

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Бочкарева

Бочкарева Лейла Азимовна

**Противовоспалительные эффекты метформина и ингибиторов
натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на динамику
атеросклеротических проявлений у больных сахарным диабетом 2 типа**

3.1.19. Эндокринология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Недосугова Людмила Викторовна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Воспаление при инсулинорезистентности и сахарном диабете	17
1.2 Макрофаги при диабете 2 типа	23
1.2.1 Макрофаги островков поджелудочной железы	28
1.3 Роль митохондрий в развитии и прогрессировании СД2 и его сосудистых осложнений	31
1.4 Эндотелиальная дисфункция при диабете 2 типа и его сосудистых осложнениях	34
1.5 Современные терапевтические стратегии лечения сахарного диабета 2 типа и его сердечно-сосудистых осложнений.....	37
1.5.1 Бигуаниды	38
1.5.2 Агонисты рецепторов глюкогоноподобного пептида-1.....	39
1.5.3 Ингибиторы дипептидилпептидазы-4.....	41
1.5.4 Тиазолидиндионы.....	44
1.6 Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа	46
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	49
2.1 Дизайн исследования	49
2.2 Общеклиническое обследование	51
2.3 Инструментальные методы исследования.....	51
2.4 Специальные методы исследования.....	52
2.5 Статистический анализ	54
2.6 Общая характеристика пациентов.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	59
3.1 Исследование провоспалительной активации моноцитов.....	59
3.2 Оценка гетероплазии митохондриального генома в исследуемых группах ..	61
3.3 Динамика клинико-лабораторных характеристик участников исследования на фоне приема метформина пролонгированного действия.....	63

3.4 Динамика клинико-лабораторных характеристик участников исследования на фоне приема дапаглифлозина	64
3.5 Динамика клинико-лабораторных характеристик участников исследования на фоне приема эмпаглифлозина.....	65
3.6 Результаты иммуноферментного анализа концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α , секретируемых моноцитами пациентов с СД2 на фоне терапии метформина пролонгированного действия, дапаглифлозина, эмпаглифлозина.....	66
3.7 Динамика значений вчСРБ, фракции выброса на фоне противодиабетической терапии.....	72
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
ВЫВОДЫ	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	92
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	95

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Распространенность сахарного диабета в мире неукоснительно растет. Численность заболеваемости сахарным диабетом 2 типа (СД2) по прогнозам ВОЗ составит к 2045 году 693 млн. Принимая во внимание данные Федерального регистра сахарного диабета Российской Федерации по состоянию на январь 2023 года количество пациентов, состоящих на учете с диагнозом сахарным диабетом достигает 4962762 (3,31% населения РФ), при чем на долю СД2 приходится 4,58 млн. пациентов (92,33 %) [11]. Сахарный диабет входит в десять основных причин смертности по данным ВОЗ, смертность от сахарного диабета выросла на 70 % с 2000 года. При сравнительном анализе средней продолжительности жизни пациентов с СД2 и общей популяцией выявлено снижение продолжительности жизни в среднем на 5 лет при наличии СД2 в анамнезе, что обусловлено, несомненно в первую очередь, активными атеросклеротическими процессами, которые неизбежно приводят к росту показателей летальности от сердечно-сосудистой патологии в 5 раз больше, что ощутимо выше при сравнении с общей популяцией [5]. Несомненное первенство среди патологий, приводящих к повышению смертности и ухудшению качества жизни у пациентов с СД2, отводится атеросклерозу (АС). Множественные метаболические нарушения, характерные для СД2, вовлечены в прогрессирование АС. На сегодняшний день одними из ведущих причин изменений сосудистого гомеостаза и периферической нервной системы считают гипергликемию наряду с дислипидемией, инсулинорезистентностью, повышенным артериальным давлением. Известно, что даже непродолжительные эпизоды гипергликемии оказывают эффект долгосрочных эпигенетических модификаций, ассоциированных с изменением характера экспрессии ряда генов, даже при последующей нормализации уровня гликемии. Ведущую роль в появлении и прогрессировании АС, патогенезе СД2 играет хроническое воспаление. Нарушение толерантности воспалительного

ответа моноцитов рассматривается как важный механизм патогенеза хронического воспаления. Макрофаги играют ключевую роль в патогенезе инсулинорезистентности за счет продукции воспалительных цитокинов, которые поддерживают воспаление путем вовлечения новых иммунных клеток (моноцитов и нейтрофилов), поляризации Т-клеток и активации фибробластов [3].

Сахарный диабет 2 типа – это хроническое заболевание, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [10]. Последние исследования рассматривают СД2 как метаболическое, воспалительное заболевание. Причем хроническое субклиническое воспаление слабой степени регистрируется уже на стадии метаболического синдрома и инсулинорезистентности до дебюта СД2. Стоит отметить, что воспалительные процессы участвуют и в прогрессировании диабетических осложнений, таких как нефропатия, ретинопатия, полинейропатия [2].

Атеросклероз – это вялотекущее хроническое воспалительное заболевание, поражающее интиму артерий с участием иммунной системы. Причем воспаление отмечается на всех этапах атерогенеза. Воспалительные факторы, играющие важную роль при формировании атеросклероза, повреждении атеросклеротической бляшки и агрегации тромбоцитов с последующим формированием атеротромбоза, имеют более высокие показатели при СД2. Ключевая роль в формировании атеросклеротического воспаления принадлежит клеткам врожденного иммунитета – макрофагам. Макрофаги происходят из терминально-дефференцированных моноцитов. Дифференцировка макрофагов зависит от сигналов микроокружения. Участие липополисахаридов, цитокинов Т-хелперов (гамма-интерферона), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) определяет появление фенотипа макрофагов, не превращающихся в пенистые клетки и синтезирующих провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО). Это классический путь трансформации макрофагов – M-1 путь активации. Также существует

альтернативный путь трансформации макрофагов М-2, в ходе которого макрофаги синтезируют противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста). Дисбаланс между М-1 и М-2 путями трансформации макрофагов ассоциирован с неадекватной секрецией провоспалительных цитокинов последними, что опосредует вялотекущее хроническое воспаление, интенсификацию атеросклеротических процессов и метаболических нарушений путем образования пенистых клеток, а также синтезом медиаторов воспаления. При приеме сахароснижающей терапии возможно уменьшением выработки провоспалительных цитокинов, что, в свою очередь, должно привести к снижению интенсивности вялотекущего воспаления, а адекватный и своевременный гликемический контроль при манифестации СД2 может привести к снижению вероятности развития осложнений, улучшению прогнозов течения СД2, возможно, благодаря метаболической/гликемической памяти. Данный феномен подтвержден на животных, его связывают с эпигенетической модификацией генной экспрессии. В исследовании паттернов эпигенетических модификаций у 80 однояйцевых близнецов в возрастном диапазоне от 3-х до 74-х лет был выявлен значительный вклад как внешних, так и внутренних факторов [67]. Выявленные в результате исследования данные характеризовались фенотипическим расхождением, при наличии идентичного генотипа [67]. Общеизвестно, что монозиготные близнецы не идентичны, их различия варьируют от конечного роста до восприимчивости к различным инфекционным и неинфекционным заболеваниям. В ходе работы было выявлено, что на ранних этапах жизни монозиготные близнецы эпигенетически идентичны, однако при взрослении наблюдаются различия в эпигенетических модификациях, обусловленные личным жизненным опытом, что определяется в дискордантном распределении метилированных участков ДНК и ацетилировании гистонов, характеризуя уникальную экспрессию генов у каждого индивидуума. Степень выраженности отличий была выше, если длительно и значимо различались условия жизни близнецов [67].

Взаимосвязь между ранним гликемическим контролем и сердечно-сосудистым прогнозом у пациентов с СД2 отражена в исследовании UKPDS, в котором принимало 3867 пациентов. Положительный эффект раннего интенсивного гликемического контроля на развитие и прогрессирование микроангиопатий, макроангиопатий отмечался в течение 10 лет после окончания исследования: было выявлено снижение относительного риска связанных с диабетом конечных точек (на 9 %, $p = 0,004$, и 21 %, $p = 0,01$, соответственно), риска развития микрососудистых заболеваний (на 24 %, $p = 0,001$, и 16 %, $p = 0,31$), а также существенное снижение риска инфаркта миокарда (на 15 %, $p = 0,01$, и 33 %, $p = 0,005$) и общей смертности (на 13 %, $p = 0,01$, и 27 %, $p = 0,002$) [25].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению патогенеза СД2 и АС, в научном мире остается актуальным изучение роли толерантности иммунного ответа, воспаления, а также влияния инновационных групп сахароснижающих препаратов на основные звенья патогенеза СД2 с целью улучшения качества жизни пациентов и профилактики осложнений.

Профилактика не только сердечно-сосудистых осложнений СД2, но и развития самого заболевания является важной задачей современной эндокринологии. Первостепенное значение для разработки наиболее эффективных методов профилактики манифестации СД2 и прогрессирования АС имеет получение фундаментальных знаний о механизмах развития патологии, что будет способствовать появлению новых стратегий в лечении.

Помимо раннего интенсивного гликемического контроля, огромное значение имеет своевременно назначенная, патогенетически обоснованная сахароснижающая терапия, которая может воздействовать на толерантность иммунного ответа, уменьшать риск осложнений и положительно влиять на сердечно-сосудистые прогнозы. В связи с этим представляется актуальным изучение влияния различных групп сахароснижающих препаратов на противовоспалительную активацию и толерантность иммунного ответа моноцитов/макрофагов у пациентов с СД2, что может позволить внести вклад в

современные возможности профилактики и лечения как СД2, так и его поздних осложнений.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день влияние сахароснижающей терапии на толерантность иммунного ответа мало изучено. Появление новых групп сахароснижающих препаратов, таких как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2), открывают новые горизонты использования не только для снижения уровня гликемии – глюкозоцентрический подход, но и для снижения частоты осложнений СД2 и сердечно-сосудистых рисков (ХСН, ХБП, неалкогольная жировая болезнь печени) – кардио-рено-метаболический подход. В научной литературе нет данных о влиянии ингибиторов НГЛТ-2 на толерантность иммунного ответа, взаимосвязи провоспалительных цитокинов с клинико-лабораторными показателями сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД2 на фоне приема ингибиторов НГЛТ-2. Несколько исследований, проведенных на животных моделях, демонстрировали противовоспалительные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 за счет снижения экспрессии маркеров воспаления MCP-1, ИЛ-6, р38. На моделях ХБП эмпаглифлозин ослаблял ИЛ-1 β -индуцированное воспаление в нормогликемических клетках проксимальных канальцев почек человека, что указывает на глюкозозависимое противовоспалительное действие ингибиторов НГЛТ-2 за счет влияния на гены CXCL8/IL8, LOX, NOV, PTX3 и SGK1 [2, 61]. Было выявлено, что дапаглифлозин приводил к подавлению регуляции инфламмосомы NLRP3, опосредованной итаконатом, на животной модели прогрессирующей ХБП [2, 166]. Применение эмпаглифлозина приводит к снижению долькового воспаления при неалкогольном стеатогепатите [2, 60].

Таким образом, изучение провоспалительной активации моноцитов/макрофагов у пациентов с СД2 и определение взаимосвязи между уровнем провоспалительных цитокинов и клинико-лабораторными показателями АС и сердечно-сосудистой патологии, особенно в дебюте заболевания, имеет

важное значение для профилактики осложнений и улучшения сердечно-сосудистых прогнозов у пациентов с СД2. Данная проблема явилась основанием для создания концепции нашей работы.

Цель и задачи исследования

Изучить воспалительную активацию и толерантность иммунного ответа моноцитов/макрофагов при СД2 и провести оценку взаимосвязи воспалительного статуса моноцитов с клинико-лабораторными и инструментальными маркерами атеросклероза на фоне терапии метформином и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Задачи исследования:

1. Изучить провоспалительный (M1) путь активации моноцитов-макрофагов у пациентов с впервые выявленным СД2, не получавших терапию, в сравнении с пациентами без СД2.

2. Определить уровни гетероплазмии митохондриального генома у пациентов с СД2 и в контрольной группе, изучить взаимосвязь между уровнем секреции провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β и уровнем гетероплазмий митохондриального генома.

3. Изучить влияние терапии метформином пролонгированного действия и ингибиторами НГЛТ-2 (дапаглифлозином и эмпаглифлозином) на толерантность иммунного ответа по уровню базальной, стимулированной и повторно стимулированной секреции провоспалительных цитокинов моноцитами-макрофагами.

4. Изучить влияние терапии метформином пролонгированного действия и ингибиторами НГЛТ-2 (дапаглифлозином и эмпаглифлозином) на клинические и метаболические факторы риска развития атеросклеротического поражения сосудов, фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) при впервые выявленном СД2.

Научная новизна

Впервые в рамках настоящего исследования была исследована активация и толерантность воспалительного ответа моноцитов у пациентов с впервые выявленным СД2 по сравнению с контрольными лицами без СД2. Показано, что у пациентов с СД2 достоверно выше базальная и повторно стимулированная секреция ФНО- α , базальная секреция ИЛ-6, а также достоверно выше базальная, стимулированная и повторно стимулированная секреция хемокинов ИЛ-8 и MCP-1.

Впервые изучена взаимосвязь гетероплазмии митохондриальной ДНК по вариантам m.12315G>A, m.14459G>A, m.15059G>A, m.13513G>A, 14846G>A, m.1555A>G, m.5178C>A, m.3336T>C с СД2. Выявлено, что у пациентов с СД2 достоверно выше уровни гетероплазмии митохондриального генома m.12315G>A, m.14459G>A, m.15059G>A и достоверно ниже уровни гетероплазмии m.13513G>A, m.14846G>A по сравнению с лицами без СД2. Выявлена отрицательная корреляция между уровнем гетероплазмии m.13513G>A и уровнями повторно стимулированной и базальной секреции ФНО- α .

Установлено влияние сахароснижающих препаратов (продолжительного метформина, дапаглифлозина, эмпаглифлозина) на провоспалительную активацию и толерантность иммунного ответа моноцитов у пациентов с впервые выявленным СД2. Показано достоверное снижение базальной секреции ИЛ-1 β в первичной культуре моноцитов на фоне приема метформина, достоверное снижение базальной секреции ФНО- α в первичной культуре моноцитов на фоне приема всех исследованных препаратов, повторно стимулированной секреции ФНО- α на фоне приема метформина.

Определены положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем секреции провоспалительных цитокинов в первичной культуре моноцитов и атеросклерозом сонных артерий, уровнем гликемии, общего холестерина, триглицеридов и ИМТ у пациентов с впервые выявленным СД2. Показано положительное влияние метформина продолжительного действия на динамику

толщины интимо-медиального слоя общей сонной артерии (ТИМС ОСА), а также дапаглифлозина на ФВ ЛЖ.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе исследования путем эксперимента были получены новые, фундаментальные знания о роли толерантности иммунного ответа, влиянии сахароснижающей терапии на провоспалительные цитокины, влиянии провоспалительных цитокинов на гетероплазмии митохондриального генома. Проведенное исследование позволило оценить терапевтические эффекты метформина пролонгированного действия, дапаглифлозина, эмпаглифлозина у пациентов с впервые выявленным СД2. Выявлены корреляционные связи между уровнем провоспалительных цитокинов и сердечно-сосудистыми показателями (ФВ ЛЖ, ТИМС ОСА) прогрессирования атеросклероза до и после терапии пролонгированным метформином, дапаглифлозином, эмпаглифлозином в сравнении с контрольной группой без СД2.

Полученные данные могут активно использоваться для профилактики прогрессирования атеросклероза на фоне СД2, а также позволят улучшить качество жизни пациентов.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о необходимости продолжения изучения роли тренированного иммунитета, провоспалительных цитокинов, мутаций митохондриального генома у пациентов с СД2, а также вносят важный вклад в необходимость проведения профилактики СД2. Основные положения послужат развитию новых фундаментальных научных работ и тактик для работы врача-эндокринолога.

Методология и методы исследования

Вектор деятельности научно-исследовательской работы был определен на основании концептуальных материалов как отечественной, так и иностранной

литературы. В контексте реализации запланированных задач, а также осуществления исследовательской деятельности были применены различные методы, основанные на актуальных подходах, тактиках и принципах доказательной медицины. Для достижения цели была разработана программа исследований, которая включала общеклинические обследования, инструментальные методы исследования (эхокардиография, ЭКГ, ультразвукового сканирования сонных артерий в режиме высокого разрешения), специальные методы исследования (определение провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, МСР-1, ФНО- α и уровня мутаций митохондриального генома) и статистический анализ. На основании анализа полученных результатов сделаны выводы и сформулированы практические рекомендации.

Личный вклад автора

Личный вклад автора осуществлялся на всех этапах проведенной работы. Соискатель участвовал в постановке целей и задач исследования, разработке концепции работы, дизайн – проекте. Соискателем проведен поиск литературы в российских и зарубежных источниках. Автор занимался подбором исследовательского материала в течение 2 лет на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника №46 Департамента здравоохранения города Москвы», где были выполнены лабораторные и инструментальные методы исследования. Автором лично проводились клинические обследования пациентов, а также оценка их лабораторно – инструментальных показателей, проведен статистический анализ полученных данных. Соискатель осуществил интерпретацию полученных результатов, сформулировал выводы, согласно поставленной цели и задачам. Автор провел подготовку материалов для публикаций, обосновал практическое применение полученных результатов, доложил информацию на конференциях.

Положения, выносимые на защиту

1. Впервые выявленный СД2 по сравнению с контролем характеризуется модификацией моноцитов-макрофагов по провоспалительному (M1) пути.
2. Уровень гетероплазии митохондриального генома по вариантам m.12315G>A, m.13513G>A, m.14459G>A, m.14846G>A, m.15059G>A отличается у пациентов с СД2 по сравнению с лицами без СД2. Уровень гетероплазии m.13513G>A коррелирует с уровнем секреции ФНО- α .
3. Уровень секреции провоспалительных цитокинов в первичной культуре моноцитов снижается на фоне сахароснижающей терапии при впервые выявленном СД2, метформин наиболее эффективно подавляет воспалительный ответ моноцитов.
4. Показатели воспалительного ответа моноцитов взаимосвязаны с сердечно-сосудистыми факторами риска, характеристиками АС и его осложнений при СД2.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Противовоспалительные эффекты метформина и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на динамику атеросклеротических проявлений у больных сахарным диабетом 2 типа» соответствует паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология и области исследования: п. 4 «Развитие представлений об этиологии и патогенезе заболеваний эндокринной системы, метаболических заболеваний и состояний на основе системного анализа, фундаментальных и прикладных исследований» и п. 5 «Разработка научных, методологических и клинических подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, других методов исследования и современных технологий».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования, положений, выносимых на защиту и выводов подтверждается достаточным количеством наблюдений, полнотой и глубиной литературно-библиографического поиска, использованием современных лабораторно-инструментальных методов исследования, статистического анализа, соответствующих поставленной цели и сформулированным задачам.

Полученные результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на научно-практической конференции «Эндокринология: вызовы 21 века» (Москва, 18.10.2023 г); XX Московском городском съезде эндокринологов «Эндокринология столицы 2024» (Москва, 30.03.2024 г.). Результаты исследования были представлены на ежегодных международных конгрессах European Atherosclerosis Society (Милан, Италия, 2022 г.) и European Atherosclerosis Society (Мангейм, Германия, 2023 г.).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 10.03.2025 г., протокол № 8.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения, результаты, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования внедрены и используются в лечебном процессе отделения эндокринологии Государственного бюджетного учреждения «Городская поликлиника № 46» Департамента здравоохранения города Москва (акт о внедрении б/н от 22.07.2024), а также в учебный процесс на кафедре эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава

России (Сеченовский Университет) (акт о внедрении № 436 от 23.07.2024) для обучения студентов, ординаторов и аспирантов по дисциплине «Эндокринология».

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 1 научная статья в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в базе данных RSCI, 3 иные публикации по результатам исследования, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежных конференций).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 115 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и метододов, результатов исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список литературы включает 205 источников (из них 11 отечественных и 194 зарубежных). Работа иллюстрирована 13 таблицами, 13 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Сахарный диабет 2 типа – это хроническое прогрессирующее заболевание, инцидентность и превалентность которого возрастает ежегодно во всем мире. По данным регистра Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation) в 2021 году во всем мире около 537 миллионов взрослых людей страдало от диабета. Учитывая последние данные и имеющуюся тенденцию, был выдвинут неутешительный прогноз, согласно которому к 2030 году общее число пациентов с диабетом может превысить 643 миллиона, а к 2045 году достичь 780 миллионов [4]. Примерно 10% пациентов имеют диабет 1 типа, в то время как остальные страдают СД2. Поскольку значительное количество случаев СД2 остается невыявленным, то, скорее всего, истинный показатель заболеваемости выше имеющейся официальной статистики. Сахарный диабет является неинфекционным заболеванием, обошел по показателю смертности в 2021 году общее количество смертей от таких инфекционных заболеваний как малярия, СПИД и туберкулез, став виновником смерти более чем 6,7 миллионов людей [4, 87]. Наличие в анамнезе сахарного диабета является одним из основных факторов риска развития тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, что приводит к увеличению числа госпитализаций в отделения интенсивной терапии, а также повышению уровня смертности среди пациентов с подтвержденным COVID-19 и сахарным диабетом [26, 29, 87]. Подавляющее большинство летальных исходов ассоциировано с сердечно-сосудистыми осложнениями, основой которых является наличие АС. Имеются данные о статистически значимом повышении риска развития сердечно-сосудистой патологии (сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца) у пациентов с диагностированным сахарным диабетом по сравнению с общей популяцией [153]. Хотя достижения современной медицины и оказывают благотворное влияние на прогноз лечения сердечно-сосудистых заболеваний, наличие СД2 неизменно сохраняет негативное влияние на прогноз [46, 87, 119]. По современным представлениям гипергликемия способствует инициации процессов аутоокисления глюкозы и приводит к

снижению активности антиоксидантной защиты организма, в последующем способствуя накоплению свободных радикалов и развитию оксидативного стресса. Уменьшение пагубного влияния оксидативного стресса, снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а также улучшение прогноза и качества жизни пациентов с диабетом 2 типа могут быть достигнуты путем полноценной и адекватной сахароснижающей терапии, которая будет приводить к нивелированию негативного влияния гипергликемии. Однако патофизиологическая взаимосвязь между диабетом и сосудистыми осложнениями остается сложной и многофакторной. Точные механизмы путей развития сердечно-сосудистых заболеваний при наличии СД2 еще до конца не понятны, но, скорее всего, имеется положительная связь между прямыми и косвенными токсическими эффектами, опосредованными как гипергликемией, так и гиперлипидемией, часто сопутствующей при ожирении, что приводит к глюко- и липотоксичности. Повышенный уровень глюкозы способствует развитию окислительного стресса за счет митохондриальной дисфункции и увеличения образования активных форм кислорода (АФК), в то время как гиперлипидемия ответственна за активацию МАР-киназы и высвобождение провоспалительных цитокинов. Финальной главой данных патологических реакций являются выраженный оксидативный стресс и вялотекущий воспалительный процесс, являющиеся основными факторами риска прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений при СД2 [98, 87, 161].

1.1 Воспаление при инсулинорезистентности и сахарном диабете

Воспалительная реакция рассматривается как первостепенный фактор, который способствует нарушению метаболической регуляции. Снижение активности воспалительных процессов принято считать защитным метаболическим механизмом, призванным снизить риск развития инсулинорезистентности и СД2. Более века назад было известно, что высокие дозы салицилата натрия снижают уровень глюкозурии у пациентов с установленным диабетом [154, 201]. Наличие инсулинорезистентности в инсулин-зависимых

тканях приводит к эскалации синтеза инсулина поджелудочной железой, что является адаптивным средством поддержания адекватного уровня глюкозы (преддиабетическая стадия) [87, 89, 97, 202]. Эффективная связь между инсулин-секретирующими клетками и тканями-мишенями (поджелудочная железа, жировая ткань, печень и скелетные мышцы) поддерживает метаболический гомеостаз в ответ на колебания уровня гликемии и липидемии, возникающие при приеме пищи или голодании. Инсулинорезистентность представляет собой частичное нарушение этой связи: ткани-мишени становятся менее чувствительными к инсулину, несмотря на начальную компенсацию со стороны поджелудочной железы. СД2 является стадией, когда эта взаимосвязь нарушается почти полностью, и продукция инсулина уже не соответствует потребностям организма в регуляции уровня глюкозы. Каждая из этих тканей-мишеней обладает специализированными макрофагами, которые помогают поддерживать важные физиологические функции и сохранять целостность тканей [187, 195]. Важную роль в передаче сигнала инсулина и чувствительности к нему отводят макрофагам. Они быстро реагируют на изменения в окружающей среде и адаптируют свои функции. В настоящее время установлено, что поляризация макрофагов имеет значительное влияние на развитие метаболических заболеваний [87, 116].

