

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ КАК СЛЕДСТВИЕ НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ

© *Самотруева М.А., Сергалиева М.У., Цибизова А.А., Ахадова Д.А.***Астраханский государственный медицинский университет (АГМУ)**

Россия, 414000, Астраханская область, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

В обзорной статье представлен анализ отечественной и зарубежной научной литературы, посвященной изучению нейроиммунных нарушений, приводящих к развитию сахарного диабета. Установлено, что нервная, иммунная и эндокринная системы выступают в качестве регуляторной триады, поддерживающей постоянство организма и дисфункциональные изменения одной из систем, приводят к изменениям в других, что сопровождается запуском различных патологических процессов. Единство регуляторной триады объясняется структурно-функциональными особенностями гипоталамо-гипофизарной системы, дизрегуляция которой может выступать в качестве пускового механизма развития как нервной и эндокринной, так и иммунной патологии, при этом инициальным звеном патологии каждой системы могут быть дизрегуляторные нарушения в других интегративных системах. Так, нарушения со стороны меланокортиновой и дофаминовой сигнальных систем, а также иммуноопосредованная деструкция инсулинпродуцирующих клеток поджелудочной железы способны привести к возникновению диабета. Причиной развития сахарного диабета рассматривается и иммунная патология, сопровождающаяся нарушением цитокиновой регуляции, а именно преобладанием провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF- $\alpha$  и др. В свою очередь, сахарный диабет может послужить причиной возникновения нарушений со стороны нервной (нейропатии), иммунной (снижение резистентности организма), кровообращения (ангиопатии), а также и других систем организма. Основываясь на данных Всемирной организации здравоохранения о чрезмерно высоком росте заболеваемости сахарным диабетом, усугубляющимся развитием коморбидных патологий, как следствие, приводящих к инвалидизации населения, необходимо детальное изучение механизмов развития данного заболевания с целью дальнейшего поиска новых средств коррекции патологических состояний.

**Ключевые слова:** иммунная система; нервная система; эндокринная система; нейроиммуноэндокринология; сахарный диабет.

**Самотруева Марина Александровна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, АГМУ, г. Астрахань. ORCID iD: 0000-0001-5336-4455. E-mail: [ms1506@mail.ru](mailto:ms1506@mail.ru)

**Сергалиева Мариям Утежановна** – ст. преподаватель кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, АГМУ, г. Астрахань. ORCID iD: 0000-0002-9630-2913. E-mail: [charlina\\_astr@mail.ru](mailto:charlina_astr@mail.ru) (автор, ответственный за переписку)

**Цибизова Александра Александровна** – ст. преподаватель кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, АГМУ, г. Астрахань. ORCID iD: 0000-0002-9994-4751. E-mail: [sasha3633@yandex.ru](mailto:sasha3633@yandex.ru)

**Ахадова Диана Ахматхановна** – аспирант кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, АГМУ, г. Астрахань. ORCID iD: 0000-0001-7899-1666. E-mail: [akhadova.dinara@mail.ru](mailto:akhadova.dinara@mail.ru)

### НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В РЕГУЛЯЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

На рубеже XX столетия возникло новое научное медико-биологическое направление – нейроиммуноэндокринология, занимающаяся вопросами взаимодействия трех основных интегральных систем организма. Многочисленными исследованиями установлено, что нервная, иммунная и эндокринная системы выступают в качестве регуляторной триады, поддерживающей постоянство организма [4, 13, 22]. Г.Н. Крыжановский в своей книге «Дизрегуляторная патология» отмечает, что «...каждый процесс в живых системах регулируется, и каждый процесс таит возможность дизрегуляции» [5]. Единство регуляторной триады объясняется структурно-функциональными особенностями гипоталамо-гипофизарной системы, дизрегуляция которой может выступать в качестве пускового механизма развития как

нервной и эндокринной, так и иммунной патологии, при этом инициальным звеном патологии каждой системы могут быть дизрегуляторные нарушения в других интегративных системах. Также установлено, что для включения патологических механизмов необходимо наличие предрасположенности организма и (или) непосредственное влияние на него неблагоприятных внешних факторов [4, 9, 10]. Однако, несмотря на многочисленные научные труды по данному направлению, современная наука имеет множество вопросов, что и объясняет актуальность данной проблемы.

В период развития медицины все системы организма рассматривали как отдельные звенья. Первоначальное научное рассмотрение функций нервной системы проводил римский врач Гален еще во II в. н.э. В дальнейшем благодаря имеющимся эмпирическим данным и совершенствованию медицинского оборудования наблюдалось детальное описание тончайшего строения нервной системы. Изучение проводи-

ли как с анатомической точки зрения, так и с физиологической. Например, благодаря трудам русского физиолога И.П. Павлова появился новый раздел науки «Физиология высшей нервной деятельности». Единомышленник И.П. Павлова по изучению рефлексов Ч. Шеррингтон сформулировал основные принципы нейрофизиологии в своей книге «Интегративная деятельность нервной системы». Благодаря трудам Л. Пастера, И.И. Мечникова, П. Эрлиха и многих других ученых детально изучена иммунная система. Работы таких выдающихся ученых, как К. Базедов, Р. Грейвс, Л.В. Соболев, Дж. Такаmine, позволили получить сведения о функционировании эндокринной системы. Полученные знания в различных областях естественной науки послужили фундаментом в развитии медицины, однако, с точки зрения единого функционирования всего организма в целом, возникла необходимость в комплексном изучении регуляторных систем [5, 10, 22].

Научные работы, посвященные изучению механизмов нейроиммуноэндокринного взаимодействия, появились сравнительно недавно. В конце 90-х годов в литературе стали появляться немногочисленные труды отечественных физиологов и клиницистов, освещающие необходимость применения принципа системного подхода в решении практических задач [2, 4, 9, 13]. П.И. Анохиным был сформулирован механизм системной регуляции в виде концепции о системогенезе, в соответствии с которой функциональная система была представлена в виде временно объединенной разноуровневой организации всех составляющих компонентов целого организма и механизмов ее регуляции с целью достижения определенного результата.

На сегодняшний день установлено, что взаимодействие основных регуляторных систем организма способствует развитию общего адаптационного синдрома, который рассматривается как совокупность защитных реакций, способствующих восстановлению нарушенного гомеостаза, в ответ на воздействие как внешних, так и внутренних раздражителей [4].

А.П. Парахонский и С.С. Цыганок также отмечают, что дисрегуляторная патология возникает вследствие нарушения регуляции функционирования различных органов и систем. Так, отклонения в системе иммунного гомеостаза при эндокринных заболеваниях выражаются в появлении антител против антигенов ткани эндокринной железы или циркулирующих в крови гормонов [2, 10]. Классическими примерами иммуноопосредованных эндокринных заболеваний являются: аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный орхит, сахарный диабет (СД) и др. [5, 13]. Если рассматривать нервную систе-

му, то и здесь видна тесная взаимосвязь с эндокринной: наличие психической травмы может сопровождаться развитием сахарного диабета, патологией щитовидной железы, надпочечников и др. В то же время эндокринные нарушения являются нередко основой для формирования вторичного нейроиммунного дисбаланса [2, 4].

Вышеперечисленные примеры доказывают необходимость изучения механизмов взаимодействия регуляторной триады с целью разработки стратегии комплексного патогенетического лечения, направленного на коррекцию изменений, возникающих в результате патологического процесса.

### САХАРНЫЙ ДИАБЕТ КАК СЛЕДСТВИЕ НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) отмечает неуклонный рост эндокринных заболеваний. На данный момент насчитывается более 50 различных эндокринопатологий, к которым относят заболевания гипоталамо-гипофизарной системы, щитовидной и поджелудочной желез, надпочечников, половых желез и др. [6].

По результатам статистических данных ВОЗ ведущее место в структуре всех эндокринных заболеваний занимает патология поджелудочной железы, в частности, сахарный диабет. В последние десятилетия распространенность СД приобрела характер «неинфекционной эпидемии XXI века», охватившей практически все государства, и Россия в этом плане не исключение [6, 14]. Опасность сахарного диабета заключается в высокой инвалидизации пациентов и преждевременной смерти, что напрямую связано с развитием осложнений. В связи с чем эксперты ВОЗ определили исследования, посвященные изучению этиопатогенетических аспектов развития сахарного диабета, как одно из приоритетных направлений медицины [10, 14].

Причинами развития СД могут послужить два основополагающих звена, первичное, т.е. наследственное, и вторичное, т.е. приобретенное в процессе онтогенеза в ответ на нарушения других регуляторных и исполнительных систем. Предрасположенность к СД опосредована наличием аллелей генов HLA, определяющих патогенетические особенности развития аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток. Наравне с генетическим фактором в генезе СД важную роль играют и внешнесредовые аспекты, в связи с чем данную эндокринную патологию относят к мультифакториальным [1, 7, 18, 62].

Первичное звено развития данного заболевания принято ассоциировать с генами 6 хромосомы, с которой также связан ряд других патологий, в том числе нейродегенеративные (спиноцеребральная атрофия, болезнь Паркинсона), болезни кроветворной системы (гемолитическая анемия, тромбофилия), онкологические заболевания (лейкемия, множественная миелома, гепатоцеллюлярная карцинома) и др. Современная наука продолжает заниматься более подробным изучением взаимосвязи развития диабета с данной хромосомой [30, 45]. На сегодняшний день доказано, что основными детерминантами генетической восприимчивости принято считать высокополиморфные локусы human leukocyte antigens (HLA) на хромосоме 6p21, в частности, локусы II класса, HLA-DRB1, HLA-DQB1 / DQA1 и др. [1, 12, 23, 53].

### ПУСКОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Доказано, что присутствие аланина или валина в 57 позиции b-цепи в локусе DQ определяет генетическую предрасположенность к СД I типа, тогда как наличие аспарагиновой кислоты – устойчивость к развитию данного заболевания. Однако на практике у некоторых пациентов с инсулинзависимым диабетом наблюдается наличие аспарагиновой кислоты в позиции b-цепи DQ, что указывает на важность других локусов и аллелей [1, 12]. Установлено, что гены HLA класса I (A, B и C) связаны с диабетом 1 типа [12, 23]. Комплексы HLA класса I с пептидным антигеном функционируют в иницировании антигенспецифической опосредуемой Т-клеткой цитотоксичности, обеспечивая вероятное иммунологическое обоснование для объяснения генетической предрасположенности. Доказано, что у сибсов, имеющих те же гаплотипы human leucocyte antigens (MHC), риск болезни составляет около 7%, что значительно ниже показателя конкордантности у однояйцевых близнецов [41].

Вышеизложенная статистика подтверждает тот факт, что для возникновения СД I типа, помимо генетической предрасположенности, необходимо неблагоприятное «пусковое» воздействие других факторов, обладающих способностью негативного воздействия на регуляторные системы организма, что объясняет возможность развития различных эндокринных заболеваний, в том числе сахарного диабета, вследствие нарушения нервной и иммунной систем [14].

Одними из доказанных средовых факторов являются такие вирусные заболевания, как врожденная краснуха и энтеровирусная инфек-

ция. Потенциальными средовыми факторами считаются также продукты питания – казеин и злаки. Установлено, что период максимального роста, гормональные и прочие виды изменений, соответствующие определенным возрастным категориям, также являются критичными. В свою очередь, ускоренное физическое развитие и увеличение распространенности ожирения, приводящее к нарастанию инсулинорезистентности и ускорению деструкции  $\beta$ -клеток, объясняет повышение уровня заболеваемости СД I типа [15, 21].

Изучая возможные причины развития СД, следует отметить влияние на организм двух гипоталамических систем: меланокортиновой сигнальной системы (MCC) и дофаминовой сигнальной системы (DCC). MCC контролирует пищевое поведение, массу тела, липидный обмен и др., являясь универсальным интегратором сигнальных каскадов в ЦНС, преобразуя и усиливая метаболические и нейроэндокринные сигналы [18, 16]. Меланокортиновые рецепторы (MP), в частности M4P, играют ключевую роль в регуляции уровня глюкозы и чувствительности мозга и периферических тканей к инсулину, вследствие чего снижение или блокирование их активности приводит к дисбалансу в процессах метаболизма углеводов [17, 24, 36, 50]. Именно поэтому нарушения и изменения функциональной активности данной системы играют важную роль в этиопатогенезе многих метаболических и эндокринных расстройств, в том числе и СД [50]. Рассматривая DCC, следует отметить, что нейротрансмиттер дофамин принимает участие в регуляции функционирования эндокринной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. Установлено, что дисфункция DCC мозга приводит как к развитию метаболических расстройств, в основе которых лежат изменения центральной регуляции пищевого поведения, чувствительности к инсулину, а также нарушения углеводного и липидного видов обмена, что в конечном итоге приводит к СД [19, 34]. Данный факт подтверждается экспериментальными исследованиями на животных, в результате которых установлено, что у крыс с экспериментальным СД II типа активность дофаминергической системы мозга снижена [22, 33].

Нейровегетативная регуляция, опосредованно влияющая на деятельность сердечно-сосудистой, иммунной и эндокринной систем, может изменяться в результате негативного воздействия стресса, что проявляется сдвигами в гомеостазе [20, 25, 32, 35]. Нередко после перенесенного психоэмоционального стресса наблюдается повышение уровня глюкозы крови с последующим формированием синдрома СД, кото-

рый проявляется в виде гипергликемии, глюкозурии, появление в крови специфических антител. А.П. Парахонский в своих работах описывает патогенетический механизм СД следующим образом: стрессовые реакции сопровождаются повышением бактериальных белков теплового шока, взаимодействие которых с антигенами HLA-I на поверхности макрофагов и инсулинсекретирующих  $\beta$ -клеток способствует распознаванию их рецепторами Т-лимфоцитов и инициации аутоиммунного ответа, направленного на уничтожение  $\beta$ -клеток панкреатических островков [40].

В клинической практике может наблюдаться обратная картина, когда эндокринная патология выступает в качестве пускового механизма развития патологии нервной системы. На сегодняшний день имеется множество научных трудов, направленных на изучение состояния центральной нервной системы (ЦНС) при СД. W. Miles и H. Root впервые опубликовали данные, посвященные описанию возникновения когнитивной дисфункции у больных СД [61].

При сахарном диабете формируется широкий спектр клинических синдромов поражения периферических нервов в виде диабетических нейропатий (ДН), в основе которых лежит нарушение метаболизма и кровоснабжения нервных волокон, обусловленных длительно существующей гипергликемией [54, 59]. Исследование DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) доказало, что ведущая роль в развитии поздних осложнений сахарного диабета принадлежит хронической гипергликемии. Установлено, что одним из патогенетических механизмов развития диабетической полинейропатии является прогрессирующая потеря миелинизированных волокон, в результате чего наблюдается нарушение процессов проведения нервных импульсов [37, 38, 51]; другой механизм развития данного осложнения – накопление сорбитола в нейронах с одновременным дефицитом миоинозитола, что наблюдается в результате полиольного пути метаболизма глюкозы [54, 56, 59].

Поражение нервной системы при СД усугубляется такими изменениями, как расстройство микро- и макроциркуляции, повышение интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ), хроническое воспаление и др. Индукция ПОЛ способствует формированию окислительного стресса, сопровождающегося нарушением метаболизма жировой ткани глюкозы, снижением секреции инсулина панкреатическими В-клетками, дизрегуляцией выработки адипокинов, развитием инсулинорезистентности с последующим возникновением метаболического синдрома [3, 38, 42, 43]. Сведения о сниже-

нии антиоксидантного потенциала и активации ПОЛ описаны в литературе на различных экспериментальных моделях диабета I и II типа, а также встречаются и в клинических наблюдениях. Так, например, одним из подтверждений вышеизложенного является эксперимент, проведенный В.В. Ивановым. Исследование заключалось в изучении перекисного окисления липидов у беспородных крыс-самцов при аллоксановом диабете. Установлено повышение активности процессов ПОЛ и угнетение антиоксидантной защиты за счет нарастания концентрации гидроперекисей липидов и ТБК-активных продуктов, а также снижения потенциала системы глутатиона в жировой ткани крыс [3, 47, 48].

## РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Многочисленными исследованиями установлена роль иммунной дисфункции в патогенезе СД I типа. Так, еще в 40-е годы XX века немецкие ученые обнаружили инфильтрацию ткани поджелудочной железы лимфоцитами при патологоанатомическом исследовании больных, причинами смерти которых явилось развитие осложнений сахарного диабета [52].

Установлено, что в 20% случаев СД II типа через несколько лет от начала болезни приобретает признаки СД I типа и в крови пациентов наблюдается повышение титра антипанкреатических антител (к островковым клеткам, инсулину, ферментам глутаматдекарбоксилазе и тирозинфосфатазе), что говорит об аутоиммунной деструкции инсулинпродуцирующих клеток поджелудочной железы. Установлено, что повышение титра двух и более видов антител при нормальной секреции инсулина предполагает 50% риск развития СД I типа в ближайшие 5 лет [46].

Показана патогенетическая роль провоспалительных цитокинов в развитии СД I типа и инсулинорезистентности при СД II типа [33, 39, 42, 49, 60], что наиболее выражено у пациентов, страдающих ожирением. В исследованиях Ю.В. Крековой установлено, что у декомпенсированных больных СД I типа наблюдается повышение содержания активированных клеток (HLA-DR+) и циркулирующих иммунных комплексов, увеличение пролиферативной активности лимфоцитов и снижение уровня клеток с корецепторными молекулами (CD18+, CD28+, CD152+). В фазе компенсации у больных СД II типа выявлено снижение уровня клеток с рецепторами к IL-2 (CD25+) и с рецепторами апоптоза, а также циркулирующих иммунных комплексов. Однако даже при достижении ком-

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

пенсации углеводного обмена коррекции уровня клеток с корцепторными молекулами и иммунных комплексов, а также пролиферативной активности лимфоцитов не наблюдалось [28, 57].

Доказано, что цитокинам отводится принципиальная роль в индукции иммунологической толерантности. Так, установлено, что IL-1 $\beta$ , усиливая экспрессию NF- $\kappa$ B в  $\beta$ -клетках, способствует активации индуцибельной NO-синтазы (iNOS), что приводит к усилению продукции NO и снижению функций митохондрий, а в последующем к снижению уровня аденозинтрифосфата (АТФ) и секреции инсулина [26, 27, 55, 60].

Исследователями установлен тот факт, что клетками панкреатических протоков секретируется фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), который является одним из главных цитокинов, индуцирующих апоптоз и некроз  $\beta$ -клеток [8, 11].

Принимая во внимание вышеизложенное, можно сделать вывод, что еще одной причиной развития сахарного диабета являются иммуноопосредованные изменения организма, проявляющиеся в виде повышенного содержания провоспалительных цитокинов.

Таким образом, многочисленными научными трудами доказано, что функционирование одной системы регуляторной триады, в особенности при патологическом процессе, сопровождается вовлечением двух других. Так, на примере сахарного диабета установлено, что, наряду с генетической предрасположенностью и неблагоприятным воздействием внешних факторов, развитие данного заболевания является следствием как нарушений функционирования нервной системы, в частности гипоталамических систем, так и иммунной системы, например, повышенный уровень антипанкреатических антител, приводящих к деструкции поджелудочной железы. Основываясь на данных ВОЗ о чрезмерно высоком росте заболеваемости сахарным диабетом, усугубляющимся развитием коморбидных патологий, как следствие, приводящих к инвалидизации населения, необходимо детальное изучение механизмов развития данного заболевания, с целью дальнейшего поиска новых средств коррекции патологических состояний.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

1. Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., Болдырева М.Н., Трофимов Д.Ю., Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Абрамов Д.Д. Иммуногенетика сахарного диабета 1 типа – от фундаментальных исследований к клинике. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012;67(1):75-80. [Alekseev L.P., Dedov I.I., Khaitov R.M., Boldyreva M.N., Trofimov D.Yu., Peterkova V.A., Kuraeva T.L., Abramov D.D. Immunogenetics of type 1 diabetes – from basic research to the clinic. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;67(1):75-80 (in Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v67i1.114]
2. Белоглазов В.А., Кошукова Г.Н., Алексеева А.А. Взаимодействие основных регуляторных систем организма. *Крымский терапевтический журнал*. 2007;2(2-9):24-30. [Beloglazov V.A., Kochukova G.N., Alekseeva A.A. The interaction of the main regulatory systems of the body. *Crimean journal of internal diseases*. 2007;2(2-9):24-30 (in Russ.).]
3. Иванов В.В., Шахристов Е.В., Степовая Е.А., Литвяков Н.В., Перекуча Н.А., Носарева О.Л., Федорова Т.С., Новицкий В.В. Окислительный стресс в патогенезе сахарного диабета 1 типа: роль ксантинооксидазы адипоцитов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(4):134-143. [Ivanov V.V., Shakhristova E.V., Stepovaya E.A., Litvyakov N.V., Perekucha N.A., Nosareva O.L., Fedorova T.S., Novitskiy V.V. Oxidative stress in the pathogenesis of type 1 diabetes: the role of adipocyte xanthine oxidase. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(4):134-143 (in Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-134-143]
4. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2002;3:1-29. [Kryzhanovskiy G.N. Disregulatory pathology. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2002;3:1-29 (in Russ.).]
5. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В. Патопатология нейроиммунных взаимодействий. *Pathogenesis*. 2010;8(1):4-9. [Kryzhanovskiy G.N., Magaeva S.V. Pathophysiology of neuroimmune interactions. *Pathogenesis*. 2010;8(1):4-9 (in Russ.).]
6. Кузнецов Е.В., Жукова Л.А., Пахомова Е.А., Гуламов А.А. Эндокринные заболевания как медико-социальная проблема современности. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;4:62. [Kuznetsov E.V., Zhukova L.A., Pakhomova E.A., Gulamov A.A. Endocrine diseases as medical-social problem of today. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017;4:62 (in Russ.). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26662>
7. Курумчина О.Б., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Киричкова Г.А. Генетические аспекты сахарного диабета. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2009;7(1):129-135. [Kurumchina O.B., Shnayder N.A., Petrova M.M., Kirichkova G.A. Genetic aspects of diabetes mellitus. *Bulletin of Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine*. 2009;7(1):129-135 (in Russ.).]
8. Мазур Л.П. Стан системи  $\alpha$ -фактора некрозу пухлин при цукровому діабеті 1 та 2 типів. *Вестник*

- проблем биологии и медицины. 2014;1(4-113):156-160. [Mazur L.P. State of the  $\alpha$ -factor system of tumor necrosis in type 1 and type 2 diabetes. *Vestnik problem biologii i meditsiny*. 2014;1-4 (113):156-160 (in Ukr.)].
9. Парахонский А.П. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия регуляции гомеостаза. *Современные наукоемкие технологии*. 2007;8:45-47. [Parakhonsky A.P. neuroimmune endocrine interactions to the regulation of homeostasis. *Modern high technologies*. 2007;8:45-47 (in Russ.)].
  10. Парахонский А.П., Цыганок С.С. Основные принципы коррекции дисрегуляторной патологии. *Успехи современного естествознания*. 2003;12:60-61. [Parakhonsky A.P., Tsyganok S.S. Basic principles of correction of dysregulatory pathology. *Advances in current natural sciences*. 2003;12:60-61 (in Russ.)].
  11. Прохоренко Т.С., Саприна Т.В., Лазаренко Ф.Э., Рязанцева Н.В., Ворожцова И.Н., Новицкий В.В. Система фактора некроза опухолей  $\alpha$  в патогенезе аутоиммунного сахарного диабета. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011;10(1):64-69. [Prokhorenko T.S., Saprina T.V., Lazarenko F.E., Ryazantseva N.V., Vorozhtsova I.N., Novitsky V.V. System of tumor necrosis factor  $\alpha$  in the pathogenesis of autoimmune diabetes mellitus. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2011;10(1):64-69 (in Russ.)].
  12. Рыжков П.А., Рыжкова Н.С., Коновалова Р.В. Генетика сахарного диабета I типа. *Живые и биокосные системы*. 2013;4:14. [Ryzhkov P.A., Ryzhkova N.S., Konovalova R.V. Genetics of type I diabetes. *Zhivye biokosnye sist.*. 2013;4:14 (in Russ.)]. URL: <http://jbks.ru/archive/issue-4/article-14>
  13. Татаркин А.А., Татаркина Н.Д., Андрюков Б.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в системе межклеточной функциональной многоуровневой регуляции гомеостаза. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2010;3(43):13-17. [Tatarkin A.A., tatarkina N.D., Andryukov B.G. Neuroimmunoendocrine interactions in the system of intercellular functional multilevel regulation of homeostasis. *Health. Medical ecology. Science*. 2010;3(43):13-17 (in Russ.)].
  14. Фархутдинов И.М., Фархутдинова Л.М. Геоэкологические аспекты проблемы сахарного диабета 2-го типа. *Вестник Академии наук*. 2016;21(3-83):31. [Farkhutdinov I.M., Farkhutdinova L.M. Geoeological aspects of type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of the Academy of Sciences*. 2016;21(3-83):31 (in Russ.)].
  15. Шаповальянц О.С., Никонова Т.В. Диагностическая и прогностическая значимость аутоантител при сахарном диабете. Новый маркер аутоиммунного процесса – антитела к ZnT8. *Сахарный диабет*. 2011;2:18-21. [Shapovalyants O.S., Nikonova T.V. Diagnostic and prognostic value of autoantibodies for diabetes mellitus. a novel T1D autoimmunity target – zinc transporter 8 (ZNT8). *Sakharnyy diabet*. 2011;2:18-21 (in Russ.)].
  16. Шпаков А.О. Функциональная активность инсулиновой сигнальной системы мозга в норме и при сахарном диабете 2-го типа. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2015;101(10):1103-1127. [Shpakov A.O. Functional activity of the brain insulin signaling system in norm and in type 2 diabetes mellitus. *Russian journal of physiology*. 2015;101(10):1103-1127 (in Russ.)].
  17. Шпаков А.О., Деркач К.В. Меланокортиновая сигнальная система гипоталамуса и ее функциональное состояние в условиях сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2016;102(1):18-40. [Shpakov A.O., Derkach K.V. Melanocortin signaling system of the hypothalamus and its functional state in the conditions of type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Russian journal of physiology*. 2016;102(1):18-40 (in Russ.)].
  18. Шпаков А.О., Деркач К.В. Пептидергические сигнальные системы мозга при сахарном диабете. *Цитология*. 2012;54(10):733-741. [Shpakov A.O., Derkach K.V. The brain peptidergic signaling systems in diabetes mellitus. *Cell and tissue biology*. 2013;7(3):212-220]. DOI: 10.1134/S1990519X13030115
  19. Шпаков А.О., Деркач К.В., Сухов И.Б. Дофаминовая сигнальная система мозга при сахарном диабете 2-го типа и метаболическом синдроме. *Цитология*. 2016;58(3):167-177. [Shpakov A.O., Derkach K.V., Sukhov I.B. Dopamine signaling system of the brain in type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Tsitologiya*. 2016;58(3):167-177 (in Russ.)].
  20. Afrisham R., Paknejad M., Soliemanifar O., Sadegh-Nejadi S., Meshkani R., Ashtary-Larky D. The Influence of Psychological Stress on the Initiation and Progression of Diabetes and Cancer. *Int J Endocrinol Metab*. 2019;17(2):e67400. DOI: 10.5812/ijem.67400
  21. Akmaev I.G. Neuroimmunoendocrine interactions: their role in dysregulatory pathologies. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 2001;(4):3-10
  22. Anders A.F.S. Encephalopathies: the emerging diabetic complications. *Acta Diabetol*. 2010;47(4):279-293. DOI: 10.1007/s00592-010-0218-0
  23. Andersen M.K., Hansen T. Genetic Aspects of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Mini-Review. *Curr Diabetes Rev*. 2019;15(3):194-198. DOI: 10.2174/1573399814666180730123226
  24. Aslan I.R., Ranadive S.A., Valle I., Kollipara S., Noble J.A., Vaisse C. The melanocortin system and insulin resistance in humans: insights from a patient with complete POMC deficiency and type 1 diabetes mellitus. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(1):148-51. DOI: 10.1038/ijo.2013.53
  25. Assar M.E., Angulo J., Rodríguez-Mañas L. Diabetes and ageing-induced vascular inflammation. *J Physiol*. 2016;594(8):2125-2146. DOI: 10.1113/JP270841
  26. Bakshi D., Kaur G., Singh D., Sahota J., Thakur A., Grover S. Estimation of Plasma Levels of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , Interleukin-4 and 6 in Patients with Chronic Periodontitis and Type II Diabetes Mellitus. *J Contemp Dent Pract*. 2018;19(2):166-169. DOI: 10.5005/jp-journals-10024-2231
  27. Berchtold L.A., Prause M., Storling J., Mandrup-Poulsen T. Cytokines and pancreatic  $\beta$ -cell apoptosis. *Adv Clin Chem*. 2016;75:99-158. DOI: 10.1016/bs.acc.2016.02.001

28. Calderon B., Unanue E.R. Antigen presentation events in autoimmune diabetes. *Curr Opin Immunol.* 2012;24(1):119-128. DOI: 10.1016/j.coi.2011.11.005
29. Chiloiro S., De Marinis L. Diabetes insipidus is an unfavorable prognostic factor for response to glucocorticoids in patients with autoimmune hypophysitis. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(2):L1. DOI: 10.1530/EJE-17-0910
30. Cuschieri S. The genetic side of type 2 diabetes – A review. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(4):2503-2506. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.07.012
31. Donath M.Y., Dinarello C.A., Mandrup-Poulsen T. Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(12):734-746. DOI: 10.1038/s41577-019-0213-9
32. Feldman E.L., Callaghan B.C., Pop-Busui R., Zochodne D.W., Wright D.E., Bennett D.L., Bril V., Russell J.W., et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;13;5(1):42. DOI: 10.1038/s41572-019-0097-9
33. Fève B., Bastard J.P. The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(6):305-311. DOI: 10.1038/nrendo.2009.62
34. Fiory F., Perruolo G., Cimmino I., Cabaro S., Pignatola F.C., Miele C., Beguinot F., Formisano P., et al. The Relevance of Insulin Action in the Dopaminergic System. *Front Neurosci.* 2019;13:868. DOI: 10.3389/fnins.2019.00868
35. Frisbee J.C. Obesity, insulin resistance, and microvascular adaptation. *Microcirculation.* 2017;24(2). DOI: 10.1111/micc.12346
36. Girardet C., Butler A.A. Neural melanocortin receptors in obesity and related metabolic disorders. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(3):482-494. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.05.004
37. Goligorsky M.S. Vascular endothelium in diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;312(2):F266-F275. DOI: 10.1152/ajprenal.00473.2016
38. Hardt P.D., Ewald N. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: a complication of diabetic neuropathy or a different type of diabetes? *Exp Diabetes Res.* 2011;2011:761950. DOI: 10.1155/2011/761950
39. Herder C., Carstensen M., Ouwens D.M. Anti-inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15 Suppl 3:39-50. DOI: 10.1111/dom.12155
40. Howson J.M., Walker N.M., Clayton D., Todd J.A. Confirmation of HLA class II independent type 1 diabetes associations in the major histocompatibility complex including HLA-B and HLA-A. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11 Suppl 1(Suppl 1):31-45. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.01001.x
41. Kakleas K., Soldatou A., Karachaliou F., Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmun Rev.* 2015;14(9):781-797. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.05.002
42. Karayannis G., Giamouzis G., Cokkinos D., Skoularigis J., Triposkiadis F. Diabetic cardiovascular autoimmune neuropathy: clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012;10(6):747-765. DOI: 10.1586/erc.12.53
43. Kibel A., Selthofer-Relatic K., Drenjancevic I., Bacun T., Bosnjak I., Kibel D., Gros M. Coronary microvascular dysfunction in diabetes mellitus. *J Int Med Res.* 2017;45(6):1901-1929. DOI: 10.1177/0300060516675504
44. King G.L. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol.* 2008;79(8 Suppl):1527-1534. DOI: 10.1902/jop.2008.080246
45. Langenberg C., Lotta L.A. Genomic insights into the causes of type 2 diabetes. *Lancet.* 2018;391(10138):2463-2474. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31132-2
46. Laugesen E., Ostergaard J.A., Leslie R.D, Danish Diabetes Academy Workshop and Workshop Speakers. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *Diabet Med.* 2015; 1-32(7):843-852. DOI: 10.1111/dme.12700
47. Lindner J.R. Cause or Effect? Microvascular Dysfunction in Insulin-Resistant States. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(4):e007725 DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.118.007725
48. Maiese K. New Insights for Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:875961. DOI: 10.1155/2015/875961
49. Mandrup-Poulsen T., Pickersgill L., Donath M.Y. Blockade of interleukin 1 in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(3):158-166. DOI: 10.1038/nrendo.2009.271
50. Meek T.H., Matsen M.E., Damian V., Cubelo A., Chua S.C. Jr., Morton G.J. Role of melanocortin signaling in neuroendocrine and metabolic actions of leptin in male rats with uncontrolled diabetes. *Endocrinology.* 2014;155(11):4157-4167. DOI: 10.1210/en.2014-1169
51. Mizisin A.P. Mechanisms of diabetic neuropathy: Schwann cells. *Handb Clin Neurol.* 2014;126:401-428. DOI: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00029-1
52. Nederstigt C., Uitbeijerse B.S., Janssen L.G.M., Corssmit E.P.M., de Koning E.J.P., Dekkers O.M. Associated auto-immune disease in type 1 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(2):135-144. DOI: 10.1530/EJE-18-0515
53. Nokoff N., Rewers M. Pathogenesis of type 1 diabetes: lessons from natural history studies of high-risk individuals. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1281(1):1-15. DOI: 10.1111/nyas.12021
54. Sadosky A., Schaefer C., Mann R., Bergstrom F., Baik R., Parsons B., Nalamachu S., Nieshoff E., et al. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the UC: results of retrospective charts review and cross-sectional survey. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:79-92. DOI: 10.2147/DMSO.S37415
55. Saxena M., Srivastava N., Banerjee M. Cytokine Gene Variants as Predictors of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 2018;14(3):307-319. DOI: 10.2174/1573399813666170112145429
56. Strain W.D., Paldanius P.M. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):57. DOI: 10.1186/s12933-018-0703-2
57. Valdes A.M., Erlich H.A., Noble J.A. Human leukocyte antigen class I B and C loci contribute to type 1



- diabetes (T1D) susceptibility and age at T1D onset. *Hum Immunol.* 2005;66:301-313. DOI: 10.1016/j.humimm.2004.12.001
58. Vinik A.I., Nevoret M.L., Casellini C., Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(4):747-787. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.06.001
59. Volmer-Thole M., Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016;10;17(6):917. DOI: 10.3390/ijms17060917
60. Xiao J., Li J., Cai L., Chakrabarti S., Li X. Cytokines and diabetes research. *J Diabetes Res.* 2014;2014:920613. DOI: 10.1155/2014/920613
61. Zakin E., Abrams R., Simpson D.M. Diabetic Neuropathy. *Semin Neurol.* 2019;39(5):560-569. DOI: 10.1055/s-0039-1688978
62. Ziegler D., Papanas N., Vinik A.I., Shaw J.E. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol.* 2014;126:3-22. DOI: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00001-1

Поступила в редакцию 19.05.2020

Подписана в печать 22.06.2020

**Для цитирования:** Смотровева М.А., Сергалиева М.У., Цибизова А.А., Ахадова Д.А. Сахарный диабет как следствие нейроиммуноэндокринных нарушений. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2020;(2):57–64. DOI: 10.21626/vestnik/2020-2/08.

## DIABETES MELLITUS AS A RESULT OF NEUROIMMUNOENDOCRINE DISORDERS

© *Samotrueva M.A., Sergaliyeva M.U., Tsibizova A.A., Akhadova D.A.*

### Astrakhan State Medical University (ASMU)

121, Bakinskaya St., Astrakhan, Astrakhan region, 414000, Russian Federation

The review article presents an analysis of domestic and foreign scientific literature devoted to the study of neuroimmune disorders leading to the development of diabetes mellitus. It has been established that the nervous, immune and endocrine systems act as a regulatory triad that maintains the constancy of the organism and dysfunctional changes in one of the systems, lead to changes in others, which is accompanied by the launch of various pathological processes. The unity of the regulatory triad is explained by the structural and functional features of the hypothalamic-pituitary system, the dysregulation of which can act as a triggering mechanism for the development of both nervous and endocrine and immune pathologies, while the initial link in the pathology of each system can be dysregulation disorders in other integrative systems. Thus, disturbances in the melanocortin and dopamine signaling systems, as well as immune-mediated destruction of insulin-producing cells in the pancreas, can lead to diabetes. The cause of the development of diabetes mellitus is also considered an immune pathology, accompanied by a violation of cytokine regulation, namely the predominance of pro-inflammatory cytokines, such as IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF- $\alpha$ , etc. In turn, diabetes mellitus can cause disorders from the nervous (neuropathy), immune (decreased body resistance), blood circulation (angiopathy), as well as other body systems. Based on the data of the World Health Organization about an excessively high increase in the incidence of diabetes mellitus, the aggravating development of comorbid pathologies, as a result of leading to disability of the population, a detailed study of the mechanisms of the development of this disease is necessary in order to further search for new means of correcting pathological conditions.

**Keywords:** immune system; nervous system; endocrine system; neuroimmunoendocrinology; diabetes mellitus.

**Samotrueva Marina A.** – DM, Professor, Head of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology Department, ASMU, Astrakhan, Russia. ORCID iD: 0000-0001-5336-4455. E-mail: [ms1506@mail.ru](mailto:ms1506@mail.ru)

**Sergaliyeva Mariyam U.** – Senior Lecturer of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology Department, ASMU, Astrakhan, Russia. ORCID iD: 0000-0002-9630-2913. E-mail: [charlina astr@mail.ru](mailto:charlina astr@mail.ru) (correspondence author)

**Tsibizova Aleksandra A.** – Senior Lecturer of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology Department, ASMU, Astrakhan, Russia. ORCID iD: 0000-0002-9994-4751. E-mail: [sasha3633@yandex.ru](mailto:sasha3633@yandex.ru)

**Akhadova Diana A.** – Post-Graduate Student of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology Department, ASMU, Astrakhan, Russia. ORCID iD: 0000-0001-7899-1666. E-mail: [akhadova.dinara@mail.ru](mailto:akhadova.dinara@mail.ru)

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

#### SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 19.05.2020

Accepted 22.06.2020

**For citation:** Samotrueva M.A., Sergaliyeva M.U., Tsibizova A.A., Akhadova D.A. Diabetes mellitus as a result of neuroimmunoendocrine disorders. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(2):57–64. DOI: 10.21626/vestnik/2020-2/08.