В.Н. — д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Трофимов В.И. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, кафедра госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Sorokina L.N., PhD, MD (Medicine), Professor, M.V. Chernorutsky Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology, First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Ivanov V.A., Research Fellow, M.V. Chernorutsky Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology, First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Lim V.V., PhD (Medicine), Senior Laboratory Assistant, M.V. Chernorutsky Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology, First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Mineev V.N., PhD, MD (Medicine), Professor, M.V. Chernorutsky Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology, First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Trofimov V.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, M.V. Chernorutsky Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology, First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 06.12.2016

Отправлена на доработку 13.12.2016

Принята к печати 29.12.2016

Received 06.12.2016

Revision received 13.12.2016

Accepted 29.12.2016