Эндоплазматический ретикулум (ЭР) также играет важную роль в инсулинорезистентности клеток. При нарушении процессов, направленных на поддержания гомеостаза ЭР, возникает «стресс ЭР», который является одним из первостепенных признаков метаболических нарушений [14, 184]. На фоне ожирения, которое часто сопровождает СД2, непрерывное метаболическое давление способствует дефекту основной функции ЭР, что ассоциировано с ухудшением клеточных процессов, усилению воспалительных реакций и, в конечном итоге, характеризуется метаболическим коллапсом [14, 87]. Гипергликемия, являясь независимым фактором риска СД2, влечет за собой выраженную генерацию активных форм кислорода (АФК), что усиливает каскад провоспалительных реакций. Многофакторная роль макрофагально-моноцитарного звена в патогенезе СД2 и ассоциированных с ним сердечно-

сосудистых осложнений, например, атеросклероза, реализуется путем дисрегуляции провоспалительных процессов. Исследовано наличие множества уровней регуляции этих процессов – от рецепторов на клеточной поверхности до ядерных рецепторов и факторов транскрипции [15, 195]. В частности, имеются данные о нарушении механизмов действия инсулина, основанных на процессах фосфорилирования остатков аминокислот серина и треонина, которое влияет на передачу сигналов инсулинового рецептора [165]. Ингибирующее фосфорилирование может инициироваться провоспалительными цитокинами, такими как ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, которые секретируются макрофагами. Эти цитокины активируют серинкиназы, такие как ИКК β , JNK, рибосомальная киназа S6K и мишень рапамицина 32 млекапитающих в адипоцитах mTOR, которые приводят к ингибирующему фосфорилированию субстрата инсулинового рецептора 1 (IRS1), вызывая инсулинорезистентность [78]. Перечисленные киназы оказывают значительную роль в инициации врожденного иммунного ответа через активацию толл-подобных рецепторов (TLR), что в свою очередь приводит к выработке различных цитокинов [174, 8, 87].

Схема развития инсулинорезистентности представлена на Рисунке 1.

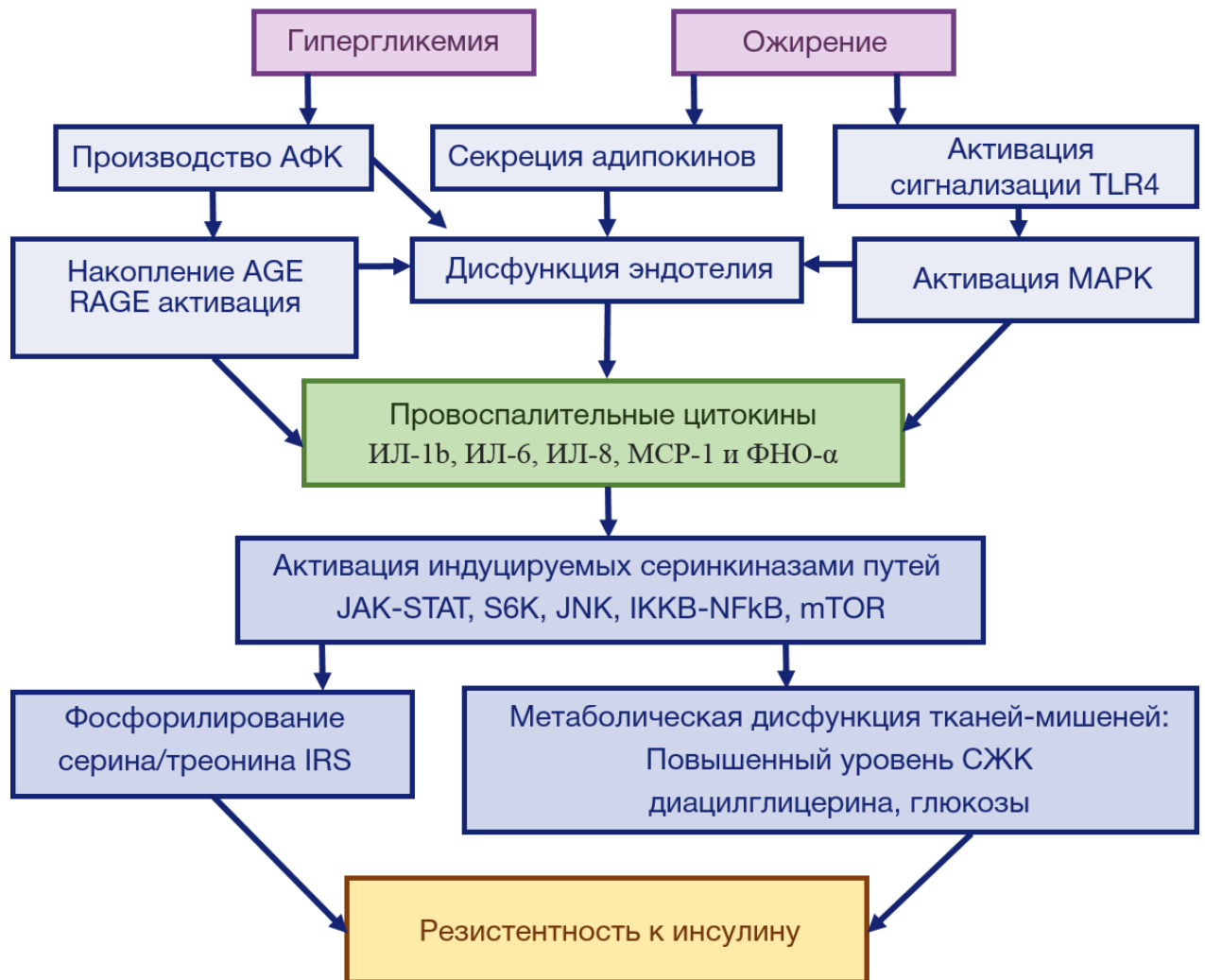


Рисунок 1 – Схема, демонстрирующая основные воспалительные механизмы развития инсулинорезистентности: АФК, активные формы кислорода; TLR4, толл-подобный рецептор 4; AGE, конечные продукты повышенного гликирования; RAGE, рецептор AGE; MAPK, митоген-активируемая протеинкиназа (MAP); TNF α , фактор некроза опухоли α ; ИЛ, интерлейкины; MCP-1, хемоаттрактантный белок-1 моноцитов; JAK-STAT, преобразователи сигналов янус-киназы, а также активаторы транскрипционного сигнального пути; S6k, рибосомальная протеинкиназа S6; JNK, сигнальный путь N-концевой киназы c-Jun; NF- κ B, путь ядерного фактора- κ B; mTOR, мишень рапамицина у млекопитающих; IRS1, субстрат инсулинового рецептора 1; СЖК, свободные жирные кислоты [87]

Состав жировой ткани достаточно разнообразен, основным пулом клеток являются адипоциты, однако в составе также встречаются преадипоциты, лимфоциты, макрофаги, фибробласты и сосудистые клетки. В висцеральной жировой ткани общее количество макрофагов выше, чем в подкожной, что наводит на мысль о том, что накопление висцерального жира способствует развитию

инсулинорезистентности в большей мере, и в дальнейшем может лежать в основе более выраженных метаболических нарушений. Наличие ожирения ассоциировано с изменением в клеточном составе жировой ткани, что приводит к активации иммунного звена [18]. На фоне повышенного накопления липидных гранул, особенно триглицеридов, происходит гипертрофия и гиперплазия адипоцитов с последующей гипоксией и их гибелью клеток, что приводит к секреции провоспалительных молекул, таких как ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и MCP-1, адипокинов и других факторов, что, в свою очередь, связано с увеличением инфильтрации циркулирующих моноцитов и других иммунных клеток в жировую ткань [177, 107, 87]. Рекрутированные моноциты дифференцируются в провоспалительный фенотип макрофагов M1, что приводит к дисбалансу между макрофагами M1 и M2 и снижению противовоспалительных сигналов от макрофагов M2. Это ведет к усилению секреции провоспалительных цитокинов и адипокинов, что, в свою очередь, способствует поддержанию воспаления и связанного с ним нарушения функции жировой ткани, одним из проявлений которого является нарушение толерантности к глюкозе [87, 112]. Основная масса провоспалительных стимулов, исходящих посредством выброса межклеточных медиаторов способствует активации путей TLR JNK и IKK β . Стимуляция JNK и IKK β /NF- κ B-зависимых путей может происходить путем воздействия ряда воспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β) в рамках рецепторных и нереперторных механизмов, а также в составе активации рецепторов TLR и RAGE. Путь JNK вносит вклад в развитие инсулинорезистентности путем фосфорилирования остатков серина в IRS-1, а путь IKK β индуцирует инсулинорезистентность через транскрипционную активацию NF- κ B. Активация путей JNK и NF- κ B способствует еще большей выработке провоспалительных цитокинов и медиаторов, что также связано с дополнительной активацией данных путей [87, 167]. Ожирение, сопровождающееся дисфункцией жировой ткани, имеет основополагающую роль не только в рамках развития и поддержания инсулинорезистентности, но и при таких патологиях как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [87, 181]. Патогенетическая связь НАЖБП и СД2 сложна и

взаимонаправлена: НАЖБП является независимым фактором риска для развития диабета, диабет в свою очередь может способствовать возникновению НАЖБП, прогрессированию ее до НАСГ, цирроза печени и, в некоторых случаях, гепатоцеллюлярной карциномы. Кроме того, НАЖБП является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно в сочетании с диабетом 2 типа [21, 197]. Согласно современным представлениям, патогенез НАЖБП объясняет гипотеза «множественных параллельных ударов». Стеатоз и окислительный стресс оказывают прямое гепатотоксическое действие в результате каскада воспалительных реакций вследствие продукции цитокинов и адипокинов, которые усиливают имеющуюся резистентность к инсулину [87, 175].

На мышях было подтверждено влияние различных воспалительных путей в патогенез СД2. В Таблице 1 представлены основные результаты экспериментальных исследований на животных, посвященных изучению воспалительных механизмов в патогенезе СД2 [87].

Таблица 1 – Некоторые ключевые пути воспаления при диабете, подтвержденные на мыша

Путь	Модель	Выводы
NOD-, LRR- и пирин-домен-содержащий белок 3 (NLRP3) активация инфламмосомы: белковый комплекс запускает выработку медиаторов	Мыши с диабетом, индуцированным стрептозотоцином	Белки NLRP3 микроглии были высоко экспрессированы, а сывороточные цитокины IL-1 β , IL-6, IL-18 и TNF α были повышены у мышей с диабетом, индуцированным стрептозотоцином [121]
Эндотелиальная передача сигналов NF- κ B: комплекс факторов транскрипции, которые регулируют экспрессию генов цитокинов и воспалительную реакцию	Диабетические мыши C57BL/KsJ db/db по сравнению со здоровыми мышами	Уровни мРНК и белка NF- κ B и TLR4 были значительно выше у мышей db/db по сравнению с нормальной контрольной группой [34]
	Мыши E-DN κ B (трансгенные мыши, экспрессирующие доминантно-негативный I κ B под промотором/энхансером Tie2)	Эндотелиальное ингибирование NF- κ B улучшает резистентность к инсулину и улучшает гомеостаз глюкозы за счет снижения экспрессии молекул адгезии в аорте, снижения передачи сигналов eNOS, снижения инфильтрации макрофагов и экспрессии iNOS в жировой ткани [28]

Продолжение Таблицы 1

Секреция основных воспалительных цитокинов: IL-1 β , IL-6, IL-18 и TNF- α	Диабетические мыши C57BL/KsJ db/db по сравнению со здоровыми мышами	Сывороточные уровни IL-1 β , IL-6, IL-18 и TNF- α у мышей db/db были значительно выше по сравнению со здоровой контрольной группой [34]
	Самцы мышей db/db	Уровни IL-1 β , IL-18 и TNF- α значительно увеличены у мышей db/db по сравнению со здоровыми мышами [140]
Активация пути JNK: одна из основных сигнальных каскад сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК)	Мыши с двойным нокаутом аполипопротеина E/рецептора липопротеина низкой плотности (AL)	Уровни провоспалительных цитокинов и дислипидемия были повышены у мышей AL на 35-недельной западной диете (WD) по сравнению с контрольной группой. Также на WD за счет активации сигнальных путей NF- κ B, Stat3, JNK [200]
Шаперон-опосредованная аутофагия (СМА): катаболический путь селективной деградации цитозольных белков в лизосомах	Мыши с нокаутом в возрасте 4–6 недель с селективно заблокированной СМА в печени	Ключевые элементы углеводного и липидного обмена были разрушены под действием СМА. Удаление гена СМА привело к периферическому инсулинорезистентному диабету и изменению гомеостаза глюкозы [163]

1.2 Макрофаги при диабете 2 типа

Современные исследования подтверждают, что внеклеточные, метаболические и молекулярные сигналы, связанные с поляризацией макрофагов, играют ключевую роль в метаболическом воспалении. Макрофаги на сегодняшний день являются наиболее изученным и пропорционально многочисленным типом клеток врожденного иммунитета (25% клеток врожденного иммунитета в жировой ткани [137], 20–35% непаренхиматозных клеток в печени [158], до 90% иммунных клеток в островках поджелудочной железы [109]). Макрофаги были впервые идентифицированы И.И. Мечниковым как фагоцитарные клетки. Они составляют часть миелоидного клона и способны быстро вызывать неспецифические реакции на широкий спектр патогенов. Фагоцитоз – это клеточный процесс, связанный с врожденным иммунным ответом на патогены, он имеет решающее значение для очистки от клеточного мусора, восстановления тканей и поддержания тканевого гомеостаза во всем организме. Резидентные в тканях макрофаги развиваются из

предшественников в желточном мешке, печени плода и из циркулирующих моноцитов, происходящих из костного мозга [93]. В физиологических условиях макрофаги, находящиеся в тканях, играют ключевую роль в поддержании целостности и гомеостаза своих тканей [144]. Макрофаги быстро реагируют на сигналы окружающей среды и адаптируют свои функции. В настоящее время для описания состояний поляризации макрофагов используется дихотомия: M1 как провоспалительный или классически активированный фенотип против M2 как противовоспалительного или альтернативно активированного фенотипа. На сегодняшний день установлена важная роль поляризации макрофагов в развитии метаболических заболеваний [116]. Общее мнение о механизме развития ожирения и СД2 состоит в том, что существует дисбаланс в соотношении макрофагов M1/M2, причем «провоспалительные» макрофаги M1 усиливаются по сравнению с «противовоспалительными» макрофагами M2, которые подавляются, что ведет к хроническому воспалению и распространению метаболической дисфункции. Однако появляются новые данные, раскрывающие более сложный сценарий, когда спектр состояний макрофагов выходит за рамки бинарной классификации M1/M2.

При ожирении макрофаги жировой ткани значительно увеличиваются в числе, составляя значительную часть клеток – порядка 50% [137]. Кроме того, макрофаги изменяют свою локализацию, формируя короноподобные структуры вокруг мертвых адипоцитов, которые характеризуются выраженными провоспалительными свойствами [30]. Активация воспалительных путей в адипоцитах и макрофагах происходит через толл-подобные рецепторы, включая TLR4. Исследования показали, что увеличенное содержание свободных жирных кислот (СЖК), характерное для ожирения, способствует передаче сигналов через TLR4, что, в конечном счете, способствует развитию к инсулинорезистентности, связанной с ожирением [192]. Инсулин воздействует на клетки путем связывания с его рецептором на поверхности инсулин-чувствительных клеток. Стимулированный инсулиновый рецептор фосфорилирует сам себя и несколько субстратов, включая членов семейства субстратов инсулинового рецептора (IRS), таким образом иницируя события передачи сигналов по внутриклеточному

сигнальному пути [159]. Ингибирование передачи сигналов от рецептора инсулина является основным механизмом, посредством которого воспалительная передача сигналов приводит к инсулинорезистентности. Воздействие на клетки ФНО- α или повышенных уровней свободных жирных кислот стимулирует ингибирующее фосфорилирование сериновых остатков IRS-1. Это фосфорилирование снижает как фосфорилирование тирозина IRS-1 в ответ на инсулин, так и способность IRS-1 связываться с рецептором инсулина и, тем самым, ингибирует передачу сигналов вниз и действие инсулина [147].

Воспаление – это фундаментальный биологический процесс, роль которого заключается не только в обеспечении защиты хозяина от патогенов, но также в стимулировании и модулировании восстановления и заживления при повреждении клеток. Во время воспалительного процесса, когда первоначальное повреждение сдерживается, основной задачей является восстановление гомеостаза тканей. Неспособность должным образом устранить воспалительный стимул может привести к стойкой активации иммунной системы, что на самом деле может вызвать повреждение тканей и заболевание. Это имеет особое значение, поскольку хроническое воспаление низкой степени тяжести вовлечено в этиологию атеросклероза, гипертонии, СД2 и даже некоторых видов рака, которые могут быть связаны с ожирением [106, 138, 7]. Воспалительные сигнальные пути также могут активироваться метаболическим стрессом, возникающим внутри клетки, а также внеклеточными сигнальными молекулами. Было продемонстрировано, что ожирение перегружает функциональные возможности эндоплазматического ретикулума (ЭР), и что стресс ЭР приводит к активации воспалительных сигнальных путей и, таким образом, способствует резистентности к инсулину [184].

Кроме того, усиление метаболизма глюкозы может привести к увеличению митохондриальной продукции АФК (активных форм кислорода). Продукция АФК повышена при ожирении, что вызывает усиленную активацию воспалительных путей [186].

Также выявлено, что при ожирении рецепторы липопротеинов низкой плотности играют роль в развитии резистентности к инсулину, с повышенной экспрессией липопротеинов низкой плотности в адипоцитах жировой ткани, способствующей провоспалительной активации и резистентности к инсулину [113].

Повышение концентрации провоспалительных медиаторов в жировой ткани (ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6) является следствием ее инфильтрации макрофагами, это способствует активации различных киназ в адипоцитах, включая IKK β , JNK, S6K и mTOR [78], а также хемокинов, такие как моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1). Все эти киназы способствуют ингибированию фосфорилирования IRS1. Важную роль в гомеостазе играют трансдукторы сигналов янус-киназы (JAK) и активаторы сигнальных путей транскрипции (STAT). Следствием активации JAK является фосфорилирование тирозиновых остатков в белке STAT, что регулирует транскрипцию и активацию супрессора передачи сигналов цитокинов (SOCS), ингибирующего активацию JAK и STAT [203].

Общепризнанное мнение о взаимосвязи ожирения и СД2 указывает на дисбаланс между макрофагами M1 и M2, преобладание провоспалительных макрофагов M1 способствует хроническому воспалению и метаболической дисфункции [187]. Инсулин воздействует на клетки через инсулиновые рецепторы, начинается аутофосфорилирование инсулиновых рецепторов и последующее фосфорилирование тирозина членов семейства IRS, инициируя сигнальные каскады [94, 12].

Возникновение инсулинорезистентности связано с мультифакторным нарушением регуляции передачи сигналов инсулина. Так, при ожирении фосфорилирование серина IRS-1 способствует развитию резистентности тканей к анаболическому действию инсулина путем увеличения концентрации глюкозы, свободных жирных кислот и других соединений. Продуцируемые адипоцитами провоспалительные медиаторы (ИЛ-6 и ФНО- α) способствуют стимуляции процессов фосфорилирования аминокислотных остатков серина и треонина IRS-1,

затрудняя фосфорилирование тирозина IRS-1 в ответ на инсулин и способность IRS-1 связываться с рецептором инсулина, что подавляет передачу сигналов [147].

Провоспалительные цитокины ФНО- α и ИЛ-6 могут связываться непосредственно с рецепторами инсулина на тканях-мишенях, что приводит к снижению способности фосфорилировать белки IRS и к развитию инсулинрезистентности, а также усилению экспрессии белков SOCS. На фоне увеличения экспрессии SOCS происходит их непосредственно прямое взаимодействие с белками IRS, что характеризуется деградацией последних. Вдобавок провоспалительные медиаторы обладают свойством подавлять уровень экспрессии IRS-1 на уровне транскрипции.

ИЛ-1 β оказывает провоспалительное действие через активацию IKK/NF- κ B и MAP-киназ, что также влияет на резистентность к инсулину [92]. Активация сигнальных путей MAP-киназ способствует выработке эндотелина-1 (ЭТ-1), активации катионных насосов и увеличению экспрессии молекул адгезии и сосудистых клеток. ЭТ-1 может усиливать фосфорилирование IRS-1, нарушая трансляцию GLUT-4 и сигнальные пути инсулина [66]. Исследования показали увеличение уровней ИЛ-1 β у условно здоровых представителей последующих поколений пациентов с диабетом, что соответствует наличию метаболического синдрома и повышенной экспрессией ИЛ-1 β и ее рецептора в жировой ткани у людей с ожирением [92].

Важную роль в инфильтрации жировой ткани макрофагами и развитии инсулинорезистентности осуществляет MCP-1. MCP-1, также известный под названием CCL2, входит в группу хемотаксических цитокинов. MCP-1 играет роль мощного активатора для моноцитов, Т-клеток памяти и базофилов. Исследования показали его участие в направлении моноцитов к местам повреждения и инфекции. Основными клетками, производящими MCP-1, являются моноциты, макрофаги и дендритные клетки. Экспрессия этого белка усиливается при воздействии провоспалительных факторов и повреждениях тканей, связанных с атеросклерозом. Атеросклероз представляет собой прогрессирующее заболевание, начинающееся с накопления липидов, липопротеинов и иммунных клеток в

стенках артерий. MCP-1 играет ключевую роль в развитии атеросклероза, и существует много доказательств того, что моноциты с MCP-1 и макрофаги способствуют росту других клеток в атеросклеротическом очаге.

1.2.1 Макрофаги островков поджелудочной железы

Островки поджелудочной железы, расположенные в экзокринной части поджелудочной железы, являются агентами, необходимыми для системного гомеостаза глюкозы. β -клетки образуют большую часть островка и реагируют на глюкозу в течение нескольких секунд, секретировав соответствующее количество инсулина, необходимого для оптимального энергоснабжения чувствительных к инсулину тканей. Врожденные иммунные клетки также являются частью островка поджелудочной железы. В стабильном состоянии макрофаги являются основными клетками врожденного иммунитета как у мышей, так и у людей [93, 188, 88]. Спустя более 20 лет после их открытия фенотип островковых макрофагов остается неясным. В отличие от макрофагов жировой ткани и макрофагов печени, островковые макрофаги не придерживаются парадигмы поляризации M2 против M1, связанной с метаболической защитой и дисфункцией, соответственно. Действительно, маркеры M1 (CD11c, MHC-II) конститутивно экспрессируются макрофагами в здоровых островках, они также высоко экспрессируют ИЛ-1 β , ФНО- α и провоспалительный фактор транскрипции, фактор регуляции интерферона (IRF) 5 [116, 155, 186]. Более того, они не экспрессируют маркеры M2 (CD206), в отличие от стромальных макрофагов экзокринной части поджелудочной железы [186].

Роль макрофагов в гомеостазе островков только начинает привлекать внимание. Визуализация островков *in situ* показала, что макрофаги находятся в тесном контакте как с β -клетками, так и с сосудистой сетью у мышей [189]. Островковые макрофаги контролируют секрецию инсулина β -клетками в ответ на глюкозу, обнаруживая эндогенный АТФ, который высвобождается совместно с инсулином [129]. В свою очередь, макрофаги также могут напрямую

провоцировать или усиливать секрецию инсулина за счет выработки таких факторов, как ретиноевая кислота [93]. Интересно, что по сравнению с любой другой тканью β -клетки обладают самой высокой экспрессией сигнального рецептора 1 IL-1 (IL-1R1), что убедительно указывает на физиологическую роль IL-1 β (интерлейкин-1 β) в функции β -клеток [191]. Хорошо известно, что острое, но не хроническое воздействие IL-1 β стимулирует секрецию инсулина у мышей и людей [91]. Основные механизмы остаются неясными, но могут включать увеличение стыковки гранул инсулина с плазматической мембраной, что способствует усилению экзоцитоза [91]. Два исследования подтверждают эту гипотезу на трансгенных мышах. Нацеленная на β -клетки делеция IL-1R1 нарушает периферическую толерантность к глюкозе за счет снижения индуцированной глюкозой секреции инсулина [142]. В других исследованиях сообщается, что прием пищи вызывает физиологический рост циркулирующего IL-1 β , усиливая постпрандиальную секрецию инсулина [150]. Секреция IL-1 β была приписана перитонеальным макрофагам, отвечающим на метаболизм глюкозы и бактериальные продукты, высвобожденный IL-1 β , в свою очередь, действует на β -клетки [150]. Не исключено, что островковые макрофаги могут также продуцировать IL-1 β после приема пищи, действительно, эти макрофаги могут быть основным источником IL-1 β в микросреде островков. Взятые вместе, эти факты показывают, что физиологические уровни IL-1 β играют решающую роль в усилении секреции инсулина.

При ожирении требуется повышенная выработка инсулина для поддержания нормального уровня глюкозы в крови. В результате количество β -клеток и размер островков увеличиваются, в основном за счет локальной пролиферации уже существующих β -клеток. При этом макрофаги медленно накапливаются и могут играть важную роль в адаптации β -клеток к раннему увеличению веса и развитию инсулинорезистентности. В этом контексте островковые макрофаги могут инициировать увеличение массы β -клеток и необходимый ангиогенез в течение первых недель диеты с высоким содержанием жиров и в начале островковой адаптации молодых мышей Db/Db. Действительно, мыши с истощением

макрофагов показали более низкую скорость репликации β -клеток, снижение секреции инсулина и нарушение толерантности к глюкозе по сравнению с контролем [95]. Стимуляция пролиферации β -клеток островковыми макрофагами может быть опосредована сигнальным путем рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGF-R) [6, 70].

Когда ожирение становится хроническим, секреция инсулина в конечном итоге больше не компенсирует повышенную потребность в инсулине, что приводит к гипергликемии и СД2. Эта недостаточность β -клеток связана с локальным воспалением островков и выработкой воспалительных эффекторов (IL-1 β , TNF- α , CCL-2) [95, 70, 169, 6]. Этот феномен связан с увеличением количества макрофагов в островке у грызунов, вызванном диетой или генетически страдающих ожирением, а также у пациентов с СД2 [6, 136, 164, 169].

Еще одним источником воспалительных факторов, которые могут участвовать в воспалении островков, являются сами эндокринные клетки, включая β -клетки. Действительно, секвенирование РНК островковых клеток от пациентов с СД2 выявило воспалительную сигнатуру, связанную с дисфункцией β -клеток по сравнению с островковыми клетками здорового контроля, этот результат был приписан не только иммунным клеткам, но и эндокринным клеткам, подпитывающим местное воспаление [164, 169], эти несколько противоречивые результаты предполагают, что островковые макрофаги не являются единственной причиной островкового воспаления при ожирении. Требуются дополнительные исследования, чтобы полностью определить их фенотипы и изучить роль, которую могут играть другие клетки врожденного иммунитета, такие как врожденные лимфоидные клетки (ILC), и их потенциальную роль в регулировании секреции инсулина и увеличения массы β -клеток [93].

1.3 Роль митохондрий в развитии и прогрессировании СД2 и его сосудистых осложнений

Митохондрии, являясь ключевыми участниками метаболических процессов всех клеток, вносят весомый вклад в патогенез эндотелиальной дисфункции. Патология эндотелия ассоциирована с развитием атеросклеротических изменений, которые непосредственно приводят к увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, часто диагностируемых при СД2 [6, 124, 126, 143]. Главная функция митохондрий – продукция клеточной энергии, осуществляемая посредством цикла трикарбоновых кислот и электрон-транспортной цепи, локализованной на внутренней митохондриальной мембране, конечным продуктом которых является АТФ. Помимо этого, митохондрии участвуют в разнообразных клеточных процессах, включая генерацию активных форм кислорода (АФК), регуляцию кальциевого гомеостаза, биосинтез стероидов, активацию иммунных клеток, апоптоз и воспалительные реакции [6, 50, 71]. Нарушение баланса антиоксидантной защиты приводит к избыточному накоплению АФК, которые оказывают прямое повреждающее действие на клеточные структуры, окисляя ДНК, белки и липиды. Кроме того, АФК опосредованно повреждают клетки, активируя внутриклеточные сигнальные пути, чувствительные к стрессу, такие как NF- κ B, p38 MAPK и JNK/SAPK. Следствием активации этих путей является развитие воспаления и, в конечном итоге, заболеваний, связанных с окислительным стрессом [6, 47, 134].

Важно отметить, что митохондрии, как в норме, так и при патологии, гетерогенны и обладают различными функциональными характеристиками. Они различаются по морфологии, мембранному потенциалу и уровню митохондриального кальция. Совокупность митохондрий в клетке может быть представлена органеллами на разных стадиях развития, отражая их реакцию на изменения окружающей среды. Митохондриальная гетерогенность – это двойственный процесс: умеренная гетерогенность может быть полезной, обеспечивая клетке защиту и адаптацию к стрессу, в то время как высокая степень

гетерогенности может привести к необратимым патологическим изменениям из-за накопления дисфункциональных митохондрий. Исследования показывают, что митохондрии в одной клетке демонстрируют значительную вариабельность митохондриального мембранного потенциала (ММП), который может регулироваться белком BAD (BCL2-associated agonist of cell death), членом проапоптотического семейства BCL-2. Обнаружено, что стимулируемая глюкозой гиперполяризация митохондрий усиливает секрецию инсулина. Таким образом, митохондриальная гетерогенность является адаптивным механизмом, обеспечивающим метаболическую гибкость клетки [6, 127].

В физиологических условиях митохондрии динамичны: они постоянно меняют свою форму и расположение в ответ на различные стимулы, участвуя в циклах слияния и деления. Регуляция митохондриальной динамики – сложный процесс, контролируемый гуанозинтрифосфатгидролазами (GTPases), которые поддерживают баланс между слиянием и делением. Белки MFN1 и MFN2 отвечают за слияние наружной митохондриальной мембраны, в то время как слияние внутренней мембраны регулируется белком 1 атрофии зрительного нерва (OPA1-optic atrophy protein 1). Деление митохондрий контролируется динамин-подобным белком 1 (DRP1-dynamin-related protein 1) и митохондриальным белком деления 1 (FIS1-fission protein 1). Деление необходимо для удаления поврежденных митохондрий путем митофагии, которая регулируется белком PINK1 (PTEN-induced putative kinase 1) [125]. У пациентов с СД2 и ожирением наблюдается снижение экспрессии MFN2, что может быть связано с нарушением функции митохондрий [198]. Любой дисбаланс в процессах слияния и деления может привести к окислительному стрессу и митохондриальной дисфункции, включая перегрузку ионами кальция, снижение синтеза АТФ и потерю ММП. Это, в свою очередь, является важной причиной фенотипической трансформации гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС), которые начинают секретировать апоптотические тельца, индуцирующие кальцификацию. В результате происходит ремоделирование сосудистой стенки и повышение ее жесткости, что может

привести к метаболическим нарушениям, лежащим в основе развития СД2 и его сосудистых осложнений [123].

Развитие СД2 и его осложнений, в частности АС, связывают с мутациями митохондриальной ДНК (мтДНК) [27, 41, 85]. МтДНК наследуется по материнской линии, в ее состав входит около 16,5 тысяч пар оснований. Для мтДНК характерен высокий уровень мутационной изменчивости, так как репарационные системы выражены менее сильно, чем в ядре клетки. Повреждения мтДНК может происходить под воздействием как внутренних, так внешних стрессор, что приводит к нарушению репликаций. Так, например, окислительный стресс приводил к накоплению промежуточных продуктов репликации с гибридами, к увеличению повреждений мтДНК. Окислительный стресс является одним из существенных факторов развития и прогрессирования атеросклероза. Большинство мутаций возникает из-за повышенного образования АФК вблизи митохондриального генома в условиях окислительного стресса, что приводит к нарушению работы митохондрий. Кроме того, мутации мтДНК возникают вследствие ошибок репликации, осуществляемой ДНК-полимеразой γ , и спонтанного гидролиза оснований [35]. Недавно была описана новая мутация m.8561C>G в гене МТ-АТР6/8 (субъединица митохондриальной АТФ-синтазы), фенотипически проявляющаяся мозжечковой атаксией, периферической нейропатией, гипергонадотропным гипогонадизмом и сахарным диабетом [16]. Замена нуклеотидных последовательностей в ядерных генах способствует синтезу дефектных митохондриальных белков, опосредуя развитие сахарного диабета у носителей мутации. Это подтверждает, что генетическая вариабельность играет роль не только в развитии митохондриальной дисфункции как следствия СД2, но и может быть его причиной [133].

1.4 Эндотелиальная дисфункция при диабете 2 типа и его сосудистых осложнениях

Развитие сосудистых осложнений при диабете 2 типа связано с токсическими эффектами, возникающими вследствие гипергликемии и дислипидемии, которые могут быть вызваны ожирением и глюко- и липотоксичностью. Хроническая гипергликемия в сочетании с дислипидемией оказывают синергический эффект в отношении синтеза активных форм кислорода (АФК), последствием данных нарушений является каскадная активация энзимов митохондриальной дыхательной цепи, кофермента оксидазы никотинамидадениндинуклеотидафосфаты (НАДФН), циклооксигеназу и ксантиноксидазу, а также несвязанную эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS). Эти факторы, реагирующие на АФК, способствуют образованию как окисленного ЛПНП, так и конечных продуктов гликирования (AGE) путем неферментативных реакций, что, в свою очередь, вызывает повреждение эндотелия, усиливает воспалительные процессы внутри сосудов и способствует рекрутированию лейкоцитов, что усугубляет эндотелиальную дисфункцию [80]. Исследования показывают, что сигнальные пути AGE/RAGE играют роль в окислительном стрессе, связанном с диабетом, что приводит к кальцификации бляшек, дисфункции эндотелия и прогрессированию атеросклероза [157, 168]. Защитное действие против повреждений, вызванных АФК, реализуется благодаря активности антиоксидантных ферментов, таких как каталаза, пероксиредоксины, глутаредоксин и глутатионпероксидазы. При нарушении этих патофизиологических процессов возможности самозащиты снижаются, что приводит к увеличению уровня АФК и необратимым повреждениям ключевых клеточных ферментов [31]. Низкий антиоксидантный статус повышает риск развития неблагоприятных сосудистых осложнений. Так, снижение активности глутатионпероксидазы (GPx3) связано с увеличением средней толщины интимо-медиального слоя (ТИМ) сонных артерий и наличием каротидной бляшки, что подтверждает связь между показателем ТИМ и патогенезом атеросклероза у пациентов с СД2 [23].

Также акцентируется внимание на том, что оксид азота, вырабатываемый эндотелиальными клетками, выполняет защитные функции при сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как атеросклероз, благодаря своей способности усиливать вазодилатацию, подавлять воспалительные реакции и активировать агрегацию тромбоцитов. Проблемы с синтезом и биодоступностью оксида азота могут привести к дисфункции эндотелия. Кроме того, оксид азота может быть инактивирован окислительным стрессом, вызванным взаимодействием AGE-RAGE, что приводит к увеличению продукции токсичного пероксинитрита, побочного продукта оксида азота. Путь AGE-RAGE также стимулирует образование ингибитора синтазы оксида азота асимметричного диметиларгинина (ADMA), что также негативно влияет на функцию эндотелия [204].

Гипергликемия и дислипидемия также способствуют адгезии моноцитов к эндотелию, что связано с ингибированием продукции оксида азота и увеличением уровня эндотелина-1, E-селектина, молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и VCAM-1, а также активирующих факторов, таких как ангиотензин II и ингибиторы активаторов плазминогена [104]. В результате моноциты проникают в субэндотелиальную область, дифференцируясь в макрофаги, которые выделяют провоспалительные цитокины [180]. Вследствие этого окисление ЛПНП происходит на поздних стадиях модификации, и эти модифицированные атерогенные ЛПНП поглощаются макрофагами, приводя к образованию пенистых клеток и развитию атеросклероза. Известно, что AGE активируют процессы, связанные с адгезией и проницаемостью эндотелиальных клеток, способствуя развитию воспалительной реакции и увеличивая продукцию цитокинов [180, 9]. В литературе предполагается, что гликирование ЛПНП — это одна из форм атерогенной модификации [178]. На Рисунке 2 показан патогенез развития атеросклероза при сахарном диабете, что свидетельствует о вовлечении воспалительных механизмов на разных стадиях процесса.

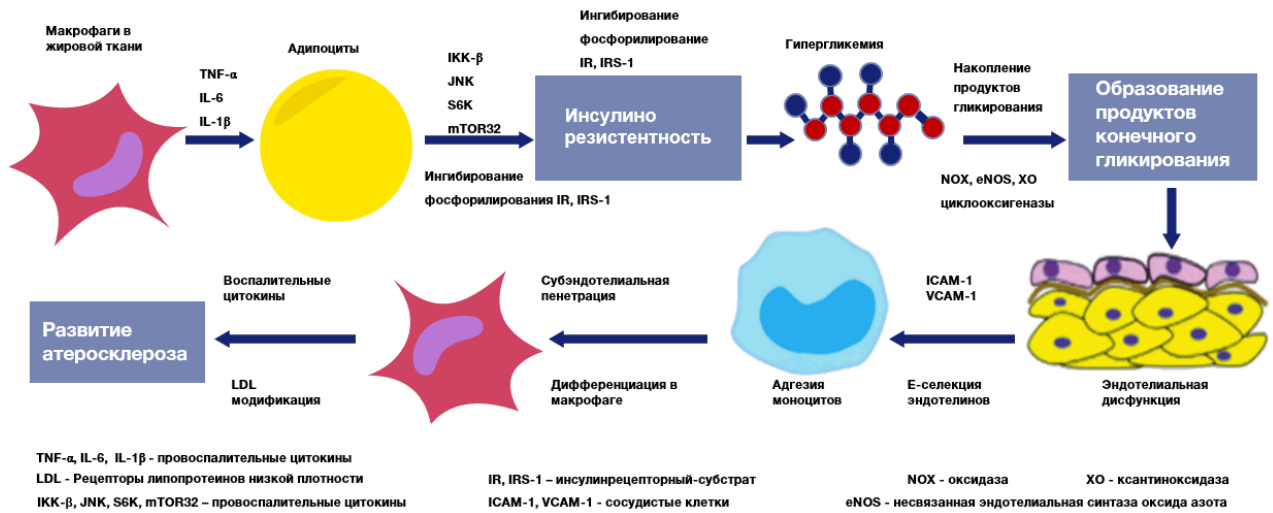


Рисунок 2 – Механизмы развития атеросклероза при сахарном диабете [87]

В условиях гипергликемии, когда контроль уровня глюкозы недостаточный, AGE длительное время накапливаются в организме. Этот феномен, известный как «метаболическая память», описывается как долговременное влияние исходного гликемического статуса на риск развития микро- и макрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом [86].

Изучено, что первостепенная роль в патогенезе как атеросклеротических изменений, так и других сердечно-сосудистых осложнений, не ассоциированных с ишемией, отводится эндотелиальной дисфункции. Факторы, выделяемые эндотелием, такие как оксид азота, эндотелин-1 и ангиотензин II, активно регулируют функции кардиомиоцитов. При диабете эндотелиальная дисфункция негативно влияет на метаболизм кардиомиоцитов и может стать причиной микроциркуляторных расстройств, что является основным механизмом развития диабетической кардиомиопатии [64, 65]. Отложение AGE микрососудов миокарда инициирует воспалительные процессы в сосудах и снижает выработку оксида азота (NO). Это также приводит к увеличению продукции активных форм кислорода (АФК) в кардиомиоцитах посредством NADPH-оксидазы, что способствует усилению перекрестного связывания компонентов соединительной ткани и развитию фиброза. В результате таких изменений возрастает риск ремоделирования левого желудочка и появления диастолической дисфункции. В недавнем мета-анализе была установлена связь между развитием миокардиального

фиброза и клинически-диагностированным СД2, что объясняется нарушением контроля гликемии, хотя необходимо провести дополнительные исследования, чтобы лучше понять механизмы этой связи [45]. Кроме того, дисфункция эндотелия, сопутствующая повышенной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и иммунным нарушениям, играет ключевую роль в патофизиологии артериальной гипертензии, которая является одним из основных сопутствующих заболеваний диабета. Таким образом, механизмы, связанные с диабетом, способствуют развитию сердечной недостаточности как через прямые нарушения в регуляции метаболизма сердца, так и опосредованно, через артериальную гипертензию и коронарный атеросклероз [141].

1.5 Современные терапевтические стратегии лечения сахарного диабета 2 типа и его сердечно-сосудистых осложнений

Современные традиционные классы препаратов для лечения СД2 включают производные сульфонилмочевины (стимулируют высвобождение инсулина из поджелудочной железы); бигуаниды (уменьшают выработку глюкозы в печени, снижают инсулинорезистентность); тиазолидиндионы или агонисты рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR) (усиливают действие инсулина); глиниды (вызывают усиление секреции инсулина); ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) (за счет блокирования активности ДПП-4 вызывают повышение базальной и стимулированной секреции ГПП-1, ГИП); ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) (вызывают снижение обратного всасывания глюкозы в проксимальных канальцах нефрона, выведение с мочой избытка глюкозы); агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1(аГПП-1) (усиливают секрецию инсулина, подавляют избыточную секрецию глюкагона). Эти препараты могут назначаться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими средствами [36, 139].

1.5.1 Бигуаниды

Бигуаниды (метформин) являются препаратами первого выбора при лечении СД2. Их действие основано не только на ингибировании глюконеогенеза в печени, что снижает продукцию глюкозы, а также улучшает передачу сигналов инсулина и увеличивает поглощение глюкозы скелетными мышцами, стимуляции секреции ГПП-1 L-клетками кишечника. Согласно последним данным, отражающих изменения на молекулярном уровне, метформин накапливается в митохондриях клеток в 1000 раз выше, чем во внеклеточной среде, уменьшая митохондриальное дыхание, блокируя митохондриальную дегидрогеназу гликофосфата. Бигуаниды не увеличивают риск развития гипогликемии, приводят к снижению веса за счет уменьшения инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, а также могут снижать развитие и прогрессирование некоторых сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, сердечно-ревматоидных заболеваний посредством влияния на микро- и макрососудистые осложнения [53, 114]. Также стоит отметить, что помимо приведенных механизмов действия метформина, обращает внимание положительное влияние метформина на иммунную систему пациентов с СД2 посредством влияния на моноциты/макрофаги и уменьшение секреции противовоспалительных цитокинов, таких как, например, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, уменьшении молекул адгезии в плазме крови, участвующие в прилипанию нейтрофилов и моноцитов/макрофагов к сосудистой стенке, снижению фибринолиза. Однако они могут вызывать побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как диарея, тошнота, рвота и дискомфорт, а также могут привести к лактоацидозу и нарушению всасывания витамина В12 [160]. Вследствие этого широко используется пролонгированная форма метформина. Благодаря уникальной формуле, высвобождение метформина происходит в верхних отделах кишечника, что минимализирует гастроинтестинальные нежелательные явления и позволяет использовать препарат однократно в сутки. Данная группа также разрешена для лечения

преддиабетических заболеваний. Поскольку СД2 является прогрессирующим заболеванием, большинству пациентов требуется дополнительная терапия [196].

1.5.2 Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) представляют собой класс гипогликемических средств, которые имеют значительный потенциал для лечения СД2. аГПП-1 относится к инкретиновым гормонам и способен увеличивать секрецию инсулина в зависимости от уровня глюкозы, а также подавлять секрецию глюкагона при гипергликемии. аГПП-1 рекомендуются как предпочтительная первая инъекционная терапия при СД2, так как они могут снижать уровень глюкозы, сравнимо с инсулином, но с меньшим риском гипогликемии [73]. Дополнительные преимущества этой группы препаратов включают значительное улучшение уровня HbA1c, низкий риск развития гипогликемии, улучшение чувства насыщения и снижение веса за счет замедленного опорожнения желудка, а также центральное влияние на центр насыщения [58]. Структурные различия среди аГПП-1 влияют на продолжительность их действия, а состав и дозировка влияют на гипогликемическую эффективность, потерю веса и профиль побочных эффектов [115]. Различные химические модификации аГПП-1 объясняют индивидуальные фармакокинетические свойства различных аГПП-1, которые подразделяются на препараты короткого и длительного действия. Короткодействующие аГПП-1 снижают постпрандиальную гликемию за счет замедленного опорожнения желудка, что уменьшает скорость поступления пищи в двенадцатиперстную кишку и всасывание глюкозы в кровь. Кроме того, было показано, что аГПП-1 короткого действия снижают также уровень липидов в крови после приема пищи. аГПП-1 длительного действия способствуют лучшему гликемическому контролю за счет поддержания более высоких уровней инсулина натощак и большего снижения уровня HbA1c. В отличие от агонистов короткого действия, аГПП-1 длительного действия не оказывают значительного влияния на моторику желудка при

длительном применении, что связано с тахифилаксией, то есть снижением эффекта на опорожнение желудка со временем из-за постоянной активации рецептора ГПП-1. Выбор между агонистами короткого и длительного действия зависит от профиля заболевания и индивидуальных особенностей пациента [118]. Эффективность агонистов рецептора ГПП-1 и их профиль побочных эффектов зависят от частоты введения [68]. Наиболее частыми побочными эффектами являются желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея), местные реакции в месте инъекции и гипогликемия [130]. Агонисты рецепторов ГПП-1 положительно влияют на сердечно-сосудистые факторы риска, такие как масса тела, гликемический контроль, уровень липопротеинов натошак и постпрандиальные уровни липопротеинов, а также могут уменьшать воспаление и улучшать стабильность бляшек [131]. Антиатеросклеротический эффект ГПП-1 был показан в экспериментах на животных и клеточных культурах. Высокая экспрессия ГПП-1 в эндотелиальных клетках, моноцитах и макрофагах, играющих важную роль в развитии атеросклероза, может вызывать эффекты, предотвращающие образование атеросклеротических бляшек, что требует дальнейшего изучения [24]. Было показано, что аГПП-1 снижают выработку АФК, активацию молекул адгезии, таких как VCAM-1, MCP-1, E-селектин и ICAM-1, что приводит к снижению накопления моноцитов в сосудистой стенке и замедлению прогрессирования и стабилизации бляшек [73].

Важным свойством аГПП-1 является их устойчивость к деградации и ингибированию ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4). Это имеет большое значение для разработки новых аГПП-1 и привело к созданию нового класса препаратов — ингибиторов ДПП-4.

Одним из наиболее современных и многообещающих классов препаратов для лечения СД2 являются агонисты рецепторов глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП). Эти препараты, как и агонисты рецепторов ГПП-1, относятся к инкретиновым гормонам. Агонисты ГИП способствуют повышению чувствительности к инсулину и улучшению состояния жировой ткани посредством усиления инсулиновых сигналов, снижения инфильтрации

провоспалительных иммунных клеток, а также уменьшения накопления и окисления липидов [72]. Перспективным направлением является разработка терапевтических агентов для лечения СД2, воздействующих на рецепторы ГИП и ГПП-1, то есть создание двойных агонистов рецепторов ГИП/ГПП-1 [33]. В ходе ряда исследований было установлено, что двойной агонист рецепторов ГИП/ГПП-1 тирзепатид улучшает контроль уровня глюкозы в крови, а также способствует снижению веса и аппетита у пациентов [69]. Примечательно, что агонисты ГИП демонстрируют антиатеросклеротическую активность, что связано со снижением окислительного стресса и уменьшением высвобождения воспалительных цитокинов [99].

1.5.3 Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Ингибиторы ДПП-4 представляют собой класс пероральных сахароснижающих препаратов, которые применяются для достижения контроля уровня глюкозы в крови, используя физиологические механизмы, обладают низким риском развития гипогликемий. Они способствуют стимулированию секреции инсулина и снижению выделения глюкагона, а также улучшают долгосрочную функцию и регенерацию β -клеток [19, 42, 48]. Ряд экспериментов на диабетических моделях грызунов показал, что применение ингибиторов ДПП-4 на протяжении двух-трех месяцев приводило к повышению пула функционирующих β -клеток за счет усиления их пролиферации и препятствия процессам апоптоза. Хотя другие исследования не обнаружили значительного влияния этих ингибиторов на общее количество β -клеток, большинство работ отмечают восстановление нормального соотношения между α - и β -клетками, а также увеличение уровня инсулина в островках поджелудочной железы. В клинических испытаниях улучшение функции β -клеток у пациентов с СД2 под воздействием ингибиторов ДПП-4 было установлено на основе показателей базальной секреции инсулина, таких как увеличение индекса НОМА- β и снижение соотношения «проинсулин/инсулин». Также наблюдалось улучшение параметров стимулированной секреции, более

значительных для оценки действия инкретиномиметиков, включая рост инсулиногенного индекса, увеличение площади под кривой для постпрандиального инсулина, скорректированной по уровню глюкозы, а также улучшение результатов тестов толерантности к глюкозе. Позитивные изменения от использования ингибиторов ДПП-4 сохранялись на протяжении до двух лет в ходе продолженных клинических исследований. Эти препараты хорошо переносятся пациентами и демонстрируют умеренную гипогликемическую эффективность с минимальным риском побочных эффектов, таких как гипогликемия и увеличение веса [75].

Все ингибиторы ДПП-4 уменьшают разрушение ГПП-1 и ГИП за счет блокировки фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), что приводит к повышению уровней эндогенных инкретинов. В организме ДПП-4 быстро метаболизирует эндогенные инкретины: период полужизни ГПП-1, синтезируемого L-клетками тонкой кишки, равняется 1-2 минутам, ГИП, который в свою очередь продуцируется K-клетками, 2-3 минутам. Семейство сериновых дипептидаз, основными представителями которых являются ДПП (4-го, 7-го, 8-го, 9-го типов), белок активации фибробластов α (FAP- α , сепраза) и пролилкарбоксипептидаза (ангиотензиназа C) имеют разнообразное распределение в организме и отличаются субстратной специфичностью. ДПП-4 является самым изученным ферментом среди сериновых дипептидаз; циркулирует в крови, а также локализуется на плазматических мембранах множества клеток: преимущественно на эпителии экзокринных желез (поджелудочная железа), также экспрессия выявлена в желудочно-кишечном тракте (тонкая и толстая кишки), мочевыводящих путях (проксимальные извитые канальца почек). Менее выраженная экспрессия определяется на эндотелии сосудов, клетках печени и активированных лимфоцитах. Данный фермент метаболизирует не менее 60 различных субстратов, к которым относятся ростовые факторы, хемокины, нейропептиды и вазоактивные пептиды. ДПП-4 играет важную роль в инактивации инкретинов ГПП-1, ГПП-2 и ГИП. Роль ДПП-4 не ограничена ферментным звеном, имеются свидетельства о влиянии ДПП-4 как на клетки врожденного иммунитета

(дендритные клетки и моноциты), так и на приобретенного иммунитета (Т-лимфоциты), что указывает на участие в регуляции процессов воспаления. В связи с распространенной локализацией рецепторов к ДПП-4 и ГПП-1 вопросом времени было изучение передачи внутриклеточных сигналов данной группы. Было выявлено участие в развитии процессов оксидативного стресса, механизмах развития инсулинорезистентности, участие в процессах апоптоза и воспаления, а также метаболизма липидов и прогрессирования атеросклероза. На клетках миелоидного ряда, а именно на лейкоцитах, имеется специфический маркер CD26 (ДПП-4), участие которого доказано в провоспалительном ответе. Имеется положительная связь между активностью CD26 и развитием воспалительных заболеваний и атеросклероза.

У людей с СД2 наблюдается значительное снижение эффекта инкретинов. Причины и механизмы этого явления недостаточно изучены, однако предполагается, что уменьшение числа функционально активных β -клеток и развитие резистентности к инкретиновым эффектам вносят наибольший вклад в патогенез. При этом уровень ГПП-1 и ГИП в большинстве случаев остается неизменным. Это эффект может быть сопоставим с действием ГПП-1РА [59].

Первым ингибитором ДПП-4, получившим одобрение для использования в клинической практике, стал ситаглиптин, который был зарегистрирован в 2006 году. В дальнейшем на рынок вышло еще 11 ингибиторов этого класса. В настоящее время в России доступны восемь различных ингибиторов ДПП-4. Интерес к созданию новых препаратов этого класса остается высоким: несколько молекул, таких как дугаглиптин, кармеглиптин, мелоглиптин и ретаглиптин, находятся на различных стадиях клинических испытаний. Многообещающие соединения были запатентованы, а также выявлены натуральные ингибиторы ДПП-4, полученные из растений, водорослей и рыб. Данная группа препаратов представляет собой объект значительного научного интереса. Они могут оказать помощь пациентам, которые не достигают адекватного контроля глюкозы с помощью традиционной терапии СД2 [48].

1.5.4 Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы, известные как агонисты PPAR или «глитазоны», зарекомендовали себя как эффективные сахароснижающие препараты [176]. PPAR представляют собой семейство рецепторов ядерных гормонов, активируемых лигандами, которые действуют как факторы транскрипции, индуцируемые лигандами. Существует несколько типов рецепторов PPAR, каждый из которых оказывает различное воздействие на клетки-мишени: PPAR α регулирует метаболизм жирных кислот и снижает уровень липидов; PPAR δ (также известный как PPAR β) участвует в окислении жирных кислот и регулирует уровень глюкозы и холестерина в крови; PPAR γ регулирует адипогенез, биосинтез липидов, энергетический баланс, воспалительные процессы, а также ответ тканей-мишеней на инсулин [77, 103]. PPAR локализуются на широком спектре тканей: тип PPAR α имеет выраженную экспрессию в клетках печени и кишечника, а также моноцитах/макрофагах и эндотелиальных клетках; PPAR β/δ находится в скелетных мышцах, адипоцитах, макрофагах, легких, головном мозге и коже; PPAR γ (PPAR γ -1, γ -2 и γ -3) экспрессируются в тканях-мишенях инсулина (скелетные мышцы и печень), сердце и кишечнике, при этом распространенность PPAR γ 1 самая обширная, PPAR γ 2 более избирателен – жировая ткань, а PPAR γ 3 – в макрофагах, толстой кишке и белой жировой ткани (WAT) [105]. Природными лигандами для рецепторов PPAR являются жирные кислоты и эйкозаноиды [205]. Тиазолидиндионы непосредственно активируют PPAR γ , что способствует превращению мезенхимальных стволовых клеток в адипоциты и увеличивает липогенез в периферических адипоцитах. Эти вещества также помогают снизить уровень триглицеридов в печени и других тканях, уменьшая активность висцеральных адипоцитов и повышая уровень адипонектина [108]. В результате улучшаются показатели инсулинорезистентности, а также наблюдаются снижение дислипидемии, противовоспалительной активности и улучшение эндотелиальной функции [83, 108]. Агонисты PPAR γ способствуют угнетению фенотипа M1, подавляя экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза

опухоли- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6. Дифференцировка макрофагов по M2-пути также увеличивает уровень экспрессии PPAR γ , что считается одним из механизмов их противовоспалительного и антиатеросклеротического действия [146]. Кроме того, было установлено, что PPAR γ регулирует активность MAPK, уменьшая активность N-концевой c-Jun киназы (JNK) и p38 в толстой кишке, что приводит к подавлению экспрессии генов, отвечающих за воспалительные процессы [156]. Другие исследования указывают на положительное влияние активации PPAR на ядерный фактор транскрипции NF- κ B, который участвует во многих воспалительных реакциях [101]. Позитивный эффект тиазолидиндионов на функцию эндотелия связан с усилением инсулинозависимого выделения эндотелиального оксида азота, увеличением экспрессии фактора роста эндотелия сосудов и снижением уровня экспрессии эндотелина-1 [117].

Тиазолидиндионы хорошо переносятся пациентами благодаря отсутствию выраженных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, что отличает их от других гипогликемических препаратов. Тем не менее, они могут привести к увеличению массы тела и задержке жидкости, что, в свою очередь, может стать причиной периферических отеков и сердечной недостаточности [172]. Самым известным представителем тиазолидиндионов, используемых в клинической практике, является пиоглитазон, который действует как агонист PPAR γ . Троглитазон, первый препарат из этой группы, был снят с рынка из-за серьезной гепатотоксичности, розиглитазон был противопоказан пациентам с сердечной недостаточностью и не используется в РФ в связи с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время исследуются двойные, селективные или тройные агонисты PPAR $\alpha/\gamma/\delta$, поскольку PPAR α и PPAR δ обладают значительной жиросжигающей активностью и могут смягчать побочные эффекты агонистов PPAR γ [54, 122]. Исследования с использованием суррогатных маркеров атеросклероза, таких как КИМ сонных артерий, демонстрируют снижение прогрессирования этого процесса у пациентов, принимавших тиазолидиндионы [110, 149].

1.6 Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

В последние годы использование ингибиторов НГЛТ-2 значительно возросло, и они рассматриваются как препараты первой линии для лечения пациентов с СД2 и установленным сердечно-сосудистым заболеванием. Эти препараты оказывают положительное влияние на гликемический профиль и сердечно-сосудистый статус при диабете, а также обладают метаболическими преимуществами, такими как потеря веса, снижение артериального давления и улучшение функции почек [82, 190]. Основные представители этой группы препаратов, применяемые в клинической практике для лечения СД2, включают канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин и сотаглифлозин [17, 171]. Ингибиторы НГЛТ-2 снижают уровень глюкозы в крови независимо от инсулина; механизм действия данной группы обусловлен ингибированием реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек, способствующей выведению глюкозы с мочой [79, 145, 162]. Среди всех рецепторов НГЛТ, участвующих в транспорте глюкозы, наиболее изученными являются подтипы 1 и 2. Рецепторы подтипа 1 в основном обнаруживаются в клетках миокарда, тогда как рецепторы подтипа 2 не присутствуют в кардиомиоцитах и преимущественно локализируются в проксимальных извитых канальцах почек. Основная реабсорбция глюкозы происходит в проксимальных канальцах благодаря НГЛТ-2, а оставшаяся незначительная часть (около 10%) подвергается обратному всасыванию через белки НГЛТ-1, расположенные в более дистальных участках. В случае отсутствия или ингибирования НГЛТ-2, способность почек к реабсорбции глюкозы снижается до примерно 80 г/сут, что является результатом работы остаточного механизма через НГЛТ-1. НГЛТ-2 функционирует как высокопроизводительный, но низкоаффинный транспортер, расположенный в первом сегменте проксимальных канальцев и отвечающий за реабсорбцию около 90% отфильтрованной глюкозы, а также за перенос натрия вместе с глюкозой против градиента концентрации. Остаточная глюкоза, в свою очередь, реабсорбируется высокоаффинным, но низкопроизводительным транспортером НГЛТ-1 в дистальном сегменте

проксимальных канальцев. Ингибирование рецепторов НГЛТ-2 приводит к блокированию обратной реабсорбции глюкозы в почках. Также ингибиторы НГЛТ-2 способны ослаблять передачу сигналов глюкагона в печени путем воздействия на его рецепторы. Кроме того, ингибиторы НГЛТ-2 снижают артериальное давление, что, вероятно, связано с несколькими факторами, включая потерю веса, диуретический эффект (увеличение экскреции натрия) и уменьшение ригидности артериальных стенок [39, 40, 62]. Исследования также показали прямое кардиопротекторное действие этих препаратов на миокард. Ингибиторы НГЛТ-2 обладают противовоспалительным действием на сосуды, снижая экспрессию воспалительных молекул, таких как моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, молекулы адгезии сосудистых клеток-1 и молекулы межклеточной адгезии [49]. Также было отмечено, что они снижают вызванный глюкозой высокий уровень окислительного стресса и индукции RAGE [63].

Важно отметить, что основные группы современных сахароснижающих препаратов обладают различным противовоспалительным действием, что может существенно влиять на их эффективность при лечении диабета и сопутствующих заболеваний [100]. Основные противовоспалительные механизмы действия этих препаратов представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Метаболические и противовоспалительные эффекты современных сахароснижающих препаратов

Группа препаратов	Механизм действия	Метаболические эффекты	Противовоспалительные эффекты
Препараты сульфонилмочевины	Связывается с рецептором сульфонилмочевины (SUR) АТФ-чувствительного калиевого канала на β -клетках поджелудочной	Усиление высвобождения инсулина из островков поджелудочной железы	- Ингибируют инфламмасому NLRP3 [179], снижают выработку провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) [96]; - Ингибируют окислительно-воспалительный путь (активированные митохондрии, активные формы кислорода, iNOS) [96]; - Увеличивают выработку противовоспалительных цитокинов (IL-10 и TGF- β) [96]

Продолжение Таблицы 2

Бигуаниды	Блокируют расщепление жирных кислот за счет активации АМФ-зависимой протеинкиназы поджелудочной железы	Снижают выработку глюкозы в печени за счет уменьшения	<ul style="list-style-type: none"> - Активация АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК) [120, 102]; - Ингибируют провоспалительную сигнализацию по TLR и NF-κB [102]; - Снижают воспалительные цитокины IL-6 и TNF-α [183]
Тиазолидиндионы	Активировать рецепторы PPARα/γ/δ поджелудочной железы	Усиление эффектов инсулина, снижение резистентности к инсулину, уменьшение дислипидемии глюконеогенеза и стимуляция гликолиза	<ul style="list-style-type: none"> - Подавляют воспалительный путь NF-κB [151]; - Регулируют экспрессию противовоспалительных генов [152]; - Снижают активацию макрофагов M1 и увеличивают экспрессию макрофагов M2 [148]
Ингибиторы НГЛТ-2	Ингибировать НГЛТ-2	Способствуют выделению глюкозы с мочой путем ингибирования реабсорбции глюкозы из мочи в проксимальных канальцах почек	<ul style="list-style-type: none"> - Улучшают функцию эндотелия [97]; - Снижают уровень воспаления: IL-6, TNF-α, MCP-1 и CRP в сыворотке крови [32]; - Ингибируют инфламмасому NLRP3 [55]; - Вызывают поляризацию макрофагов M2 [132]
Агонисты ГПП-1	Активировать рецептор GLP-1	Увеличение секреции инсулина глюкозозависимым образом и подавление секреции глюкагона	<ul style="list-style-type: none"> - Снижение воспаления: IL-6, TNF-α, MCP-1 в жировой ткани [74]; - Ингибируют путь NF-κB и JNK [56]; - Снижение CRP [56]
Ингибиторы ДПП-4	Ингибировать рецептор ДПП-4	Стимулирует секрецию инсулина и снижает секрецию глюкагона, улучшает функцию β-клеток	<ul style="list-style-type: none"> - Снижают экспрессию генов воспалительных цитокинов IL-2, TNF-α, MCP-1 и ингибируют инфламмасому NLRP3 и TLR [13, 51]; - Подавляют активацию NF-κB [52]

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на кафедре эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (ректор–академик РАН, профессор, д.м.н. П.В. Глыбочко).

Проведение диссертационной работы одобрено локальным Комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №18-24 от 18.07.2024 г.)

Исследование выполнено в рамках гранта Российского научного фонда (РНФ) № 22-25-00149.

2.1 Дизайн исследования

Нами было проведено рандомизированное открытое сравнительное исследование. Набор пациентов осуществлялся в течение 2-х лет с 2022 по 2023 гг. на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника №46 Департамента здравоохранения города Москвы» (главный врач поликлиники – Д.В. Серов). В исследование были включены 80 человек, из которых 60 составили пациенты с впервые выявленным СД2, разделенные на 3 группы с помощью генератора случайных чисел в составе пакета Microsoft Office Excel. При включении в исследование пациенту присваивался порядковый номер (код) по возрастанию. В результате участники исследования получили рекомендации по приему сахароснижающих препаратов: первая группа – пациенты, которым назначен метформин пролонгированного действия 1000 мг/сут (n=20), вторая группа – дапаглифлозин 10 мг/сут (n=20), третья группа – эмпаглифлозин 25 мг/сут (n=20), и 20 пациентов без СД2 составили группу контроля. Дизайн исследования представлен на Рисунке 3.

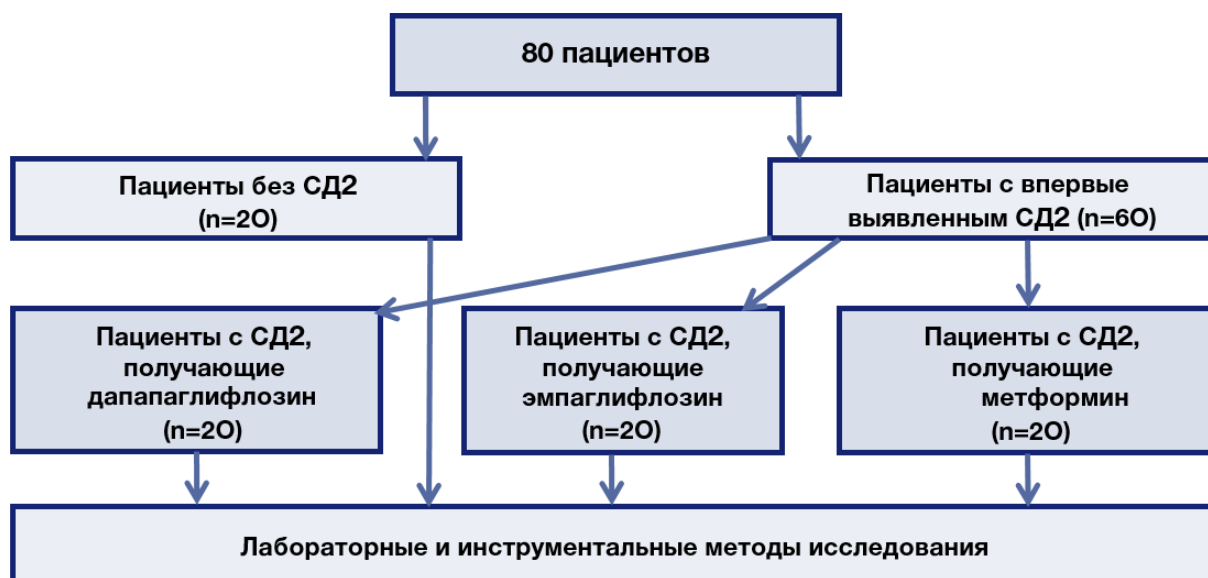


Рисунок 3 – Дизайн исследования

Критерии включения:

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте 35-80 лет;
2. Пациенты с впервые выявленным СД2, ранее не получающие сахароснижающую терапию;
3. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

1. Сахарный диабет 1 типа;
2. Беременность, лактация;
3. Острый ИМ в течение 12 недель до момента включения; ОНМК в течение 12 недель до момента включения;
4. Наличие психических заболеваний;
5. Наличие тяжелых инфекционных заболеваний.

Критерии исключения:

1. Нарушение протокола исследования;
2. Острая хирургическая, травматологическая или другая патология, требующая госпитализации и/или медикаментозной коррекции во время участия в исследовании;
3. Отказ от продолжения участия в исследовании на любом этапе;
4. Беременность.

2.2 Общеклиническое обследование

После получения подписанных информированных согласий у всех обследуемых проведены сбор анамнеза, общеклиническое обследование (оценка роста, веса, ОТ/ОБ, АД, ЧСС, физикальные данные). Клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови (уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), липидный спектр крови (холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП), АСТ, АЛТ, глюкоза, креатинин, мочевины) проводились до назначения терапии и через 3 месяца на фоне проводимой терапии, а также пациентам без СД2 на 1 и 2 визитах. Основные лабораторные исследования были проведены на базе Централизованной клинико-диагностической лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы». Общий анализ крови проводился на гематологическом автоматическом анализаторе «Sysmex ХЕ-2100» Япония. Биохимические показатели (уровень HbA1c, липидный спектр крови (холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП), АСТ, АЛТ, глюкоза, креатинин, мочевины) определяли на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Multi+ фирмы CORMAY, Польша.

2.3 Инструментальные методы исследования

Оценка атеросклеротического статуса проводилась с помощью ультразвукового сканирования сонных артерий в режиме высокого разрешения на ультразвуковом сканере «PHILIPS EPIQ 5» 2020 (США) на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника №46 Департамента здравоохранения города Москвы» (главный врач поликлиники – Д.В. Серов). При обнаружении атеросклеротических бляшек (АСБ) в бассейне сонных артерий расчет степени стеноза проводился по шкале NASCET. Изображения области бифуркации и дистального сегмента общей сонной артерии

фиксируются в 3 проекциях с обеих сторон. Толщина интима-медиа-слоя (ТИМС) на дальней стенке дистального 10-мм фрагмента общей сонной артерии (ОСА) определялась с использованием специализированного программного обеспечения M'ATH (M'ATH, Франция). Для последующего анализа были использованы интегральный показатель ТИМС (среднее значение по результатам 6 измерений ТИМС правой и левой ОСА в 3 проекциях) и показатель степени стеноза, рассчитанный при наличии АСБ по шкале NASCET (шкала оценки степени стеноза, разработанная North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), где 0 баллов – отсутствие стеноза, 1 балл – стеноз до 20%, 2 балла – стеноз от 20 до 50%, 3 балла – стеноз более 50%. Пациентам также было проведено ЭКГ, эхокардиографическое исследование на ультразвуковом сканере «PHILIPS EPIQ 5» 2020 (США) на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника №46 Департамента здравоохранения города Москвы» для оценки ФВ.

2.4 Специальные методы исследования

Всем участникам исследования проводилось определение маркеров воспаления (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β , МСР-1, вчСРБ). Были получены образцы крови для выявления первичной культуры моноцитов/макрофагов, исследования провоспалительной активации моноцитов и выделения ДНК для определения мутаций митохондриального генома. Первичная культура моноцитов/макрофагов крови участников исследования была получена путем выделения лейкоцитарной фракции при центрифугировании в градиенте фиколл-пак с последующей селективной магнитной сортировкой CD14⁺ клеток с использованием колонок LS Columns и парамагнитных наночастиц CD14 MicroBeads, human (Miltenyi Biotec Inc., США). Клетки помещали в культуральный планшет по 500 тыс. клеток в лунку: в одной лунке не проводилась стимуляция для оценки базальной секреции цитокинов; в другой лунке провоспалительная стимуляция проводилась липополисахаридом (ЛПС) в концентрации 1 мкг/мл на первые сутки для оценки

клеточного ответа на воспалительную стимуляцию, а также на шестые сутки для оценки толерантности иммунного ответа на повторную стимуляцию. Анализ провоспалительной активации моноцитов/макрофагов включал измерение базальной и стимулированной концентрации цитокинов в культуральной жидкости через 24 часа инкубации. После забора образцов культуральной жидкости производилась смена среды и культивируемые клетки инкубировали в течение 5 суток без воспалительной стимуляции. На 6 сутки в культуру клеток в опытной лунке (в которой ранее проводилась стимуляция ЛПС) второй раз добавляли ЛПС для повторной стимуляции. Через 24 часа инкубации получали образцы культуральной жидкости для измерения концентрации провоспалительных цитокинов с целью оценки толерантности иммунного ответа моноцитов. Концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, вчСРБ и MCP-1 в культуральной жидкости определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов Human TNF-alpha/TNFSF1A, IL-1beta/IL-1F2, CCL2/MCP-1 IL-6 и IL-8 DuoSet ELISA (R&D Systems, США). Толерантность иммунного ответа оценивали по секреции цитокинов через 24 инкубации после повторной стимуляции ЛПС на 6 сутки культивирования по сравнению с секрецией цитокинов в ответ на первичную стимуляцию.

Для определения уровня мутаций митохондриального генома образцы ДНК получали из образцов цельной крови с использованием коммерческого набора для выделения и очистки ДНК (QIAGEN GmbH, Германия). Концентрацию ДНК в образцах определяли с помощью NanoPhotometer Pearl UV/Vis SDRAM P-34 (IMPLEN, Германия). Уровни гетероплазии мутаций мтДНК m.1555A>G, m.3336T>C, m.5178C>A, m.12315G>A, m.13513G>A, m.14459G>A, m.14846G>A и m.15059G>A определяли методом вырезания 5'-концевой метки (qPCR, TaqMan Assay) на системе для ПЦР в реальном времени 7500 Fast (Applied Biosystems, США).

2.5 Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с использованием программы SPSS 27.0 (SPSS, США). Для проверки типа распределения использовался W-критерий Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, Mean (SD), а также в виде медианы и квартилей, Me [Q1;Q3]. Для оценки различий секреции провоспалительных цитокинов между группами был использован U-критерий Манна-Уитни. Критерий Вилкоксона использовался для внутригрупповых сравнений для анализа динамики клинических данных и воспалительной реакции моноцитов пациентов с диабетом после периода терапии сахароснижающими препаратами с целью выявления наиболее эффективных сахароснижающих препаратов. Корреляционный анализ с использованием коэффициента Пирсона проводился для выявления ассоциации секреции цитокинов культивируемыми моноцитами с клинико-лабораторными характеристиками участников исследования, в том числе с сердечно-сосудистыми факторами риска и показателями атеросклероза для комплексной оценки роли провоспалительной активации моноцитов, мутаций митохондриального генома и традиционных сердечно-сосудистых факторов риска в развитии атеросклероза у пациентов с СД2 по сравнению со здоровыми лицами и определения взаимосвязи секреции воспалительных цитокинов культивируемыми моноцитами с эффективностью сахароснижающей терапии с целью определения сахароснижающих препаратов (метформина пролонгированного действия, дапаглифлозина, эмпаглифлозина) с наиболее выраженной противовоспалительной активностью. Уровень статистической значимости различий был принят $p < 0,05$.

2.6 Общая характеристика пациентов

Для решения поставленных задач в исследование было включено 80 человек, из которых 60 пациентов с впервые выявленным СД2 и 20 человек контрольной

группы без СД2. Основным критерием для формирования групп было наличие впервые выявленного СД2.

Диагноз СД2 устанавливался при наличии двух показателей, находящихся в диабетическом диапазоне: $HbA1c \leq 6,5\%$ и глюкоза ≤ 7 ммоль/л.

Сравнительный анализ исследуемых групп показал сопоставимость по возрасту и полу. Средний возраст пациентов достоверно не отличался ($p=0,167$) и составил в группе с СД2 63 ± 9 лет, в контрольной группе 60 ± 5 лет соответственно.

На долю женщин в группе СД2 приходилось 60% ($n=36$), на долю мужчин – 40% ($n=25$), достоверных отличий по полу между группами с СД2 и без СД2 не было обнаружено ($p=0,263$).

Результаты сравнительной клинико-лабораторной характеристики пациентов с СД2 и участников контрольной группы представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Клинико-лабораторная характеристика участников исследования

Характеристики	Контрольная группа $n=20$	Группа СД 2 типа $n=60$	Достоверность отличий, p
Возраст, годы	60 (5)	63 (9)	0,167
Пол, м/ж	1/9	25/36	0,263
ИМТ, $кг/м^2$	26,6 (3,8)	30,6 (6,3)	<0,001
Артериальная гипертензия, %	38%	69%	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,9 (0,5)	7,8 (1,0)	<0,001
HbA1c, %	6,0 (0,4)	6,8 (0,8)	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,8 (0,8)	5,4 (1,1)	0,126
Триглицериды, ммоль/л	1,3 (0,6)	1,7 (0,9)	0,005
ЛПНП, ммоль/л	2,1 (1,3)	3,4 (1,0)	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	3,7 (3,2)	1,7 (0,7)	<0,001

Продолжение Таблицы 3

ТИМС ОСА, мкм	776 (104)	1113 (187)	<0,001
Степень стеноза СА, %	10 (8)	24 (16)	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	82,6 (10,1)	89,6 (20,8)	0,108
Мочевина, ммоль/л	4,8 (0,7)	7,0 (2,5)	0,009
АЛТ, ЕД/л	23,3 (9,7)	29,3 (20,3)	0,148
АСТ, ЕД/л	26,0 (7,6)	29,8 (19,8)	0,288
Примечание: Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, Mean (SD). HbA1c, гликозилированный гемоглобин; ИМТ, индекс массы тела; ЛПНП, липопротеины низкой плотности; ЛПВП, липопротеины высокой плотности; ТИМС ОСА, толщина интимо-медиального слоя общей сонной артерии; АЛТ, аланинаминотрансфераза; АСТ, аспаратаминотрансфераза.			

В группе пациентов с СД2 был выше индекс массы тела 30,6 (6,3) кг/м² по сравнению с контрольной группой – 26,6 (3,8) кг/м² (p <0,001). При этом 7% участников исследования с СД2 имели нормальный вес, 27% имели избыточную массу тела, 66 % – ожирение 1 или 2 степени. В контрольной группе 35% участников имели нормальный ИМТ, 45% имели избыточный вес и 20% – ожирение 1 степени.

Пациенты группы СД2 имели достоверно более высокие показатели гликемии. Средний уровень глюкозы натощак составил 7,8 (1,0) ммоль/л в группе СД2 и 4,9 (0,5) ммоль/л в контрольной группе (p<0,001); средний уровень HbA1c составил 6,8 (0,8) % в группе СД2 и 6,0 (0,4) % в контрольной группе (p <0,001). При обследовании контрольной группы выявлен 1 случай предиабета.

Дислипидемия также чаще встречалась в группе СД2. По показателям липидного профиля крови в группе СД2 значимо был выше уровень ЛПНП – 3,4 (1,0) ммоль/л по сравнению с контрольной группой – 2,1 (1,3) ммоль/л (p<0,001) и достоверно ниже уровень ЛПВП – 1,7 (0,7) ммоль/л при СД2 и 3,7 (3,2) ммоль/л в контрольной группе соответственно (p<0,001). В обеих группах согласно показаниям были назначены статины.

Среднее значение ТИМС ОСА было достоверно выше в группе СД2 по сравнению с контрольной и составило 1113 (187) мкм против 776 (104) мкм в контрольной группе соответственно ($p < 0,001$). Степень атеросклеротического стеноза в каротидном бассейне также была достоверно выше в группе СД2 ($p < 0,001$).

Артериальную гипертензию имели 69% пациентов группы СД2 и 38% лиц группы контроля ($p < 0,001$).

По остальным исследованным параметрам, в том числе, приему гипотензивных и гиполипидемических препаратов, статусу курения группы достоверно не отличались.

В зависимости от назначенной сахароснижающей терапии группа СД2 была разделена на 3 подгруппы: монотерапия дапаглифлозином, эмпаглифлозином и метформином пролонгированного действия. Проведен сравнительный и функциональный анализ М1 поляризации моноцитов, влияния терапии на клинические и метаболические факторы развития атеросклеротического поражения сосудов, ФВ при СД2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с СД2 в зависимости от назначенной терапии (метформин пролонгированного действия, дапаглифлозин, эмпаглифлозин) представлена в Таблице 4.

Группы сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, АД, показателям углеводного и липидного обмена, втеросклероза, функции почек.

Таблица 4 – Клинико-лабораторные характеристики пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа

	Группа Метформин n=20	Группа Дапаглифлозин n=20	Группа Эмпаглифлозин n=20
Возраст, лет	66,9 (10,9)	64,3 (10,6)	69,0 (10,7)
Пол, м/ж	9/11	10/10	6/14
ИМТ, кг/м ²	31,3 (4,8)	32,3 (7,8)	31,6 (6,1)
Сист. АД, мм рт ст	128 (8)	131 (60)	127 (6)

Продолжение Таблицы 4

Диаст. АД, мм рт ст	82 (6)	82 (3)	82 (3)
Курение, %	15	0	15
ИБС, %	30	25	40
Глюкоза, ммоль/л	7,6 (0,7)	8,0 (1,1)	7,8 (1,4)
НbA1c, %	7,0 (0,7)	6,9 (0,6)	6,9 (0,7)
Общий ХС, ммоль/л	5,3 (1,3)	5,8 (1,7)	5,1 (0,8)
ЛПВП, ммоль/л	1,1 (0,3)	1,2 (0,3)	1,5 (1,1)
ТГ, ммоль/л	1,7 (0,9)	2,6 (3,2)	1,4 (0,8)
ЛПНП, ммоль/л	3,4 (1,0)	3,7 (1,1)	3,1 (0,9)
ТИМС ОСА, мкм	1,079 (0,126)	1,098 (0,198)	1,168 (0,183)
Атеросклероз ОСА, %	50	55	60
Креатинин, мкмоль/л	95,5(25,8)	87,0(16,6)	91,4(20,1)
Мочевина, ммоль/л	6,9(2,7)	7,6(2,6)	6,5(2,2)
АЛТ, ЕД/л	33,4(18,8)	33,0(26,3)	20,8(10,0)

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, Mean (SD). Т-критерий. Достоверных отличий между группами не выявлено по всем показателям, $p > 0,05$.

НbA1c, гликозилированный гемоглобин; ИМТ, индекс массы тела; ИБС, ишемическая болезнь сердца; ТГ, триглицериды; ЛПНП, липопротеиды низкой плотности; ЛПВП, липопротеиды высокой плотности; ТИМС ОСА, толщина интимо-медиального слоя общей сонной артерии; СА, сонная артерия; АЛТ, аланинаминотрансфераза; АСТ, аспаратаминотрансфераза.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Исследование провоспалительной активации моноцитов

В настоящее время хроническое воспаление рассматривается важным звеном механизма развития СД2. Нарушение толерантности воспалительного ответа моноцитов является важным механизмом патогенеза хронического воспаления. Глюкозотоксичность и липотоксичность лежат в основе провоспалительной активации моноцитов, являются одним из механизмов патогенеза хронического воспаления, приводящего к прогрессированию СД2, сосудистых осложнений, в том числе атеросклеротических изменений.

Провоспалительная активация моноцитов оценивалась по уровню базальной и ЛПС-стимулированной секреции провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β и МСР-1.

Результаты оценки базальной, стимулированной секреции и секреции цитокинов в ответ на повторную стимуляцию представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Секреция воспалительных цитокинов культивируемыми моноцитами/макрофагами участников исследования

Уровень цитокинов		Контрольная группа, n=20	Группа СД 2 типа, n=60	p
ФНО- α , пг/мл	Базальная	78 [53;116]	415 [208;950]	<0,001
	Стимулированная	2785 [1681;4166]	2590 [1753;4892]	0,478
	Повторная стимуляция	91 [73;146]	197 [135;251]	<0,001
ИЛ-1 β , пг/мл	Базальная	84 [48;108]	92 [53;114]	0,547
	Стимулированная	753 [575;1038]	626 [347;1062]	0,130
	Повторная стимуляция	89 [71;101]	75 [55;117]	0,352
МСР-1, пг/мл	Базальная	1681 [1286;2415]	4000 [2450;6932]	<0,001
	Стимулированная	14434 [8771;19703]	25437 [10467;32908]	0,008
	Повторная стимуляция	3109 [2307;4086]	4701 [2961;9028]	0,004

Продолжение Таблицы 5

ИЛ-6, пг/мл	Базальная	878 [855;898]	4774 [4231;5548]	<0,001
	Стимулированная	29457 [18807;50453]	45911 [30575;60608]	0,083
	Повторная стимуляция	943 [924;1042]	1176 [1040;1431]	0,051
ИЛ-8, пг/мл	Базальная	1944 [1360;4115]	18802 [7242;25753]	<0,001
	Стимулированная	30014 [14568;32736]	62316 [51825;66373]	<0,001
	Повторная стимуляция	9241 [3324;12071]	10348 [6064;18232]	0,016
Примечание: Данные представлены в виде Me [Q1;Q3]. ИЛ-1 β , интерлейкин-1 β ; ИЛ-6, интерлейкин-6; ИЛ-8, интерлейкин-8; ФНО- α , фактор некроза опухоли- α ; МСР-1, моноцитарный хемотаксический протеин-1.				

У пациентов с СД2 достоверно выше показатели базальной секреции ФНО- α – 415 пг/мл [208;950], МСР-1 – 4000 пг/мл [2450;6932], ИЛ-6 – 4774 пг/мл [4231;5548], ИЛ-8 – 18802 пг/мл [7242;25753], $p < 0,001$. Стимулированная секреция ИЛ-8 в группе СД2 составила 62316 пг/мл [51825;66373] и достоверно отличалась от секреции ИЛ-8 в контрольной группе – 30014 пг/мл [14568;32736], $p < 0,001$. Стимулированная секреция МСР-1 также была значимо выше в группе СД2 – 25437 пг/мл [10467;32908] по сравнению с контрольной группой – 14434 пг/мл [8771;19703], $p = 0,008$. Уровень ЛПС-стимулированной секреции ИЛ-6 был выше при СД 2 типа, но не достиг статистической значимости.

После повторной стимуляции в группе СД2 были значимо выше уровни ФНО- α – 197 пг/мл [135;251] ($p < 0,001$), МСР-14701 пг/мл [2961;9028] ($p = 0,004$) и ИЛ-8 – 10348 пг/мл [6064;18232] ($p = 0,016$) по сравнению с контрольной группой – 91 пг/мл [73;146], 3109 пг/мл [2307;4086] и 9241 пг/мл [3324;12071] соответственно. При этом уровень повторно стимулированной секреции ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, МСР-1 и ФНО- α в обеих группах был значительно ниже, чем уровень секреции после первой стимуляции, что демонстрирует наличие толерантности иммунного ответа макрофагов в отношении секреции ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, МСР-1 и ФНО- α , поскольку толерантность иммунного ответа рассматривается как сниженный ответ на

повторную ЛПС-стимуляцию после возвращения клеток в неактивированное состояние.

Полученные нами результаты демонстрируют наличие более выраженного воспалительного ответа у пациентов с впервые выявленным СД2 в сравнении с контрольной группой. Результаты исследования демонстрируют провоспалительную активацию моноцитов-макрофагов с повышенной секрецией цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, МСР-1 и ФНО- α у пациентов с впервые выявленным СД2.

3.2 Оценка гетероплазмии митохондриального генома в исследуемых группах

Учитывая данные литературы известно, что гетероплазмии митохондриального генома могут быть одной из важных причин развития АС. Для изучения и выявления взаимосвязей с провоспалительными цитокинами, нами были рассмотрены определенные варианты гетероплазмий митохондриального генома.

Результаты оценки гетероплазмии митохондриального генома представлены в Таблице 6

Таблица 6 – Уровень гетероплазмии вариантов митохондриального генома у пациентов с СД2 по сравнению с контрольной группой

Вариант гетероплазмии мтДНК	Контрольная группа	Группа СД 2 типа	Достоверность отличий, p
m.12315G>A, %	35 (7)	42 (5)	0,029
m.14459G>A, %	23 (4)	28 (3)	0,048
m.15059G>A, %	28 (10)	43 (11)	0,006
m.13513G>A, %	47 (7)	35 (5)	0,043
m.14846G>A, %	36 (8)	28 (7)	0,012
m.1555A>G, %	35 (8)	34 (7)	0,635
m.5178C>A, %	17 (1)	18 (1)	0,161

Продолжение Таблицы 6

m.3336T>C, %	16 (2)	21 (22)	0,287
Примечание: Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, Mean (SD) мтДНК, митохондриальная ДНК.			

Было показано, что уровень мутаций митохондриального генома отличается достоверно между группами пациентов с СД2 и без диабета по следующим вариантам гетероплазии: m.12315G>A, m.13513G>A, m.14459G>A, m.14846G>A, m.15059G>A. Уровень следующих вариантов гетероплазии был достоверно выше в группе пациентов с СД2: m.12315G>A – 42 (5)% против 35 (7)% в контрольной группе, $p=0,029$; m.14459G>A – 28 (3)% против 23 (4)% в контрольной группе, $p=0,048$; m.15059G>A – 43 (11)% против 28 (10)% в контрольной группе, $p=0,006$. Уровень следующих вариантов гетероплазии был выше в контрольной группе: m.13513G>A – 47 (7)% против 35 (5)% в группе СД2, $p=0,043$; m.14846G>A – 36 (8)% против 28 (7)% в группе СД2, $p=0,012$.

Для выявления взаимосвязи провоспалительной активации моноцитов с мутациями митохондриального генома был проведен корреляционный анализ. Анализ в общей выборке и контрольной группе не выявил значимых корреляций между исследованными параметрами. Корреляционный анализ в группе пациентов с СД2 выявил значимую отрицательную корреляцию между уровнем гетероплазии m.13513G>A и уровнями повторно стимулированной и базальной секреции ФНО- α , $r=-0,976$, $p=0,004$ и $r=-0,975$, $p=0,005$, соответственно.

Таким образом, в исследовании выявлен более высокий уровень митохондриальных гетероплазий в группе пациентов с впервые выявленным СД2 по сравнению с контролем без СД2. Можно предположить, что митохондриальные гетероплазии m.12315G>A, m.14459G>A, m.15059G>A являются предикторами развития АС и осложнений СД2.

3.3 Динамика клинико-лабораторных характеристик участников исследования на фоне приема метформина пролонгированного действия

Результаты повторного клинико-лабораторного обследования участников исследования на фоне приема метформина пролонгированного действия в течение трех месяцев представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Динамика клинико-лабораторных характеристик участников исследования на фоне приема метформина пролонгированного действия

Характеристики	До лечения	После лечения	Достоверность отличий, p
ИМТ, кг/м ²	31,3 (4,8)	29,9 (5,3)	0,380
Глюкоза, ммоль/л	7,6 (0,7)	6,1 (0,5)	<0,001
НbA1c, %	7,0 (0,7)	6,3 (0,4)	0,002
Общий холестерин, ммоль/л	5,3 (1,3)	5,8 (1,4)	0,215
Триглицериды, ммоль/л	1,7 (0,9)	2,0 (1,2)	0,273
ЛПНП, ммоль/л	3,4 (1,0)	3,8 (1,2)	0,268
ЛПВП, ммоль/л	1,1 (0,3)	1,3 (0,4)	0,104
ТИМС ОСА, мкм	1079 (126)	1139 (178)	0,224
Креатинин, мкмоль/л	90,5 (25,8)	90,4 (28,6)	0,977
Мочевина, ммоль/л	6,9 (2,7)	6,7 (2,8)	0,507
АЛТ, ЕД/л	33,4 (18,8)	25,2 (12,8)	0,038
АСТ, ЕД/л	29,5 (9,8)	24,9 (11,3)	0,043

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, Mean (SD).

НbA1c, гликозилированный гемоглобин; ИМТ, индекс массы тела; ЛПНП, липопротеиды низкой плотности; ЛПВП, липопротеиды высокой плотности; ТИМС ОСА, толщина интимомедиального слоя общей сонной артерии; АЛТ, аланинаминотрансфераза; АСТ, аспаратаминотрансфераза.

В группе метформина пролонгированного действия выявлено достоверное снижение гликемии с 7,6(0,7) ммоль/л до 6,1 (0,5) ммоль/л (p<0,001) и

гликозилированного гемоглобина с 7,0 (0,7)% до 6,3 (0,4)% ($p < 0,002$). Отмечается положительная динамика в отношении клинико-лабораторных показателей сердечно-сосудистого риска, в том числе, показателей липидного профиля, веса и ИМТ, однако изменения этих показателей не достигли статистической значимости. Также выявлена положительная динамика функции печени на фоне приема пролонгированного метформина.

3.4 Динамика клинико-лабораторных характеристик участников исследования на фоне приема дапаглифлозина

Результаты повторного клинико-лабораторного обследования пациентов на фоне приема дапаглифлозина в течение трех месяцев представлены в Таблице 8.

На фоне приема дапаглифлозина отмечается достоверное снижение уровня гликемии с 8,0 (1,1) ммоль/л до 6,1 (1,2) ммоль/л ($p < 0,001$). Уровень липидов (общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП), АЛТ, АСТ, креатинина, мочевины на фоне приема дапаглифлозина без существенных изменений. Отмечается незначительное снижение ИМТ с 32,3 (7,8) кг/м² до 30,5 (8,0) кг/м² ($p = 0,520$).

Таблица 8 – Динамика клинико-лабораторных характеристик участников исследования на фоне приема дапаглифлозина

Характеристики	До лечения	После лечения	Достоверность отличий, p
ИМТ, кг/м ²	32,3 (7,8)	30,5 (8,0)	0,520
Глюкоза, ммоль/л	8,0 (1,1)	6,1 (1,2)	<0,001
НbA1c, %	7,0 (0,6)	5,9 (1,7)	0,083
Общий холестерин, ммоль/л	5,9 (1,7)	5,4 (0,9)	0,189
Триглицериды, ммоль/л	2,7 (3,3)	1,9 (1,0)	0,236
ЛПНП, ммоль/л	3,7 (1,2)	3,4 (0,8)	0,228
ЛПВП, ммоль/л	1,3 (0,3)	1,4 (0,4)	0,338

Продолжение Таблицы 8

ТИМС ОСА, мкм	1098 (196)	1136 (207)	0,443
Креатинин, мкмоль/л	87,0 (16,6)	86,1 (27,5)	0,807
Мочевина, ммоль/л	7,6 (2,6)	7,4 (2,7)	0,306
АЛТ, ЕД/л	33,0 (26,3)	25,6 (13,4)	0,101
АСТ, ЕД/л	35,2 (30,2)	30,9 (20,4)	0,117

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, Mean (SD).

НbA1c, гликозилированный гемоглобин; ИМТ, индекс массы тела; ЛПНП, липопротеиды низкой плотности; ЛПВП, липопротеиды высокой плотности; ТИМС ОСА, толщина интимомедиального слоя общей сонной артерии; АЛТ, аланинаминотрансфераза; АСТ, аспаргатаминотрансфераза.

3.5 Динамика клинико-лабораторных характеристик участников исследования на фоне приема эмпаглифлозина

Результаты повторного клинико-лабораторного обследования пациентов на фоне приема эмпаглифлозина в течение трех месяцев представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Динамика клинико-лабораторных характеристик участников исследования на фоне приема эмпаглифлозина

Характеристики	До лечения	После лечения	Достоверность отличий, p
ИМТ, кг/м ²	31,6 (6,0)	31,2 (4,6)	0,795
Глюкоза, ммоль/л	7,8 (1,4)	6,2 (0,6)	0,001
НbA1c, %	6,9 (0,7)	6,0 (0,4)	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 (0,8)	4,7 (1,2)	0,272
Триглицериды, ммоль/л	1,4 (0,8)	1,3 (0,6)	0,494
ЛПНП, ммоль/л	3,1 (0,9)	2,9 (1,0)	0,689
ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,1)	1,4 (0,5)	0,611
ТИМС ОСА, мкм	1168 (182)	1043 (134)	0,021
Креатинин, мкмоль/л	91,4(20,1)	95,5(24,1)	0,080
Мочевина, ммоль/л	6,5(2,2)	6,9(2,8)	0,537

Продолжение Таблицы 9

АЛТ, ЕД/л	20,8(10,0)	18,9(8,3)	0,170
АСТ, ЕД/л	24,1(9,7)	23,1(7,2)	0,430

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, Mean (SD).
НbA1c, гликозилированный гемоглобин; ИМТ, индекс массы тела; ЛПНП, липопротеиды низкой плотности; ЛПВП, липопротеиды высокой плотности; ТИМС ОСА, толщина интимомедиального слоя общей сонной артерии; АЛТ, аланинаминотрансфераза; АСТ, аспаратаминотрансфераза.

На фоне трехмесячного приема эмпаглифлозина отмечается значимое снижение уровня гликированного гемоглобина с 6,9 (0,7) % до 6,0 (0,4) %, $p < 0,001$; уровня гликемии с 7,8 (1,4) ммоль/л до 6,2 (0,6) ммоль/л, $p < 0,001$. Отмечается положительная динамика в липидном профиле, однако, изменения этих показателей не достигли статистической значимости. Уровень АЛТ, АСТ, креатинина, мочевины на фоне приема эмпаглифлозина оставались без существенных изменений. Отмечается значимое уменьшение ТИМС ОСА на фоне применения эмпаглифлозина с 1168 (182) мкм до 1043 (134) мкм, $p = 0,021$.

3.6 Результаты иммуноферментного анализа концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α , секретируемых моноцитами пациентов с СД2 на фоне терапии метформином пролонгированного действия, дапаглифлозином, эмпаглифлозином

ИЛ-1 β и ФНО- α являются провоспалительными цитокинами, ингибирующими действие инсулина в жировой ткани и приводящими к нарушению секреции инсулина, что вызывает развитие инсулинорезистентности. Повышенная секреция ФНО- α может быть одной из ведущих причин ускоренного прогрессирования атеросклероза при СД2.

По данным проведенного нами исследования обращает внимание, что через три месяца приема метформина пролонгированного действия достоверно снижалась базальная секреция ИЛ-1 β с 96 [54;116] пг/мл до 74 [34;81] пг/мл ($p = 0,023$) и ФНО- α с 326 [165;413] пг/мл до 168 [118;275] пг/мл ($p = 0,033$), а также

повторно стимулированная секреция ФНО- α с 219 [193;359] пг/мл до 180 [119;261] пг/мл, $p=0,037$. Это отражает толерантность иммунного ответа на фоне приема метформина пролонгированного действия.

При приеме дапаглифлозина через 3 месяца отмечалось снижение секреции ИЛ-1 β и ФНО- α во всех точках, за исключением стимулированной секреции ФНО- α , но достоверное изменение выявлено только в отношении снижения базальной секреции ФНО- α с 989 [419;1482] пг/мл до 187 [94;247] пг/мл ($p<0,001$) и повторно стимулированной секреции ИЛ-1 β с 59 [52;115] пг/мл до 26 [14;61] пг/мл ($p=0,011$).

При приеме эмпаглифлозина положительного влияния на секрецию ИЛ-1 β не обнаружено. Положительный эффект в отношении секреции ФНО- α выражался в снижении уровня базальной секреции с 414 [163;746] пг/мл до 243 [192;340] пг/мл ($p=0,040$), однако также выявлено повышение повторно стимулированной секреции ФНО- α с 147 [128;260] пг/мл до 275 [185;362] пг/мл, $p=0,022$. Это свидетельствует о нарушении толерантности иммунного ответа и прогрессировании воспаления на фоне приема эмпаглифлозина.

Повышение уровня стимулированной секреции ФНО- α и ИЛ-1 β на фоне приема сахароснижающих препаратов свидетельствует об улучшении иммунного ответа культивируемых моноцитов на фоне терапии.

Результаты иммуноферментного анализа концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α , секретируемых моноцитами пациентов с СД2 представлены в Таблицах 10-11.

Таблица 10 – Влияние сахароснижающей терапии на секрецию ИЛ-1 β культивируемыми моноцитами пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Группа	Секреция ИЛ-1 β , пг/мл	При включении	После 3-х месяцев терапии	Достоверность изменений, p
Метформин	Базальная	96 [54;116]	74 [34;81]	0,023
	Стимулированная	422 [295;871]	1372 [344;2465]	0,015
	Повторная стимуляция	73 [46;113]	78 [25;92]	0,232

Продолжение Таблицы 10

Дапаглифлозин	Базальная	87 [51;134]	40 [21;79]	0,079
	Стимулированная	835 [552;1404]	600 [313;1251]	0,411
	Повторная стимуляция	59 [52;115]	26 [14;61]	0,011
Эмпаглифлозин	Базальная	92 [63;97]	77 [19;133]	0,687
	Стимулированная	563 [303;1262]	1382 [152;2612]	0,277
	Повторная стимуляция	83 [66;120]	81 [11;152]	0,469
Примечание: Данные представлены в виде Ме [Q1;Q3].				

Таблица 11 – Влияние сахароснижающей терапии на секрецию ФНО- α культивируемыми моноцитами пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Группа	Секреция ФНО- α , пг/мл	При включении	После 3-х месяцев терапии	Достоверность изменений, р
Метформин	Базальная	326 [165;413]	168 [118;275]	0,033
	Стимулированная	2190 [1625;4637]	3356 [1192;5703]	0,526
	Повторная стимуляция	219 [193;359]	180 [119;261]	0,037
Дапаглифлозин	Базальная	989 [419;1482]	187 [94;247]	<0,001
	Стимулированная	646 [196;4158]	2872 [1916;4880]	0,218
	Повторная стимуляция	182 [105;210]	153 [132;227]	0,737
Эмпаглифлозин	Базальная	414 [163;746]	243 [192;340]	0,040
	Стимулированная	239 [151;2175]	1849 [1011;4052]	0,054
	Повторная стимуляция	147 [128;260]	275 [185;362]	0,022
Примечание: Данные представлены в виде Ме [Q1;Q3].				

Для оценки взаимосвязи секреции воспалительных цитокинов с клинико-лабораторными характеристиками риска развития АС участников исследования был проведен корреляционный анализ.

ФНО- α считается одним из важных факторов, индуцирующих развитие резистентности к инсулину в жировой ткани, это обуславливает развитие СД2 при ожирении, что подтверждают результаты нашего исследования. Обнаружена умеренная прямая взаимосвязь базальной и ЛПС-стимулированной секреции ФНО- α с ИМТ, $r=0,631$, $p<0,001$, и $r=0,582$, $p<0,001$, соответственно. Кроме того, уровень базальной и стимулированной секреции ФНО- α прямо коррелировал с уровнем гликемии, $r=0,427$, $p=0,012$ и $r=0,372$, $p=0,037$, соответственно.

Рисунок 4 демонстрирует корреляцию базальной секреции ФНО- α с ИМТ участников исследования в группе СД2, которая явилась наиболее достоверной по результатам корреляционного анализа.

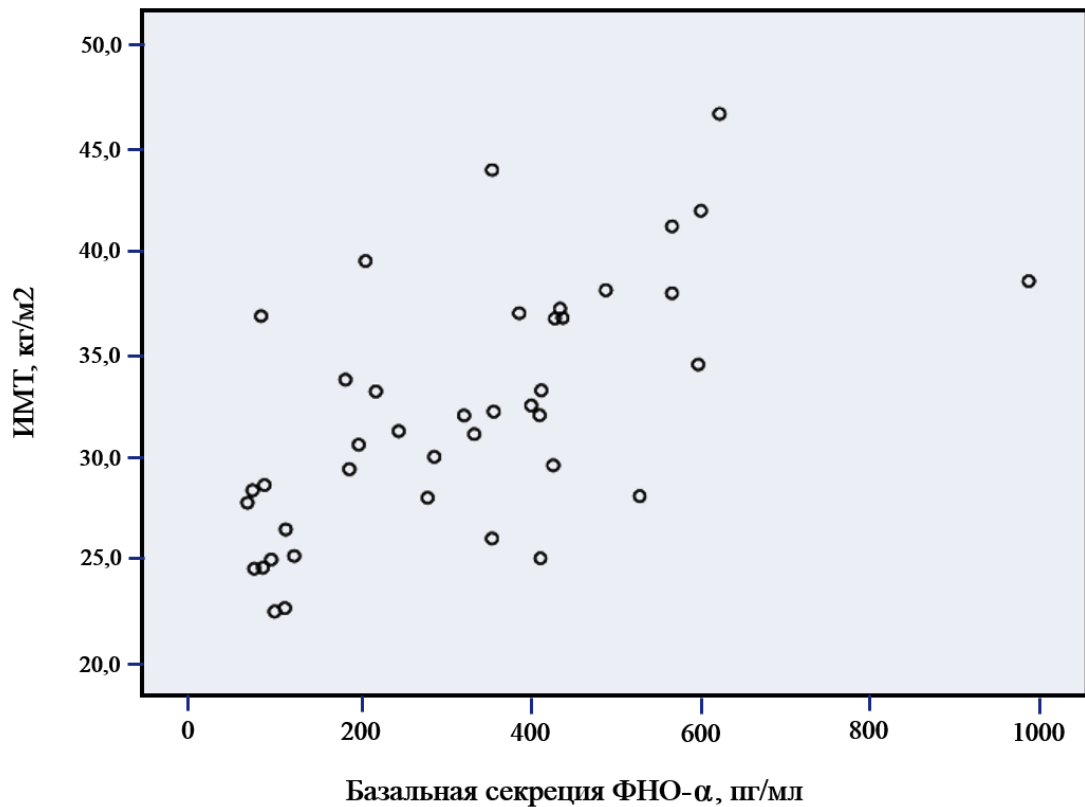


Рисунок 4 – Взаимосвязь базальной секреции ФНО- α и ИМТ у пациентов с СД2. ФНО- α , фактор некроза опухоли- α ; ИМТ, индекс массы тела

В результате анализа корреляции уровней секреции провоспалительных цитокинов со степенью атеросклероза сонных артерий у пациентов с СД2 выявлена умеренная прямая корреляция ЛПС-стимулированной секреции ФНО- α со

степенью атеросклеротического стеноза в бассейне сонных артерий, $r=0,498$, $p<0,001$ (Рисунок 5).

Уровень базальной секреции ИЛ-1 β на фоне трехмесячного приема метформина коррелирует с АЛТ, $r=0,468$, $p=0,037$, и с АСТ, $r=0,638$, $p=0,002$.

У пациентов с СД2 выявлена достоверная корреляция базальной секреции ИЛ-6 с уровнями общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, $r=0,369$, $p=0,043$ и $r=0,435$, $p=0,001$, соответственно.

Базальная секреция МСР-1 у пациентов с СД2 прямо коррелировала с уровнем триглицеридов в сыворотке крови, $r=0,385$, $p=0,003$. Также обращает внимание положительная корреляция между уровнем креатинина у пациентов с СД2 с МСР-1 после повторной стимуляции, $r=0,426$, $p=0,001$.

У пациентов с СД2 показана умеренная прямая корреляция со степенью атеросклероза сонных артерий ЛПС-стимулированной секреции ИЛ-8, $r=0,656$, $p<0,001$ (Рисунок 6).

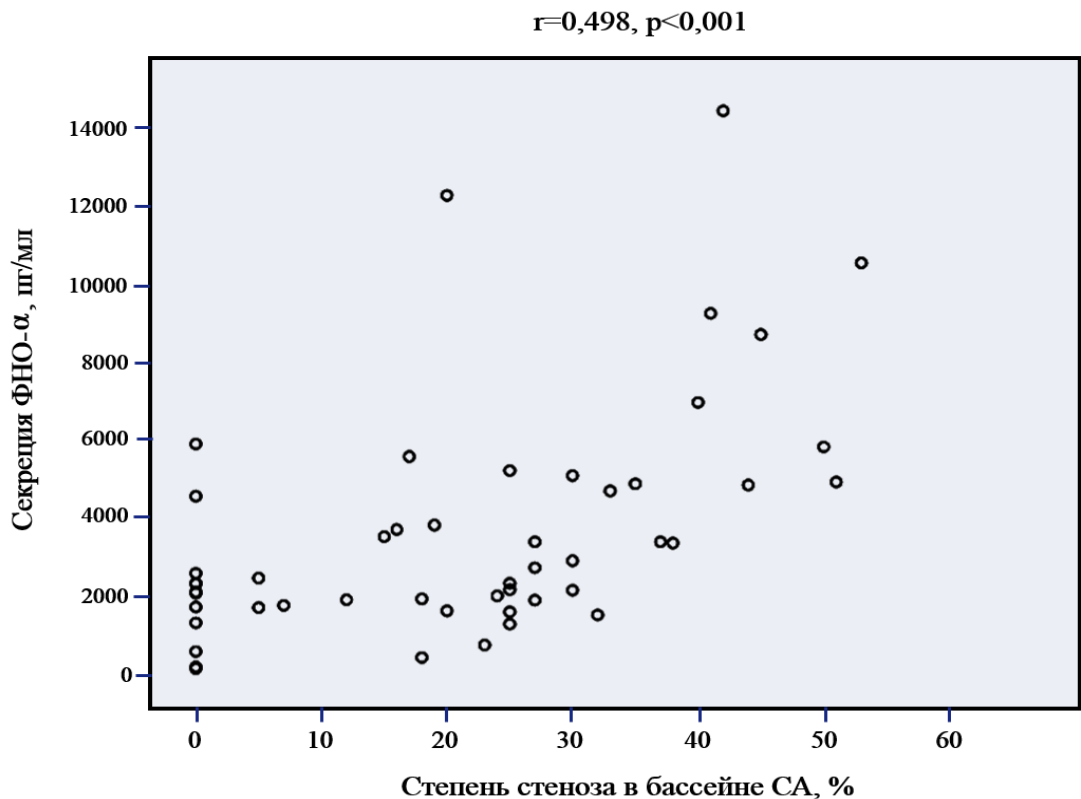


Рисунок 5 – Взаимосвязь степени стеноза при наличии АСБ в бассейне сонных артерий с секрецией ФНО- α культивируемыми моноцитами участников исследования СА, сонные артерии; ФНО- α , фактор некроза опухоли- α

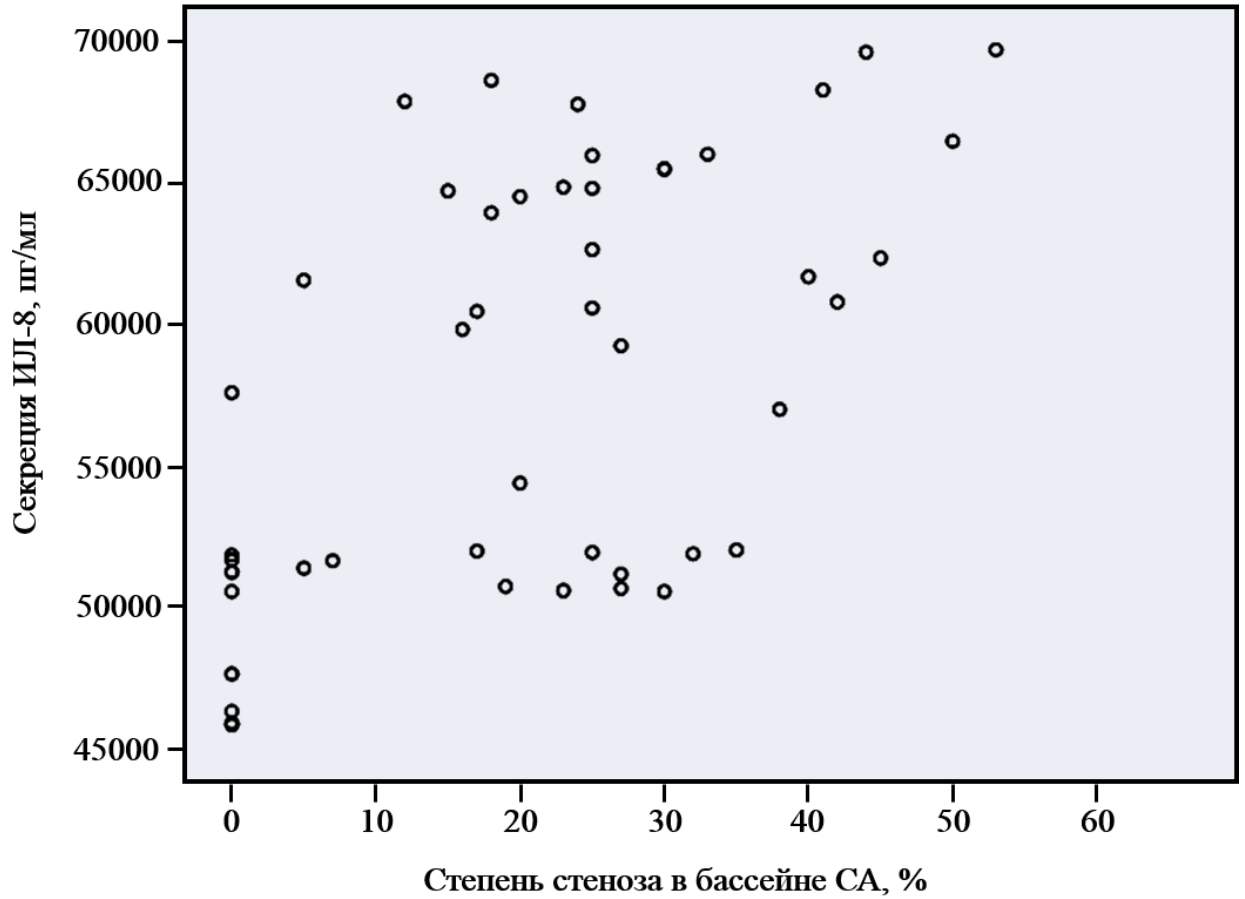
$r=0,656, p<0,001$ 

Рисунок 6 – Взаимосвязь степени стеноза при наличии АСБ в бассейне сонных артерий с секрецией провоспалительных цитокинов культивируемыми моноцитами участников исследования СА, сонные артерии; ИЛ-8, интерлейкин-8

По результатам проспективного исследования был проведен корреляционный анализ изменений секреции цитокинов на фоне сахароснижающей терапии с динамикой клинико-лабораторных характеристик сердечно-сосудистого риска, который выявил прямую корреляцию снижения базальной секреции ФНО- α после 3-х месяцев терапии метформином с уменьшением ТИМС ОСА, $r=0,626$ ($p=0,003$), что отражено на Рисунке 7.

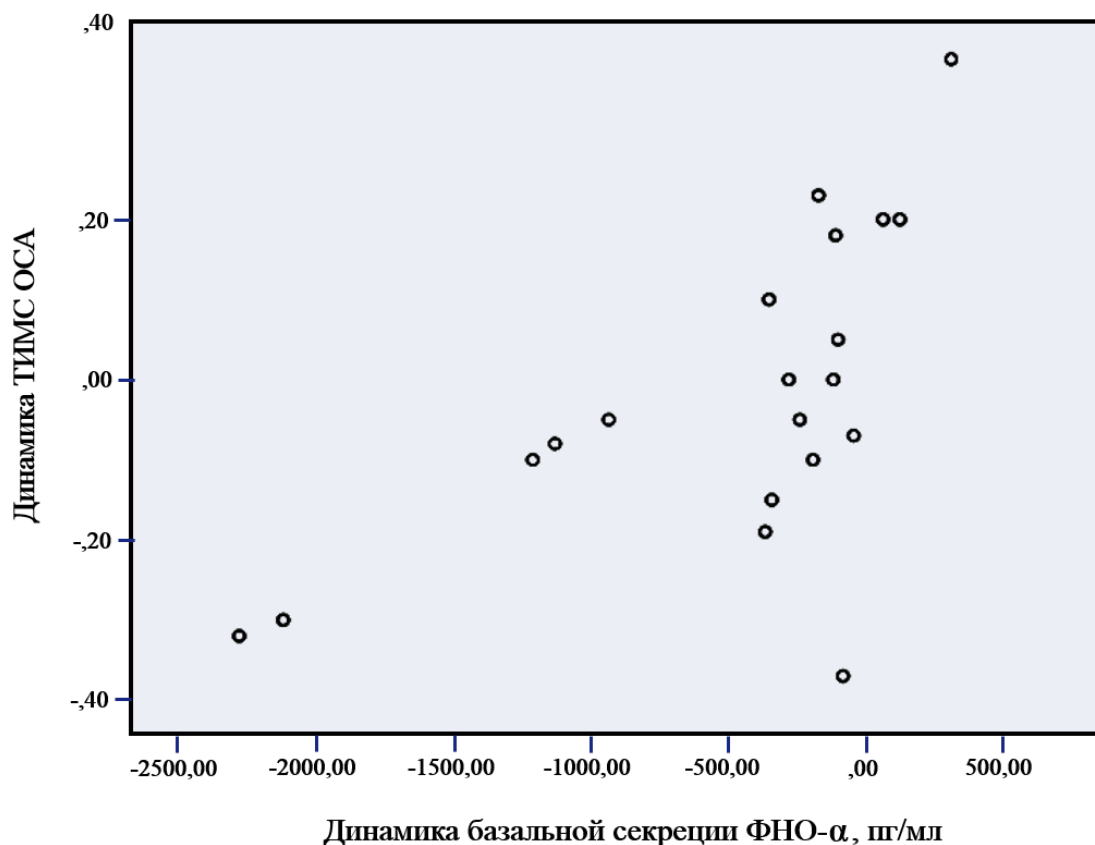


Рисунок 7 – Взаимосвязь изменений ТИМС ОСА с динамикой базальной секреции ФНО-α после 3 месяцев приема метформина ТИМС ОСА, толщина интимо-медиального слоя общей сонной артерии; ФНО-α, фактор некроза опухоли-α

Данные результаты подтверждают влияние провоспалительных цитокинов на клинические и метаболические факторы риска развития атеросклеротического поражения сосудов. Установлено, что уровень секреции провоспалительных цитокинов уменьшается на фоне приема сахароснижающей терапии пролонгированным метформинном, дапаглифлозином, эмпаглифлозином, поэтому данная терапия может быть использована в качестве патогенетического лечения СД2 [2].

3.7 Динамика значений вчСРБ, фракции выброса на фоне противодиабетической терапии

В исследовании проведена оценка уровня вчСРБ у пациентов с впервые выявленным СД2 до и на фоне сахароснижающей терапии для выявления

хронического субклинического воспаления сосудистой стенки, уточнения сердечно-сосудистых рисков. Во всех группах на фоне приема сахароснижающих препаратов отмечается благоприятная динамика в отношении уровня вчСРБ в сыворотке крови. Однако, несмотря на снижение уровня вчСРБ, в частности, в группе метформина от 6,3(7,9) мг/л до 3,6 (2,2) мг/л динамика -2,7 (7,6) мг/л, $p=0,133$, дапаглифлозина от 5,7 (5,8) мг/л до 4,5 (5,7) мг/л динамика -1,2 (6,2), $p=0,402$, эмпаглифлозин от 3,7 (2,5) мг/л до 2,9 (2,1) мг/л динамика -0,7 (2,1), $p=0,129$; динамика и этих показателей не была статистически достоверной во всех группах. Данные представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Динамика значений вч-СРБ на фоне противодиабетической терапии

	Визит 1	Визит 2	Динамика	Достоверность изменений, p
Метформин	6,3 (7,9) мг/л	3,6 (2,2) мг/л	-2,7 (7,6) мг/л	0,133
Дапаглифлозин	5,7 (5,8) мг/л	4,5 (5,7) мг/л	-1,2 (6,2) мг/л	0,402
Эмпаглифлозин	3,7 (2,5) мг/л	2,9 (2,1) мг/л	-0,7 (2,1) мг/л	0,129

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, Mean (SD).

Проведена оценка ФВ ЛЖ у пациентов с впервые выявленным СД2 до и на фоне сахароснижающей терапии. Данные представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Динамика значений фракции выброса на фоне противодиабетической терапии

	Визит 1	Визит 2	Динамика	Достоверность изменений, p
Метформин	61,0 (2,1) %	61,6 (3,9) %	+0,5 (3,0) %	0,448
Дапаглифлозин	61,6 (4,0) %	62,2 (3,7) %	+0,6 (1,2) %	0,040
Эмпаглифлозин	61,7 (3,1) %	61,4 (2,4) %	-0,3 (2,5) %	0,645

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, Mean (SD).

Показатель ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ не отличался достоверно между группами при включении пациентов в исследование. Динамика показателя ФВ была клинически незначительной во всех группах. Однако, в группе пациентов, получающих дапаглифлозин, на фоне терапии отмечалось достоверное увеличение ФВ при повторном обследовании через 3 месяца от 61,6(4,0) % до 62,2(3,7) %, динамика +0,6 (1,2) %, $p=0,040$.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В современном мире уровень распространенности СД2, атеросклероза неукоснительно растет. Такой стремительный рост приобрел характер «неинфекционной эпидемии», что приводит и к повышению частоты осложнений. Основной причиной летальности при СД2 на сегодняшний день является сердечно-сосудистая патология (около 50,6%), которая развивается вследствие более активного прогрессирования атеросклероза при СД2.

Роль воспалительной теории в развитии атеросклероза, сахарного диабета, осложнений сахарного диабета не подлежит сомнению.

Развитие атеросклероза и первичное возникновение сахарного диабета, вероятнее всего, связано не только с активизацией воспалительного пути (M1) макрофагов/моноцитов, но и с уменьшением активности альтернативного противовоспалительного пути (M2).

Воспалительный процесс имеет системный характер за счет провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β), молекулярных паттернов повреждения клеток (холестерин, триглицериды, свободные жирные кислоты), которые усиливают активацию Толл-подобных рецепторов и способствуют поддержанию латентного воспаления.

В данной работе основной из задач было изучение секреции провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β , ФНО- α , MCP-1, культивируемых моноцитами пациентов с впервые выявленным СД2 по сравнению с контрольной группой пациентов без сахарного диабета. Была исследована базальная, первично ЛПС-стимулированная секреция воспалительных цитокинов для оценки воспалительного ответа клеток у пациентов с СД2 и в контрольной группе. Также была проведена оценка повторно ЛПС-стимулированной секреции провоспалительных цитокинов для оценки толерантности иммунного ответа.

Предполагается, что в норме клетки обладают иммунной памятью, которая в литературе называется тренированным иммунитетом или толерантностью иммунного ответа. Термин «тренированный иммунитет» впервые был использован

М.Нетеа и соавторами для определения феномена стойкого увеличения врожденной иммунной защиты в отношении широкого спектра агентов. Длительное время врожденная иммунная система интерпретировалась как примитивная в отличие от адаптивной иммунной системы [194]. В ходе последних экспериментальных данных была показана способность врожденных иммунных клеток – моноцитов/макрофагов – запоминать взаимодействия с микробными агентами и реагировать на вновь возникшие рестимуляции посредством процесса, называемого тренированным иммунитетом. Данное явление было показано в нашем исследовании в том, что клетки секретируют воспалительные цитокины в достоверно меньшем количестве после повторной ЛПС-стимуляции по сравнению с первичной ЛПС-стимуляцией, то есть клетки «привыкают» к действию повторной ЛПС-стимуляции, что приводит в норме к разрешению воспаления. Нарушение толерантности иммунного ответа характеризуется секрецией провоспалительных цитокинов в прежнем объеме в ответ на повторную стимуляцию по сравнению с первичным воспалительным ответом, данное явление приводит к персистентной воспалительной реакции и развитию хронического воспаления.

Атеросклероз – заболевание, в основе которого лежит хроническое воспаление артериальной стенки. Это является причиной формирования атеросклеротических бляшек, где макрофаги регулируют формирование атеросклероза, стабильность атеросклеротических бляшек.

В настоящее время широко изучают влияние воспалительного статуса моноцитов/макрофагов на СД2, развитие осложнений СД2, ассоциированных с атеросклерозом.

Наше исследование посвящено изучению провоспалительной активности моноцитов/макрофагов у пациентов с впервые выявленным СД2 по сравнению с контрольной группой, влияния сахароснижающих препаратов метформина пролонгированного действия, дапаглифлозина, эмпаглифлозина на провоспалительный путь активации макрофагов, уменьшение воспаления, степень атеросклероза сонных артерий, изучению взаимосвязи воспалительной активации

моноцитов/макрофагов с сердечно-сосудистой патологией, а также выявлению взаимосвязи между уровнем провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β и уровнем гетероплазмий митохондриального генома до и после проводимой терапии.

В нашем исследовании мы показали, что базальная секреция провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , МСР-1 была достоверно выше в группе пациентов с впервые выявленном СД2 по сравнению с контрольной группой (Рисунок 8). Это свидетельствует о повышенном воспалительном статусе при сахарном диабете. При этом базальная и ЛПС-стимулированная секреция ИЛ-1 β не отличалась в группе сахарного диабета от контрольной группы. Кроме того, повторная секреция ИЛ-1 β также была значительно ниже ответа на первичную стимуляцию, что демонстрирует толерантность иммунного ответа макрофагов в отношении ИЛ-1 β . Результаты другого исследования демонстрируют отсутствие достоверных отличий уровней базальной и ЛПС-стимулированной ИЛ-1 β секреции культивируемыми моноцитами пациентов с СД 2 типа по сравнению с контрольной группой [38]. Тем не менее данные многочисленных исследований демонстрируют участие ИЛ-1 β в развитии СД 2 типа [135]. Известно, что ИЛ-1 β является одним из главных цитокинов, секретируемых тканевыми макрофагами жировой ткани и вовлеченных в развитие инсулинорезистентности и СД 2 типа при ожирении [90]. Полученные нами данные подтверждают многие клинические исследования, свидетельствующие о том, что в патогенезе СД2 важную роль играет воспаление, приводящее к более активному прогрессированию атеросклероза. [128]. Это значительно увеличивает риск сердечно-сосудистой летальности и ухудшает прогнозы пациентов.

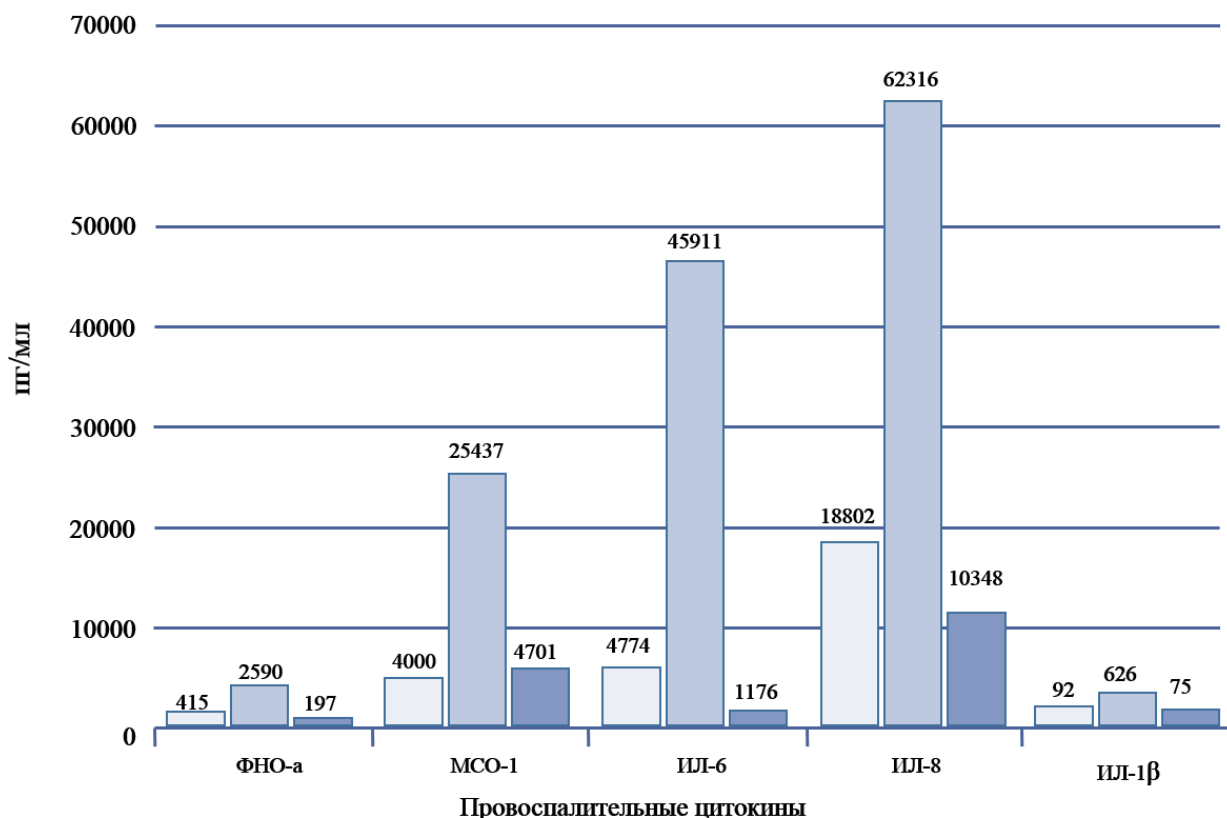


Рисунок 8 – Секретия воспалительных цитокинов культивируемыми моноцитами/макрофагами пациентов с СД2

В проведенной работе мы показали, что ответ на повторную ЛПС-стимуляцию по всем исследованным цитокинам ниже, чем ответ на первичную стимуляцию. То есть в отношении секрета ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1β, ФНО-α, МСР-1 клетки обладают толерантностью иммунного ответа, так как толерантность иммунного ответа – это сниженный ответ на вторую ЛПС-стимуляцию после возвращения клеток в неактивное состояние [11].

Обращает внимание, что в группе СД2 были значительно выше факторы сердечно-сосудистого риска: ИМТ, высокий уровень триглицеридов и ЛПНП, сниженные показатели ЛПВП, увеличение ТИМС ОСА, достоверно более высокая степень стеноза сонных артерий и частота артериальной гипертензии.

В нашем исследовании мы изучали влияние метформина пролонгированного действия, дапаглифлозина и эмпаглифлозина на провоспалительные цитокины, оценивали взаимосвязь между провоспалительной активностью и клинико-лабораторными показателями, степенью прогрессирования атеросклероза и сердечно-сосудистыми факторами риска.

Так, через 3 месяца приема метформина пролонгированного действия было выявлено достоверное снижение базальной секреции ИЛ-1 β , ФНО- α и секреции ФНО- α после повторной стимуляции. Это свидетельствует об уменьшении воспаления и наличии толерантности иммунного ответа на фоне терапии метформином пролонгированного действия. Снижение базальной секреции ИЛ-1 β , ФНО- α и секреции ФНО- α после повторной стимуляции коррелирует с достоверным снижением уровня гликемии от 7,6(0,7) ммоль/л до 6,1(0,5) ммоль/л ($p=0,001$) и гликированного гемоглобина от 7(0,7) % до 6,3(0,4) % ($p=0,002$), соответственно. Уровень базальной секреции ИЛ-1 β на фоне приема метформина коррелировал с уровнями АЛТ, $r=0,468$, $p=0,037$, и АСТ, $r=0,638$, $p=0,002$, что свидетельствует об улучшении функции печени (Рисунок 9–10).

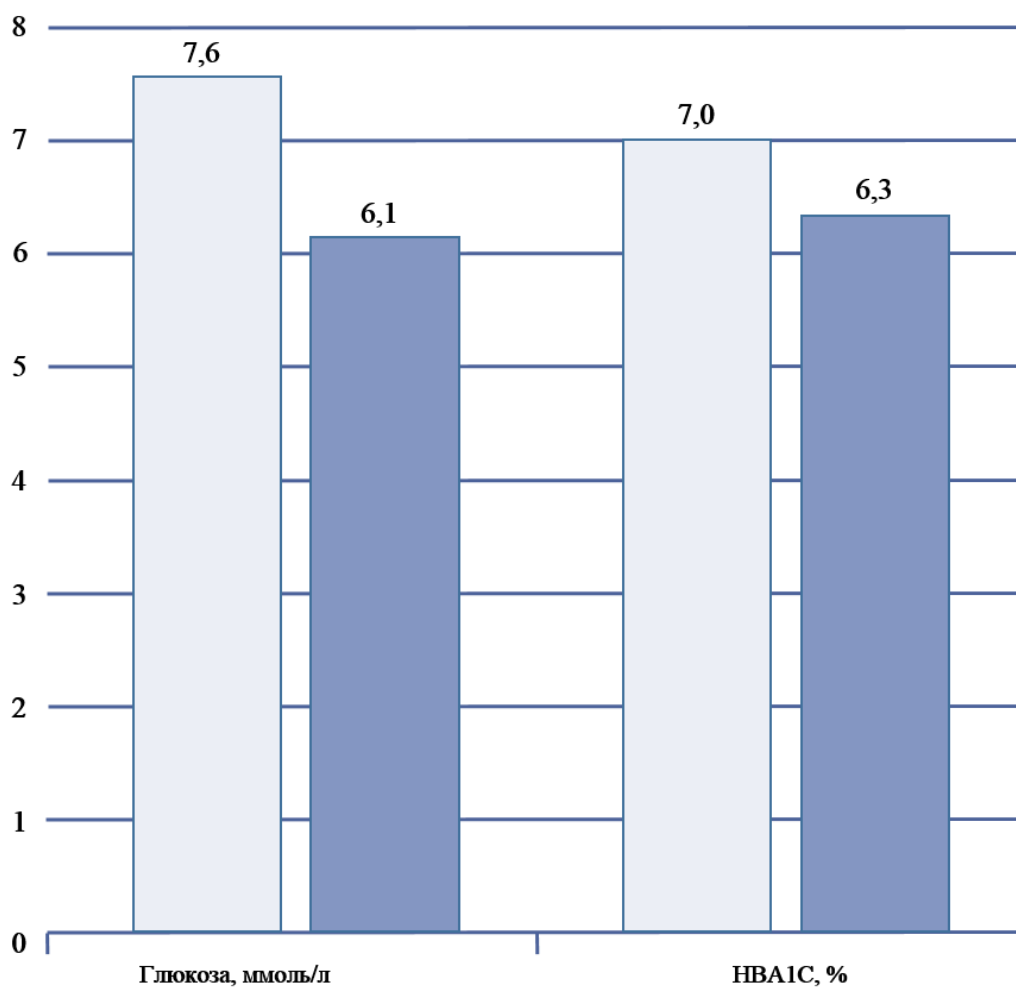


Рисунок 9 – Изменение глюкозы и HbA1C на фоне приема метформина пролонгированного действия

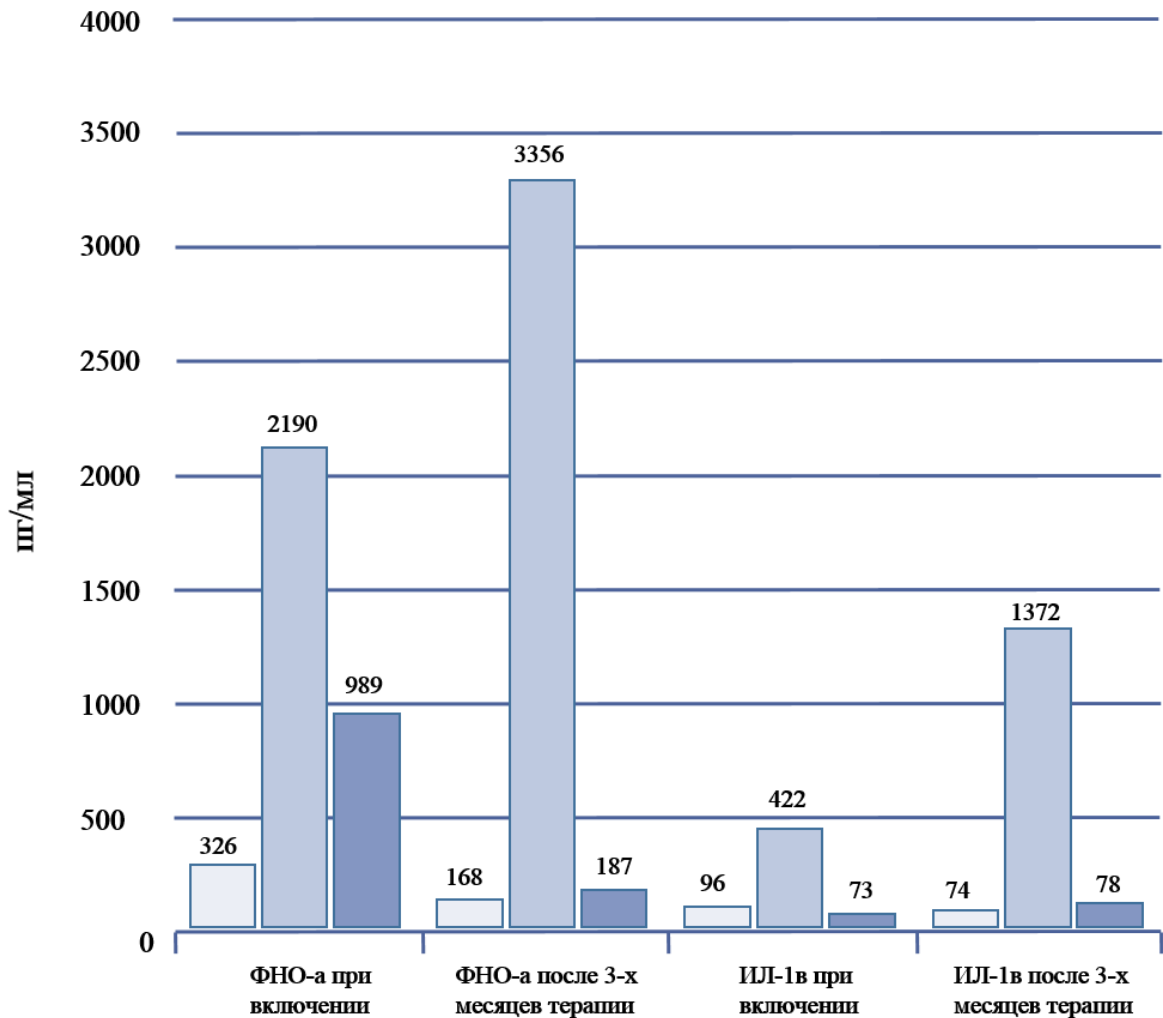


Рисунок 10 – Влияние приема пролонгированного метформина на секрецию ФНО- α , ИЛ-1 β

На фоне приема дапаглифлозина достоверное изменение отмечалось в отношении базальной секреции ФНО- α с 989 [419;1482] пг/мл до 187 [94;247] пг/мл, $p < 0,001$. Снижение спустя 3 месяца приема дапаглифлозина секреции ИЛ-1 β , ФНО- α отмечалось во всех точках, но достоверное изменение выявлено только в отношении снижения базальной секреции ФНО- α и повторно стимулированной секреции ИЛ-1 β с 59 [52;115] пг/мл по 26 [14;61] пг/мл, $p = 0,011$ (Рисунок 11). Это отражает толерантность иммунного ответа на фоне приема дапаглифлозина.

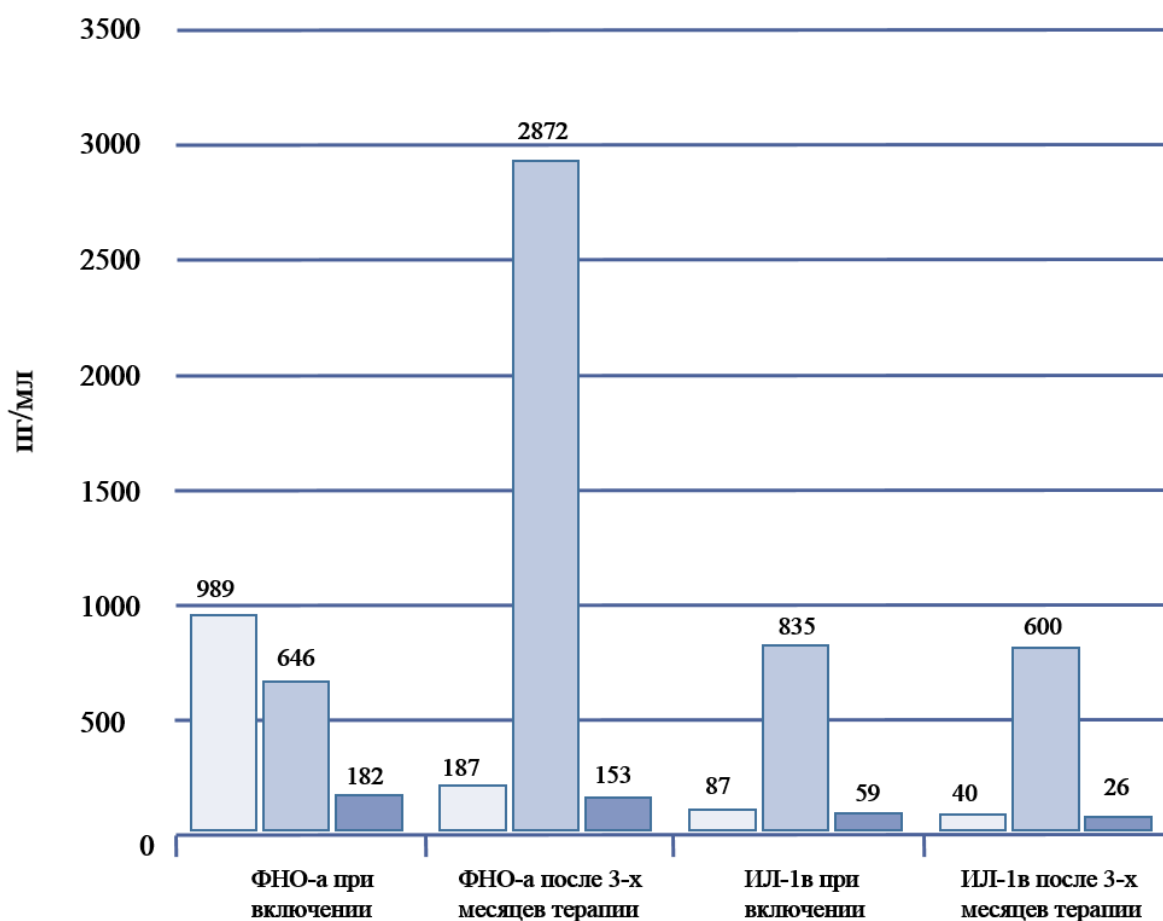


Рисунок 11 – Влияние приема дапаглифлозина на секрецию ФНО-α, ИЛ-1β

При приеме эмпаглифлозина положительного влияния на секрецию ИЛ-1β не обнаружено. Положительный эффект в отношении секреции ФНО-α выразался в снижении уровня базальной секреции с 414 [163;746] пг/мл до 243 [192;340] пг/мл, $p=0,040$, однако также выявлено повышение повторно стимулированной секреции ФНО-α с 147 [128;260] пг/мл до 275 [185;362] пг/мл, $p=0,022$. Это свидетельствует о нарушении толерантности иммунного ответа и прогрессировании воспаления на фоне приема эмпаглифлозина (Рисунок 12). Стоит отметить, что в ряде исследований, проведенных на клетках мышинных макрофагов под руководством Nami Lee, Yu Jung Neo с соавторами, выявлено снижение концентрации ИЛ-1β после обработки макрофагов эмпаглифлозином. Лечение эмпаглифлозином устраняло избыточную экспрессию мРНК этих цитокинов и хемокинов в макрофагах RAW 264.7, индуцированных липополисахаридами [22].

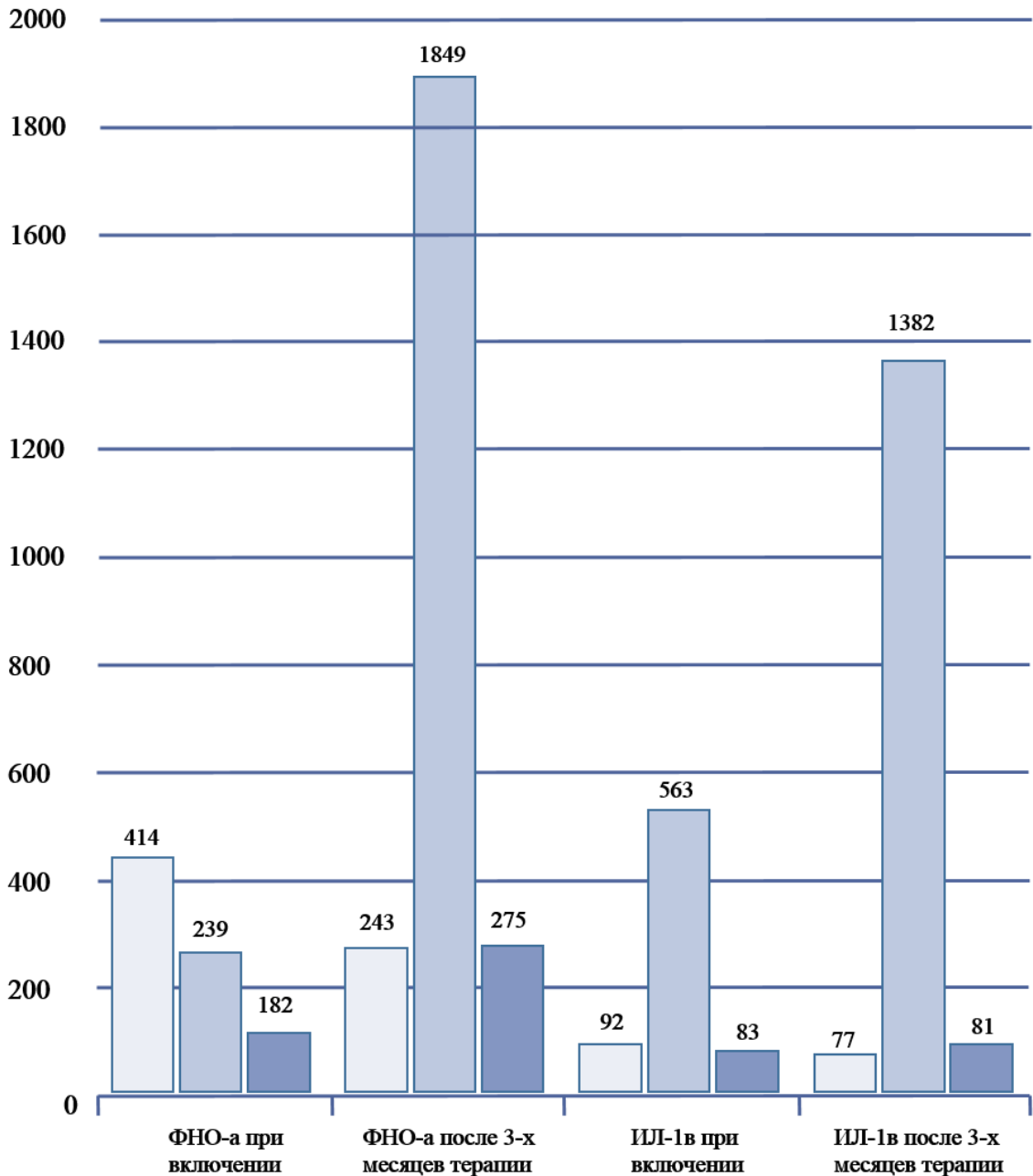


Рисунок 12 – Влияние приема эмпаглифлозина на секрецию ФНО-α, ИЛ-1β

На фоне терапии сахароснижающими препаратами отмечается достоверное снижение уровня гликемии и гликированного гемоглобина во всех группах, в группе эмпаглифлозина обнаружено значимое уменьшение ТИМС ОСА с 1168 (182) мкм до 1043 (134) мкм, $p=0,021$, а также выявлена положительная динамика в отношении липидного профиля, ИМТ, уровня креатинина и печеночных трансаминаз.

Кроме того, провоспалительные цитокины коррелируют с функцией почек и печени. Обращает внимание положительная корреляция между уровнем креатинина у пациентов с СД2 с МСР-1 после повторной стимуляции, $r=0,426$, $p=0,001$. Уровень базальной секреции ИЛ-1 β на фоне 3-х месячного приема метформина коррелирует с АЛТ, $r=0,468$, $p=0,037$, и с АСТ, $r=0,638$, $p=0,002$.

Мы получили прямую корреляционную связь между базальной и ЛПС-стимулированной секрецией ФНО- α и показателями гликемии и ИМТ в группе СД2. Как известно, ожирение связано с хроническим системным воспалением, что способствует ФНО-зависимому увеличению циркулирующих воспалительных моноцитов. ФНО- α является одним из основных факторов в развитии инсулинорезистентности и деструкции β -клеток, что обуславливает развитие СД2. Полученные нами данные углубляют современное понимание роли ФНО- α в патогенезе СД2.

У пациентов в группе СД2 была выявлена достоверная корреляция базальной секреции ИЛ-6 с уровнем общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, $r=0,369$, $p=0,043$ и $r=0,435$, а также корреляция базальной секреции МСР-1 с уровнем триглицеридов в сыворотке крови, $r=0,385$, $p=0,003$. В результате анализа корреляции уровней секреции провоспалительных цитокинов с атеросклерозом сонных артерий у пациентов с СД2 выявлена корреляция ЛПС-стимулированной секреции ФНО- α и ИЛ-8 со степенью атеросклеротического стеноза в бассейне сонных артерий, $r=0,498$, $p<0,001$ и $r=0,656$, $p<0,001$. Это подтверждает взаимосвязь между уровнем воспаления и степенью развития атеросклероза у пациентов, страдающих СД2, так как тренированный иммунитет зависит от эпигенетического ремоделирования, изменения внутриклеточного метаболизма, что ведет к формированию длительного провоспалительного фенотипа, отличающегося повышенным цитокиновым ответом. При этом недостаточный контроль гликемии приводит к долгосрочным изменениям в миелоидных клетках-предшественниках костного мозга, что вызывает эпигенетические изменения, нарушение толерантности иммунного ответа моноцитов, в результате чего,

происходит хронизация воспаления и ускорение прогрессирования атеросклероза у пациентов с СД2 [193].

Также для оценки степени воспаления мы определяли уровень вчСРБ. Во всех группах на фоне приема сахароснижающей терапии отмечалось снижения уровня вчСРБ, однако положительная динамика не была достоверной. Возможно, при увеличении срока наблюдения была бы достигнута статистическая значимость. Уменьшение уровня вчСРБ отражает положительную динамику воспаления, что потенциально может отразиться на степени прогрессии атеросклероза.

В нашем исследовании мы оценивали гетероплазии митохондриального генома. Было показано, что уровень мутаций митохондриального генома отличается достоверно между группами пациентов с СД2 и без диабета по следующим вариантам гетероплазии: m.12315G>A, m.13513G>A, m.14459G>A, m.14846G>A, m.15059G>A. Уровень следующих вариантов гетероплазии был выше в группе пациентов с СД 2 типа: m.12315G>A – 42 (5)% против 35 (7)% в контрольной группе, $p=0,029$; m.14459G>A – 28 (3)% против 23 (4)% в контрольной группе; m.15059G>A – 43 (11)% против 28 (10)% в контрольной группе. Уровень следующих вариантов был выше в контрольной группе: m.13513G>A – 35 (5)% против 47 (7)% в контрольной группе; m.14846G>A – 28 (7)% против 36 (8)% в контрольной группе. Для выявления взаимосвязи провоспалительной активации моноцитов с мутациями митохондриального генома был проведен корреляционный анализ. Анализ в общей выборке и контрольной группе не выявил значимых корреляций между исследованными параметрами. Корреляционный анализ в группе пациентов с СД2 выявил значимую отрицательную корреляцию между уровнем гетероплазии m.13513G>A и уровнями повторно стимулированной и базальной секреции ФНО- α , $r=-0,976$, $p=0,004$ и $r=-0,975$, $p=0,005$, соответственно. В исследовании, проведенном Собениным И.А. и соавторами, было продемонстрировано, что уровни гетероплазии для мутаций G14459A, A1555G и G12315A коррелировали с относительным увеличением экспрессии ФНО- α ($r = 0,343$, $p = 0,026$; $r = 0,437$, $p = 0,009$; $r = 0,386$, $p = 0,011$ соответственно) [173].

Мы проводили оценку функциональной активности сердечно-сосудистой системы по изменению уровня фракции выброса (Рисунок 13). При включении в исследование показатель пациентов с СД2 не отличался достоверно от показателей контрольной группы. Динамика показателя была клинически незначимой, возможно, это связано с непродолжительным наблюдением. Однако, в группе пациентов, получающих дапаглифлозин, отмечалось достоверное увеличение фракции выброса с 61,6 % до 62,2 %, $p=0,04$ [2].

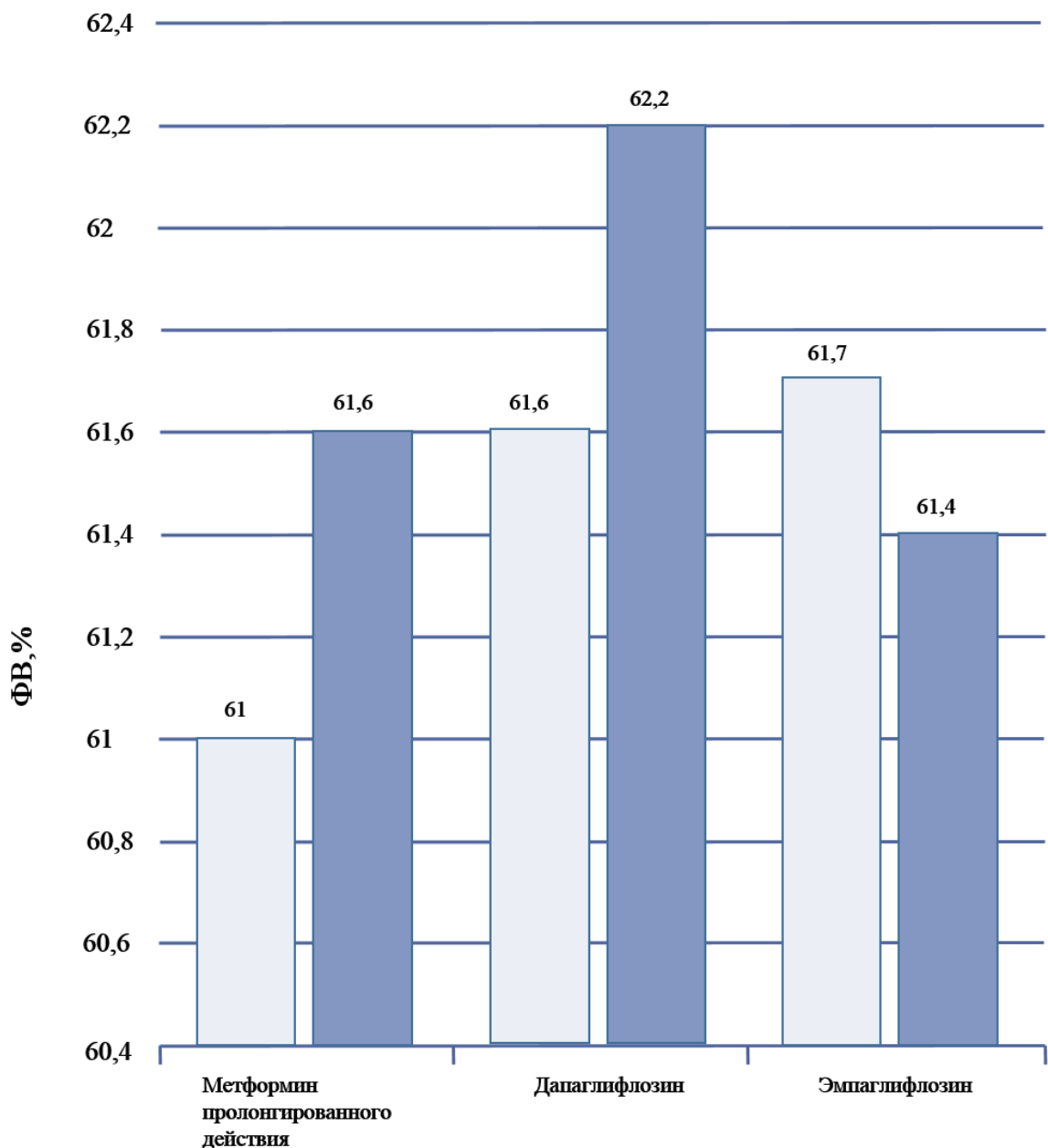


Рисунок 13 – Динамика значений фракции выброса

На основании полученных нами данных, мы отметили воспалительную активацию моноцитов с гиперсекрецией ФНО- α у пациентов с СД2 на фоне приема эмпаглифлозина после повторной стимуляции, то есть нарушение толерантности иммунного ответа, при этом при приеме дапаглифлозина, пролонгированного метформина выявлена толерантность иммунного ответа. В ходе исследования обнаружена взаимосвязь между воспалительной активацией моноцитов/макрофагов, значений ИМТ, уровнем гликемии, показателями липидного профиля, фракции выброса и ТИМС ОСА.

Стоит отметить, что нарушение толерантности иммунного ответа было выявлено только при приеме эмпаглифлозина. В связи с этим требуется дальнейшее исследование воспалительного статуса моноцитов/макрофагов при СД2 для оценки секреции воспалительных цитокинов, изучения механизмов и выявления факторов, ассоциированных с воспалительной активацией и нарушением иммунной толерантности моноцитов/макрофагов. Согласно полученным результатам, можно рассматривать ФНО- α , МСР-1, ИЛ-6, ИЛ-8 в качестве терапевтических мишеней для разработки патогенетического лечения СД2 [7].

Учитывая полученные результаты, демонстрирующие повышение провоспалительной активации моноцитов/макрофагов у пациентов с впервые выявленным СД2 при минимальных уровнях гликемии, можно предположить, что даже на ранних этапах нарушения углеводного обмена это приводит к более активному прогрессированию атеросклероза.

В целях определения тактики по профилактике сердечно-сосудистой патологии и осложнений СД2 требуется дальнейшее изучение провоспалительной активности моноцитов-макрофагов на более ранних стадиях нарушения углеводного обмена (нарушении толерантности к глюкозе, нарушении гликемии натощак).

В литературе имеются данные о том, что гипергликемия вызывает тренированный иммунитет, способствуя стойким проатерогенным свойствам. В макрофагах повышенный уровень внеклеточной глюкозы способствует экспрессии

провоспалительных генов и проатерогенным функциональным характеристикам за счет механизмов, зависящих от гликолиза. Можно предположить, что нормализация гликемии не всегда эффективно снижает макрососудистый риск при СД2, и это требует разработки новых мишеней для профилактики и терапии СД2 [67].

Своевременная сахароснижающая терапия, модификация образа жизни, жесткий контроль показателей гликемии и липидного профиля является важной задачей для профилактики сердечно-сосудистых осложнений и осложнений нарушений углеводного обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование является фундаментальной работой по изучению патогенеза СД2, АС, влияния сахароснижающей терапии ингибиторами НГЛТ-2 (дапаглифлозина, эмпаглифлозина), метформина пролонгированного действия на секрецию провоспалительных цитокинов и толерантность иммунного ответа, влияния провоспалительных цитокинов на митохондриальные гетероплазии у пациентов с впервые выявленным СД2. В дебюте СД2 отмечается выраженное повышение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , МСР-1, свидетельствующее о развитии вялотекущего воспаления, которое приводит к усиленному развитию АС [128]. На фоне проведенной сахароснижающей терапии дапаглифлозином, эмпаглифлозином, метформином пролонгированного действия нами была отмечена положительная динамика не только в отношении показателей уровня гликемии, гликированного гемоглобина, но и провоспалительных цитокинов, фракции выброса, ТИМС ОСА. На основе полученных нами данных можно сделать вывод о том, снижение активности атеросклеротических процессов и улучшение показателей функционирования сердечно-сосудистой системы было достигнуто путем оптимизации показателей углеводного обмена, что способствует снижению провоспалительной активности макрофагов/моноцитов.

Впервые проведена оценка провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β на фоне приема препаратов группы ингибиторов НГЛТ-2 (дапаглифлозина, эмпаглифлозина). Стоит отметить, что на фоне лечения дапаглифлозином и метформином пролонгированного действия обнаружена толерантность иммунного ответа в отличие от терапии эмпаглифлозином, где было выявлено нарушение толерантности иммунного ответа и прогрессировании воспаления.

Результаты настоящего исследования отразили и подтвердили данные предыдущих научных работ о влиянии и роли врожденного иммунитета, провоспалительной активации моноцитов/макрофагов в развитии СД2, АС [50, 85, 180]. Они могут служить фундаментом для дальнейших стратегий в клинических

испытаниях, направленных на исследование экспрессии генов, ассоциированных с провоспалительной активацией и нарушением иммунной толерантности моноцитов, изучение и внедрение в рутинную практику цитокинов с нейтрализующими агентами, применение агентов с новыми механизмами (хлорохин, диацереин). Это позволит разработать новые диагностические и терапевтические стратегии патогенетической терапии СД2, послужит фундаментом для изучения и использования группы ингибиторов НГЛТ-2 в профилактике СД2.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с впервые выявленным СД2 отмечается активация моноцитов-макрофагов по М1 пути. Базальная и ЛПС-стимулированная секреция провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , МСР-1 была достоверно выше в группе пациентов с впервые выявленным СД2 по сравнению с контрольной группой. Уровень повторно стимулированной секреции ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β , МСР-1 и ФНО- α в обеих группах был значительно ниже, чем уровень секреции после первой стимуляции, что демонстрирует наличие толерантности иммунного ответа макрофагов в отношении секреции ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β , МСР-1.

2. Терапия метформином пролонгированного действия сопровождается достоверным снижением базальной секреции ИЛ-1 β , базальной и повторно стимулированной секреции ФНО- α . При приеме дапаглифлозина отмечалось снижение секреции ИЛ-1 β и ФНО- α во всех точках, однако достоверное изменение выявлено только в отношении базальной секреции ФНО- α . Прием эмпаглифлозина сопровождался снижением базальной секреции ФНО- α и достоверным повышением повторно стимулированной секреции ФНО- α , что свидетельствует о нарушении толерантности иммунного ответа.

3. Обнаружена взаимосвязь базальной и ЛПС-стимулированной секреции ФНО- α с ИМТ и уровнем гликемии. У пациентов с СД2 выявлена достоверная корреляция базальной секреции ИЛ-6 с уровнями общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, а также корреляция базальной секреции МСР-1 с уровнем триглицеридов в сыворотке крови.

4. На фоне терапии метформином снижение секреции ФНО- α коррелирует с положительной динамикой ТИМС ОСА. Отмечается значимое уменьшение ТИМС ОСА на фоне терапии эмпаглифлозином.

5. Терапия дапаглифлозином сопровождается достоверным увеличением ФВ ЛЖ на 0,6 % ($p=0,040$).

6. Впервые выявленный СД2 характеризуется гетероплазмиями митохондриального генома по вариантам m.12315G>A, m.14459G>A,

m.15059G>A. Корреляционный анализ в группе пациентов с впервые выявленным СД2 выявил значимую отрицательную корреляцию между уровнем гетероплазии m.13513G>A и уровнями повторно стимулированной и базальной секреции ФНО- α .

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ранее назначение сахароснижающей терапии метформином и ингибиторов НГЛТ-2 в дебюте СД2 имеет дополнительные преимущества в снижении хронического воспаления, уменьшении степени прогрессирования АС и снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений.
2. Применение дапаглифлозина можно рассматривать как оптимальный вариант для увеличения ФВ ЛЖ при СД2.
3. Протовоспалительные цитокины ФНО- α , МСР-1, ИЛ-6, ИЛ-8 могут рассматриваться в качестве терапевтических мишеней для разработки патогенетического лечения СД2 и его хронических осложнений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД диаст. – артериальное давление диастолическое

АД сист. – артериальное давление систолическое

АС – атеросклероз

АСБ- атеросклеротическая бляшка

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ГБ – гипертоническая болезнь

ИЛ-4- интерлейкин -4

ИЛ-6- интерлейкин -6

ИЛ-8 – интерлейкин -8

ИЛ-10 – интерлейкин -10

ИЛ-1 β – интерлейкин -1 β

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛП – липопротеины

ЛОНП – липопротеины очень низкой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МСР-1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1

НГЛТ-2- ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

РФ – Российская Федерация

СД2 – сахарный диабет 2 типа

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая смертность

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТГ – триглицериды

ТИМ – толщина интима-медиа

ТИМС ОСА – толщина интимо-медиаляльного слоя общей сонной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО- α – фактор некроза опухолей – α

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН- хроническая сердечная недостаточность

ХПН – хроническая болезнь почек

ХС – холестерин

ЭХО-КГ – эхокардиографическое исследование

НbA1c – гликированный гемоглобин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Взаимосвязь провоспалительной активации моноцитов с факторами риска атеросклероза при сахарном диабете 2 типа / Т. В. Кириченко, Л. А. Бочкарева, Л. В. Недосугова [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2024. – № 1 (54). – С. 45-51.
2. Влияние сахароснижающей терапии на провоспалительную активацию моноцитов/макрофагов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Л. А. Бочкарева, Л. В. Недосугова, И. А. Кузина [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2025. – Т. 21, № 1. – С. 20–25.
3. Воспалительный статус моноцитов при Сахарном диабете 2 типа / Т. В. Кириченко, Л. А. Бочкарева, Л. В. Недосугова [и др.] // Биомедицина. – 2023. – Т. 19, № 4. – С. 25-34.
4. Диабетический атлас IDF, десятое издание (по состоянию на 22 февраля 2022 г.). – URL: <https://diabetesatlas.org/>. – Текст : электронный.
5. Недосугова, Л. В. Роль препаратов сульфонилмочевины в развитии сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа / Л. В. Недосугова // Сахарный диабет. – 2013. – № 2 (59). – С. 26-35.
6. Некоторые механизмы развития воспаления при сахарном диабете 2 типа / Л. А. Бочкарева, Л. В. Недосугова, Н. А. Петунина [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 4. – С. 325-333.
7. Провоспалительная активация и толерантность иммунного ответа моноцитов у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа / Л. А. Бочкарева, Л. В. Недосугова, И. А. Кузина [и др.] // Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике: Сборник тезисов IV Конференции по лечению и диагностике сахарного диабета. – Москва, 2024. – С. 23.
8. Роль дендритных и тучных клеток кожи в развитии иммунных реакций / Н. В. Яглова, С. С. Обернихин, В. В. Яглов, С. В. Назимова // Научно-практический рецензируемый журнал Клиническая и экспериментальная морфология. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 5-10.

9. Роль физических нагрузок в развитии атеросклеротических поражений сосудистой стенки / А. М. Маркин, Ю. В. Маркина, В. Н. Сухоруков [и др.] // Научно-практический рецензируемый журнал Клиническая и экспериментальная морфология. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 25-31.
10. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации / РФ Министерство Здравоохранения. – Москва, 2022.
11. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. / О. К. Викулова, И. И. Дедов, М. В. Шестакова [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 104-123.
12. Saltiel, A. R. Insulin signaling pathways in time and space / A. R. Saltiel, J. E. Pessin // Trends Cell Biol. – 2002. – Vol. 12, № 2. – P. 65-71.
13. A DPP-4 inhibitor suppresses fibrosis and inflammation on experimental autoimmune myocarditis in mice / H. Hirakawa, H. Zempo, M. Ogawa [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0119360.
14. A guide to understanding endoplasmic reticulum stress in metabolic disorders / I. L. Lemmer, N. Willemsen, N. Hilal, A. Bartelt // Mol Metab. – 2021. – Vol. 47. – P. 101169.
15. A Novel Insight at Atherogenesis: The Role of Microbiome / T. V. Kirichenko, Y. V. Markina, V. N. Sukhorukov [et al.] // Front Cell Dev Biol. – 2020. – Vol. 8. – P. 586189.
16. A novel mutation m.8561C>G in MT-ATP6/8 causing a mitochondrial syndrome with ataxia, peripheral neuropathy, diabetes mellitus, and hypergonadotropic hypogonadism / L. Kytövuori, J. Lipponen, H. Rusanen [et al.] // J Neurol. – 2016. – Vol. 263, № 11. – P. 2188-2195.
17. A review of the mechanism of action, metabolic profile and haemodynamic effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors / E. Brown, S. P. Rajeev, D. J. Cuthbertson, J. P. Wilding // Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2019. – Vol. 21. – С. 9-18.
18. Adipokines in inflammation and metabolic disease / N. Ouchi, J. L. Parker, J. J. Lugus, K. Walsh // Nat Rev Immunol. – 2011. – Vol. 11, № 2. – P. 85-97.

19. Ahrén, B. GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes / B. Ahrén, O. Schmitz // *Horm Metab Res.* – 2004. – Vol. 36, № 11-12. – P. 867-876.
20. An overview on the role of bioactive α -glucosidase inhibitors in ameliorating diabetic complications / U. Hossain, A. K. Das, S. Ghosh, P. C. Sil // *Food Chem Toxicol.* – 2020. – Vol. 145. – P. 111738.
21. Anstee, Q. M. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis / Q. M. Anstee, G. Targher, C. P. Day // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – Vol. 10, № 6. – P. 330-344.
22. Anti-inflammatory effects of empagliflozin and gemigliptin on LPS-stimulated macrophage via the IKK/NF- κ B, MKK7/JNK, and JAK2/STAT1 signalling pathways / N. Lee, Y. J. Heo, S.-E. Choi [et al.] // *Journal of Immunology Research.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 9944880.
23. Association between glutathione peroxidase-3 activity and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus / P. Ling, W. Shan, G. Zhai [et al.] // *Brain Behav.* – 2020. – Vol. 10, № 10. – P. e01773.
24. Association of fasting glucagon-like peptide-1 with oxidative stress and subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes / H. Alharby, T. Abdelati, M. Rizk [et al.] // *Diabetes Metab Syndr.* – 2019. – Vol. 13, № 2. – P. 1077-1080.
25. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study / I. M. Stratton, A. I. Adler, H. A. Neil [et al.] // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321, № 7258. – P. 405-412.
26. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study / E. Barron, C. Bakhai, P. Kar [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Vol. 8, № 10. – P. 813-822.
27. Bioinformatics Study of m.9053G>A Mutation at the *ATP6* Gene in Relation to Type 2 Diabetes Mellitus and Cataract Diseases / I. Permana Maksum, S. R. Saputra, N. Indrayati [et al.] // *Bioinform Biol Insights.* – 2017. – Vol. 11. – P. 1177.

28. Blockade of the nuclear factor- κ B pathway in the endothelium prevents insulin resistance and prolongs life spans / Y. Hasegawa, T. Saito, T. Ogihara [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, № 9. – P. 1122-1133.
29. Bloomgarden, Z. Does glycemic control affect outcome of COVID-19? / Z. Bloomgarden // *J Diabetes*. – 2020. – Vol. 12, № 12. – P. 868-869.
30. Boutens, L. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity / L. Boutens, R. Stienstra // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59, № 5. – P. 879-894.
31. Bubb, K. J. New opportunities for targeting redox dysregulation in cardiovascular disease / K. J. Bubb, G. R. Drummond, G. A. Figtree // *Cardiovasc Res*. – 2020. – Vol. 116, № 3. – P. 532-544.
32. Butyrolactone-I, an efficient α -glucosidase inhibitor, improves type 2 diabetes with potent TNF- α -lowering properties through modulating gut microbiota in db/db mice / W. Wu, L. Liu, H. Zhu [et al.] // *FASEB J*. – 2019. – Vol. 33, № 11. – P. 12616-12629.
33. Campbell, J. E. Targeting the GIPR for obesity: To agonize or antagonize? Potential mechanisms / J. E. Campbell // *Mol Metab*. – 2021. – Vol. 46. – P. 101139.
34. Carvacrol may alleviate vascular inflammation in diabetic db/db mice / W. Zhao, C. Deng, Q. Han [et al.] // *Int J Mol Med*. – 2020. – Vol. 46, № 3. – P. 977-988.
35. Cellular Mechanisms of Human Atherogenesis: Focus on Chronification of Inflammation and Mitochondrial Mutations / A. M. Markin, I. A. Sobenin, A. V. Grechko [et al.] // *Front Pharmacol*. – 2020. – Vol. 11. – P. 642.
36. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management / A. Chaudhury, C. Duvoor, V. S. Reddy Dendi [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2017. – Vol. 8. – P. 6.
37. Comparisons of the effects of 12-week administration of miglitol and voglibose on the responses of plasma incretins after a mixed meal in Japanese type 2 diabetic patients / T. Narita, H. Yokoyama, R. Yamashita [et al.] // *Diabetes Obes Metab*. – 2012. – Vol. 14, № 3. – P. 283-287.
38. Cytokine production capabilities of human primary monocyte-derived macrophages from patients with diabetes mellitus type 2 with and without diabetic peripheral neuropathy / P. A. Alvarado-Vázquez, R. L. Grosick, C. Moracho-Vilrriales

[et al.] // Journal of Pain Research. – 2018. – Vol. 12. – P. 69–81. – doi: 10.2147/JPR.S186372.

39. Dapagliflozin: a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes / H.J. Lambers Heerspink, D. de Zeeuw, L. Wie [et al.] // Diabetes Obes. Metab. – 2013. – Vol. 15, № 9. – P. 853-862.

40. Dapagliflozin-induced weight loss affects 24-week glycated haemoglobin and blood pressure levels / C.D. Sjöström, M. Hashemi, J. Sugg [et al.] // Diabetes Obes. Metab. – 2015. – Vol. 17, № 8. – P. 809-812.

41. Data on association of mitochondrial heteroplasmy with carotid intima-media thickness in subjects from Russian and Kazakh populations / T. V. Kirichenko, Y. I. Ragino, M. I. Voevoda [et al.] // Data Brief. – 2020. – Vol. 29. – P. 105136.

42. Deacon, C. F. Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV: a novel approach for the prevention and treatment of Type 2 diabetes? / C. F. Deacon, B. Ahrén, J. J. Holst // Expert Opin Investig Drugs. – 2004. – Vol. 13, № 9. – P. 1091-1102.

43. Defining trained immunity and its role in health and disease / M. G. Netea, J. Domínguez-Andrés, L. B. Barreiro [et al.] // Nat Rev Immunol. – 2020. – Vol. 20, № 6. – P. 375-388.

44. Derosa, G. α -Glucosidase inhibitors and their use in clinical practice / G. Derosa, P. Maffioli // Arch Med Sci. – 2012. – Vol. 8, № 5. – P. 899-906.

45. Diabetes and Myocardial Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis / D. B. Salvador Jr., M. R. Gamba, N. Gonzalez-Jaramillo [et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. – 2022. – Vol. 15, № 5. – P. 796-808.

46. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I / F. Paneni, J. A. Beckman, M. A. Creager, F. Cosentino // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34, № 31. – P. 2436-2443.

47. Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity / P. Newsholme, E. P. Haber, S. M. Hirabara [et al.] // J Physiol. – 2007. – Vol. 583, № 1. – P. 9-24.

48. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and their role in Type 2 diabetes management / G. