

**Ж. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини.
2020. № 1. – С. 43- 46**

УДК 616.12-008.331.1+613.25]-06:616.379-008.64-076-002-055.2

Рівні біомаркерів системного запалення у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням в залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу

Кириченко Н. М.

Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) і пов'язані з ним ускладнення представляють собою серйозну світову проблему охорони здоров'я. Наявність хронічного системного запалення, пов'язаного зі збільшенням маси тіла і зміною функцій і активності жирової тканини може обумовлювати розвиток порушення регуляції обміну глюкози і в подальшому призводити до ЦД2.

Метою дослідження було визначення рівнів біомаркерів системного запалення у жінок з артеріальною гіпертензією (АГ) та ожирінням в залежності від наявності або відсутності супутнього ЦД2.

Матеріали і методи. Обстежено 70 пацієток з АГ та ожирінням I - III ступеня у віці від 40 до 60 років. Пацієнти були поділені на групи залежно від наявності або відсутності ЦД2. Статистична обробка даних проводилася з використанням Statistica for Windows 6.0.

Результати. У жінок з ожирінням III ступеня навіть при відсутності супутнього ЦД2 мали місце достовірно вищі рівні інсулінемії, індексу НОМА-IR і глікозильованого гемоглобіну у порівнянні з пацієтками з I та II ступенем ожиріння. У пацієнтів із ЦД2 і ожирінням III ступеня реєструвалися достовірно вищі рівні в крові біомаркерів системного запалення в порівнянні з аналогічною групою пацієнтів без ЦД2.

Висновки. Наявність ЦД2 у жінок з АГ та ожирінням III ступеня асоціюється з достовірно вищими рівнями в крові біомаркерів системного запалення (СРП, ФНП- α , ІЛ-6), при цьому жінки з ожирінням III ступеня мають достовірно більш високі рівні глікемії і інсулінемії в порівнянні з пацієтками з I і II ступенями ожиріння навіть при відсутності супутнього ЦД2.

У жінок з ожирінням I і II ступенів наявність цукрового діабету асоціюється з достовірно більшим рівнем СРП.

Ключові слова: ожиріння, цукровий діабет, запалення, маркери, артеріальна гіпертензія, жінки.

Уровни биомаркеров системного воспаления у женщин с артериальной гипертензией и ожирением в зависимости от наличия сопутствующего сахарного диабета 2 типа

Кириченко Н. Н.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и связанные с ним осложнения представляют собой серьезную мировую проблему здравоохранения. Наличие хронического системного воспаления, связанного с увеличением массы тела и изменением функций и активности жировой ткани может обуславливать развитие нарушений регуляции обмена глюкозы и в дальнейшем приводит к СД2.

Целью исследования было определение уровней биомаркеров системного воспаления у женщин с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего СД2.

Материалы и методы. Обследовано 70 пациенток с АГ и ожирением I - III степени в возрасте от 40 до 60 лет. Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия СД2. Статистическая обработка данных проводилась с использованием Statistica for Windows 6.0.

Результаты. У женщин с ожирением III степени даже при отсутствии сопутствующего СД2 имели место более высокие уровни инсулинемии, индекса НОМА-IR и гликозилированного гемоглобина по сравнению с пациентками с I и II степенью ожирения. У пациентов с СД2 и ожирением III степени регистрировались достоверно более высокие уровни в крови биомаркеров системного воспаления по сравнению с аналогичной группой пациентов без СД2.

Выводы. Наличие сопутствующего СД2 у женщин с АГ и ожирением III степени ассоциируется с достоверно более высокими уровнями в крови биомаркеров системного воспаления (СРП, ФНО- α , ИЛ-6), при этом женщины с ожирением III степени имеют достоверно более высокие уровни гликемии и инсулинемии по сравнению с пациентками с I и II степенью ожирения даже при отсутствии СД2.

У женщин с ожирением I и II степеней наличие сахарного диабета ассоциируется с достоверно большим уровнем СРП.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет, воспаление, маркеры, артериальная гипертензия, женщины.

Biomarker of systemic inflammation in women with arterial hypertension and obesity, depending on the presence of type 2 diabetes Kyrychenko N. M.

Type 2 diabetes mellitus and related complications are serious global public health problem. The presence of chronic systemic inflammation associated with an increase body weight and changes in the functions and activity of adipose tissue can cause the development of disorders in the regulation of glucose metabolism and in the future lead to T2DM.

The purpose of the study was to determine the biomarkers of systemic inflammation in women with hypertension and obesity, depending on the presence or absence of type 2 diabetes.

Materials and methods. 70 patients aged 40 to 60 years were examined. Patients were divided into groups depending on the presence or absence of T2DM. Statistical data processing was performed using Statistica for Windows 6.0.

Results. In women with III degree obesity, even in the absence of T2DM, higher levels of insulinemia, HOMA-IR and glycosylated hemoglobin were determined compared to patients with I and II degree of obesity. In patients with type 2 diabetes and grade III obesity, significantly higher levels of systemic inflammation biomarkers in the blood were recorded.

Conclusions. Women with III degree obesity have significantly higher levels of glycemia and insulinemia compared with patients with I and II degree of obesity even in the absence of type 2 diabetes. The presence of type 2 diabetes in women is associated with significantly higher levels of systemic inflammation biomarkers in the blood.

Key words: obesity, diabetes mellitus, inflammation, markers, arterial hypertension, women.

Цукровий діабет 2 типу і пов'язані з ним ускладнення представляють собою серйозну світову проблему охорони здоров'я. Найбільш важливим фактором ризику розвитку ЦД2 є ожиріння, що сприяє розвитку метаболічного і адипоцитарного стресу [1]. Резистентність до інсуліну, активація імунної системи і хронічне збільшення синтезу цитокінів та адіпокінів є важливими сполучними елементами між ожирінням і ЦД2 [2].

Статистичні показники свідчать, що більше 85% пацієнтів з ЦД2 мають надлишкову вагу і понад 50% страждають на ожиріння. Поєднання надлишкової маси вісцерального жиру та інсулінорезистентності у пацієнтів з ЦД2 пов'язано з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань (ССЗ) і передчасної смерті [3]. Підвищений ризик ССЗ є результатом не тільки дисліпідемії, гіпертензії і порушення регуляції обміну глюкози, а також наслідком наявності хронічного системного запалення, пов'язаного зі збільшенням маси тіла і зміною функцій і активності жирової тканини [4]. У здорових людей гормони жирової тканини, лептин і адипонектин, регулюють апетит, витрату енергії, чутливість до інсуліну, метаболізм глюкози і ліпідів [4,5]. Однак в умовах ожиріння і інсулінорезистентності секреція адипоцитами і макрофагами багатьох адіпокінів, прозапальних цитокінів і хемокінів змінюється таким чином, що стимулює окислювальний стрес, ендотеліальну дисфункцію і запалення. Зокрема, рекрутування макрофагів посилюється за рахунок секреції жировою тканиною хемотаксичних молекул, таких як хемоаттрактантний білок-1 моноцитів (MCP-1), тим самим стимулюючи

утворення прозапальних цитокінів, фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і зниження рівня в плазмі протизапального адипокіну - адипонектину. Зниження адипонектину додатково збільшує резистентність до інсуліну і посилює утворення пінистих клітин в судинній стінці [6]. Вважається, що непрямі ефекти ФНП- α та ІЛ-6 можуть також стимулювати вироблення в печінці С-реактивного протеїну (СРП), який сприяє розвитку і прогресуванню запалення та ендотеліальної дисфункції за допомогою індукції синтезу інгібітора активатора плазміногену-1 (РАІ-1) і білків ендотеліальної адгезії, наприклад, молекул адгезії судинних клітин-1 (VCAM-1). В цілому, кінцевим результатом таких змін в сигнальних шляхах адипоцитів є активація безперервного прозапального каскаду, який збільшує серцево-судинний ризик [4-6].

Окрім підвищеного ризику розвитку ССЗ, захворювань периферичних артерій і цереброваскулярних захворювань наслідками ЦД2 є мікро- і макросудинні ускладнення. Незворотними ускладненнями ЦД2 є ретинопатія, нейропатія і нефропатія [7]. У цьому контексті найбільш обговорювані маркери для прогнозування судинних ускладнень у хворих на ЦД2 є ІЛ-6 і СРП [1]. Запальні процеси є причиною для розвитку судинних ускладнень як в разі предіабету, так і при діабеті [8,9]. Виходячи з вищевикладеного проведено дослідження, метою якого було визначення рівнів біомаркерів системного запалення у жінок з артеріальною гіпертензією (АГ) та ожирінням в залежності від наявності або відсутності супутнього ЦД2.

Матеріали і методи. В рамках дослідження було обстежено 70 пацієток у віці від 40 до 60 років з АГ 2 стадії, II і III ступеня, ожирінням 1-3 ступенів зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ>50%). Залежно від наявності або відсутності ЦД2 когорта пацієнтів була поділена на групу пацієнтів без ЦД2 (n = 34), та групу пацієнтів з наявністю ЦД2 (n = 30). Пацієнти у групах були зіставлені за віком. Дослідження було виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження був

схвалений локальним етичним комітетом для всіх учасників. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду всіх пацієнтів.

З дослідження виключалися пацієнти, які мали ФВЛШ<50%, симптоматичні форми АГ, вроджені та набуті вади серця, хронічну серцеву недостатність, операції на серці та судинах в анамнезі, системні захворювання сполучної тканини, гострі або загострення хронічних захворювань нирок, аутоімунні хвороби, онкопатологію, психічні захворювання, зловживання алкоголем.

Всім групам пацієнтів проводилося комплексне клінічне обстеження. Діагноз був встановлений на підставі скарг, анамнезу, даних об'єктивного обстеження, результатів лабораторних та інструментальних методів обстеження. Діагноз АГ був встановлений згідно рекомендацій Європейської спілки кардіологів та Європейської спілки гіпертензії по діагностиці та лікуванню гіпертензії [10]. Діагноз та ступінь ожиріння встановлювались відповідно з рекомендаціями ВООЗ (1997 р.). Кількісне визначення рівнів С-реактивного протеїну у сироватці крові здійснювали імунотурбідиметричним методом на автоматичному аналізаторі. Показники ФНП- α визначалися за допомогою імунохімічного методу з хемілюмінесцентною детекцією. Рівні адипокінів (лептину та адипонектину) визначались в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу. Глікозильований гемоглобін (HbA1c) визначався у сироватці крові турбідиметричним методом. Рівні ІЛ-6 визначались за допомогою імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією. Для визначення рівнів фібриногену застосовувався коагулометричний метод дослідження крові.

Статистична обробка отриманих цифрових даних проводилася з використанням пакету програм Statistica for Windows версії 6.0. Безперервні дані наведені як середнє значення \pm стандартне відхилення.

Результати. Сформовані когорти пацієнтів були розділені на групи в залежності від ІМТ. Групи 1 і 3 склали пацієнти з ожирінням I і II ступеня, а до

групи 2 і 4 були віднесені пацієнтки з ожирінням III ступеня. Дані клініко-лабораторних показників сформованих груп представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. Клініко-лабораторні показники у групах порівняння.

Показник	АГ+ОЖ (n=34)		АГ+ОЖ+ЦД2 (n=30)	
	ОЖІ+ОЖІІ	ОЖІІІ	ОЖІ+ОЖІІ	ОЖІІІ
ІМТ, кг/м ²	35,2±2,1	42,8±1,3	36,4±1,8	42,3±1,1
САТ, мм. рт. ст	146,8±7,4	151,8±9,1	149,2±6,8	157±7,3
ДАТ, мм. рт. ст	100,1±5,6	100,5±6,2	99,7±6,0	101,9±5,4
Інсулін, мкОД/л	11,08±2,01 ²⁻⁴	17,32±1,31 ^{1,3,4}	24,63±1,65 ^{1,2,4}	29,8±1,42 ¹⁻³
НОМА-ІR	3,40±0,82 ²⁻⁴	5,76±0,24 ^{1,3,4}	7,89±0,67 ^{1,2,4}	10,2±0,33 ¹⁻³
НьА ₁ С, %	5,28±0,49 ²⁻⁴	6,53±0,25 ^{1,3,4}	7,19±0,24 ^{1,2}	7,30±0,19 ^{1,2}
СРП, мг/л	6,41±0,72 ^{3,4}	7,42±0,48 ⁴	9,03±0,51 ¹	9,88±0,37 ^{1,2}
ІЛ-6, пг/мл	121±5,2 ⁴	124±3,8 ⁴	132±6,4	146±3,5 ^{1,2}
ФНП-α ₁ , пг/мл	65,3±2,8 ⁴	63,1±4,4 ⁴	72,3±3,6	88,7±4,1 ^{1,2}
Фібриноген	3,43±0,21	3,40±0,35	3,64±0,26	3,85±0,28
Адипонектин, мкг/мл	6,47±0,38	5,53±0,31	6,12±0,35	5,14±0,44
Лептин, нг/мл	15,82±2,52	19,41±1,66	18,43±1,47	21,51±4,23
ОЖІ-ІІІ – ожиріння І-ІІІ ступеню, САТ - систолічний артеріальний тиск, ДАТ - діастолічний артеріальний тиск. Індокси ^{1,2,3,4} вказує на групи, між якими існують статистично достовірні відмінності (p < 0,05).				

Порівняльна оцінка показників в досліджуваних групах продемонструвала, що у жінок з АГ та ожирінням III ступеня навіть при відсутності супутнього ЦД2 мають місце достовірно вищі рівні інсулінемії (p<0,05), індексу НОМА-ІR і глікозильованого гемоглобіну у порівнянні з пацієнтками з АГ і І та ІІ ступенем ожиріння. У пацієнтів із супутнім ЦД2 і ожирінням III ступеня реєструвалися достовірно вищі (p<0,05) рівні в крові

біомаркерів системного запалення (СРП, ІЛ-6, ФНП- α_1) в порівнянні з аналогічною групою пацієнтів без ЦД2.

Також відзначено тенденцію до збільшення показників фібриногену і лептину, а також зниження рівня адипонектину при зростанні ІМТ, проте наявність ЦД2 не продемонструвало достовірного впливу на рівні цих показників.

Обговорення. Вісцеральне ожиріння асоційоване з інсулінорезистентністю, гіперглікемією, дисліпідемією та АГ. Метаболічні порушення у свою чергу збільшують ризик розвитку ЦД2 і ССЗ [11]. Хронічне запалення слабкого ступеню та активація імунної системи, які спостерігаються при ожирінні, можуть відігравати певну роль у патогенезі метаболічних порушень, пов'язаних з ожирінням [12-14].

Відомо, що у пацієнтів з ожирінням і ЦД2 підвищуються рівні лейкоцитів, факторів коагуляції (фібриногену і інгібітору активатора плазміногену 1 (РАІ-1)), білків гострої фази, таких як СРП і сироватковий амілоїд А, прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ- 1β і ІЛ-6) і хемокінів, що частково показано і в результатах цього дослідження [11,15]. Ці прозапальні маркери також позитивно корелюють з інсулінорезистентністю незалежно від ступеня ожиріння [16].

Субклінічне хронічне запалення мабуть є незалежним чинником ризику розвитку ЦД2. Високий рівень багатьох запальних чинників на вихідному рівні в різних популяційних дослідженнях корелює з ЦД2 незалежно від початкового ступеня резистентності до інсуліну і ожиріння [17-19]. Наприклад, ряд досліджень продемонстрував, що високі рівні СРП зумовлюють розвиток ЦД2 в різних недіабетичних популяціях незалежно від ступеня ожиріння, розподілу жиру і резистентності до інсуліну [20]. Оскільки рівні СРП в плазмі також пов'язані з ССЗ і смертністю в загальній популяції і у пацієнтів з метаболічним синдромом, важливим питанням є можливість зв'язку запальних маркерів з цими ризиками у пацієнтів з ЦД2. Популяційне дослідження Hoorn вперше показало, що СРП є предиктором смертності протягом 5-7 років у пацієнтів з

ЦД2 [21]. Трохи пізніше інші дослідження в популяціях ЦД2 показали, що маркери запалення і коагуляції, зокрема СРП, є незалежними предикторами ішемічної хвороби серця і смертності [11].

Notamisliligil першим продемонстрував підвищену експресію і продукцію ФНП- α в жировій тканині осіб з ожирінням і його пряму роль в індукованій ожирінням резистентності до інсуліну [22]. Потім дослідження підтвердили специфічну активацію генів, що кодують запальні чинники, і надлишкове вироблення багатьох цитокінів та хемокінів в надлишковій жировій тканині [14]. Крім того, поліпшення чутливості до інсуліну, викликане втратою ваги, супроводжувалося зниженням експресії прозапальних генів [11, 22]. Таким чином, запалення жирової тканини розглядалося як критична подія, що призводить до метаболічного синдрому, ЦД2 і атеросклеротичних серцево-судинних захворювань.

Жирова тканина при ожирінні асоціюється з накопиченням імунних клітин в її стромоваскулярній фракції [13]. Зокрема ожиріння викликає інфільтрацію макрофагами жирової тканини [23]. Хоча відомо, що адипоцити самостійно продукують прозапальні цитокіни і хемокіни [24], однак макрофаги жирової тканини напевно мають вирішальне значення у продукуванні прозапальних цитокінів з жирової тканини. Дійсно, їх рекрутування корелює зі ступенем ожиріння і пов'язане з системним запаленням, резистентністю до інсуліну і метаболічним синдромом [11]. Крім того, втрата ваги, яка викликана хірургічним втручанням [25] або дієтою та фізичними вправами [26], призводить до зменшення кількості макрофагів жирової тканини паралельно зі зниженням експресії прозапальних маркерів як в жирових клітинах, так і у плазмі в осіб з ожирінням.

Макрофаги можна класифікувати на два підтипи: фенотип «класично активованих макрофагів», так званий M1, який секретує прозапальні цитокіни, і «альтернативно активовані макрофаги» - фенотип M2, який продукує протизапальні цитокіни [13]. Цей поділ достеменно встановлений у мишей, при цьому існування різних підмножин макрофагів жирової тканини не було

підтверджено у людини, де макрофаги швидше описані як суміш фенотипів M1 і M2. Крім інфільтрації жирової тканини, ожиріння викликає фенотипічний перехід від M2 до M1, що корелює з резистентністю до інсуліну [11,27]. Прямі та паракринні сигнали, які генеруються макрофагами M1, можуть порушувати передачу сигналів інсуліну і адипогенез в адипоцитах, тоді як макрофаги M2, мабуть, захищають від індукованого ожирінням резистентності до інсуліну [13]. Хоча макрофаги є найбільш поширеною популяцією лейкоцитів в надлишковій жировій тканині, адаптивна імунна система також може сприяти запаленню, викликаному ожирінням. Передбачається, що підвищена кількість цитотоксичних ефекторних клітин CD8+ ініціює рекрутування і активацію макрофагів жирової тканини і стимулює прозапальні каскади, пов'язані з резистентністю до інсуліну [29,31]. Ожиріння також викликає зміну балансу між прозапальними і протизапальними CD4+ клітинами, що призводить до секреції цитокінів макрофагами жирової тканини [30-32]. Особливий інтерес викликає те, що кількість протизапальних регуляторних T-лімфоцитів в жировій тканині при підвищенні маси тіла зменшується [28,30,31], а найбільш виражено це зниження у пацієнтів з ожирінням і метаболічним синдромом.

Прогресування ступеня інсулінорезистентності від ожиріння до ЦД2, пов'язаного з ожирінням, вказує на нездатність бета-клітин підшлункової залози компенсувати резистентність до інсуліну, що призводить до хронічної гіперглікемії. У дослідженнях продемонстрована наявність запалення в острівцях підшлункової залози у пацієнтів з ЦД2, про що свідчить наявність амілоїдних відкладень, фіброзу, підвищеної загибелі В-клітин і інфільтрації макрофагів поряд з підвищеним рівнем прозапальних цитокінів та хемокінів [12]. Крім того, це збільшення імунних клітин в острівцях підшлункової залози описано до появи ЦД2. У осіб з ЦД2 підвищується експресія та місцеве вивільнення прозапальних цитокінів IL-1 β в острівцях підшлункової залози. Цей цитокін, мабуть, є основним регулятором запалення острівців при ЦД2. Він збільшує локальну експресію прозапальних цитокінів та хемокінів, що призводить до рекрутування імунних клітин до острівців [11]. Це локальне

запалення може знизити секрецію інсуліну і викликати апоптоз бета-клітин, призводячи до зниження маси острівців, що є критичним фактором у розвитку ЦД2.

Концепція ЦД2 як запального захворювання з'явилася не так давно і підтверджується результатами численних досліджень. Однак точні події і тригери, які сприяють активації запального каскаду, ще належить визначити. Орієнтація на запалення, як один з механізмів розвитку ЦД2, може запропонувати нові терапевтичні перспективи в профілактиці та лікуванні ЦД2.

Таким чином, результати даного дослідження відповідають даним літератури про участь факторів системної запальної відповіді у розвитку і прогресуванні метаболічних розладів у жінок з артеріальною гіпертензією.

Висновки. Наявність супутнього ЦД2 у жінок з АГ та ожирінням III ступеня асоціюється з достовірно вищими рівнями в крові біомаркерів системного запалення (СРП, ФНП- α , ІЛ-6) , при цьому жінки з АГ та ожирінням III ступеня мають достовірно більш високі рівні глікемії та інсулінемії в порівнянні з пацієнтками з I і II ступенями ожиріння навіть при відсутності супутнього ЦД2. У жінок з ожирінням I і II ступенів наявність цукрового діабету асоціюється з достовірно більшим рівнем СРП.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Grossmann, V., Schmitt, V. H., Zeller, T. Et al. (2015). Profile of the Immune and Inflammatory Response in Individuals With Prediabetes and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 38(7), 1356–1364. doi:10.2337/dc14-3008v
2. Velloso LA, Eizirik DL, Cnop M. Type 2 diabetes mellitus - an autoimmune disease? *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:750–755
3. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of overweight and obesity among adults with diagnosed diabetes, 1988-2002 and 2005-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 20018;53:1066-8.

4. Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: Facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism Clin and Exper.* 2015;64:131-45.
5. Fasshauer M, Bluher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36:461-70.
6. Garvey, WT, Van Gaal, L, Leiter, LA, et al. (2018). Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism*, 85, 32–37. doi:10.1016/j.metabol.2018.02.002
7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl. 1):S81–S90
8. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:98–107
9. Herder C, Carstensen M, Ouwens DM. Antiinflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(Suppl. 3): 39–50
10. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, Volume 34, Issue 28, 21 July 2013, Pages 2159–2219. doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339
11. Esser N, Legrand-Poels S, Piette, J, et al. (2014). Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 105(2), 141–150. doi:10.1016/j.diabres.2014.04.006
12. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:98–107.
13. Chawla A, Nguyen KD, Goh YP. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:738–49.
14. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:85–97.
15. Belalcazar LM, Haffner SM, Lang W, Hoogeveen RC, Rushing J, Schwenke DC, et al. Lifestyle intervention and/or statins for the reduction of C-reactive protein in type 2 diabetes: from the look AHEAD study. *Obesity* 2013;21:944–50

16. Phillips CM, Perry IJ. Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1610–9.
17. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2003;52:1799–805.
18. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes* 2003;52:812–7.
19. Herder C, Baumert J, Thorand B, Koenig W, de Jager W, Meisinger C, et al. Chemokines as risk factors for type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg study, 1984–2002. *Diabetologia* 2006;49:921–9.
20. Wang X, Bao W, Liu J, Ouyang YY, Wang D, Rong S, et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2013;36:166–75
21. Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Yudkin JS, Nijpels G, et al. von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects: the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:3071–8
22. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409–15
23. O'Rourke RW, White AE, Metcalf MD, Olivas AS, Mitra P, Larison WG, et al. Hypoxia-induced inflammatory cytokine secretion in human adipose tissue stromovascular cells. *Diabetologia* 2011;54:1480–90.
24. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1023–33.
25. Canello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression

- changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* 2005;54:2277–86.
26. Bruun JM, Helge JW, Richelsen B, Stallknecht B. Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E961–7.
 27. Wentworth JM, Naselli G, Brown WA, Doyle L, Phipson B, Smyth GK, et al. Pro-inflammatory CD11c+CD206+ adipose tissue macrophages are associated with insulin resistance in human obesity. *Diabetes* 2010;59:1648–56.
 28. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med* 2009;15:930–9.
 29. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* 2009;15:914–20.
 30. Winer S, Chan Y, Paltser G, Truong D, Tsui H, Bahrami J, et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat Med* 2009;15: 921–9.
 31. Deiluiis J, Shah Z, Shah N, Needleman B, Mikami D, Narula V, et al. Visceral adipose inflammation in obesity is associated with critical alterations in tregulatory cell numbers. *PLoS ONE* 2011;6:e16376.
 32. Jagannathan-Bogdan M, McDonnell ME, Shin H, Rehman Q, Hasturk H, Apovian CM, et al. Elevated proinflammatory cytokine production by a skewed T cell compartment requires monocytes and promotes inflammation in type 2 diabetes. *J Immunol* 2011;186:1162–72.

Відомості про авторів

Наталія Миколаївна Кириченко - к.м.н., доцент кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти Сумського державного університету, вул.

Римського-Корсакова, 2, Суми, Україна, 40007, drkirichenkonn@gmail.com, 050-307-12-88. Приблизна кількість друкованих робіт – 50.

Наталья Николаевна Кириченко - к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины последипломного образования Сумского государственного университета, ул. Римского-Корсакова, 2, Сумы, Украина, 40007, drkirichenkonn@gmail.com, 050-307-12-88. Приблизительное количество печатных работ - 30.

Nataliia Mykolaivna Kyrychenko - candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Internal Medicine of Postgraduate Education of Sumy State University, Rimsky-Korsakova str., 2, Sumy, Ukraine, 40007, drkirichenkonn@gmail.com, 050-307-12-88. The approximate number of publications is 50.

Кириченко, Н.М. Рівні біомаркерів системного запалення у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням в залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу / Н.М. Кириченко // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. – 2020. – №1. – С. 43-46.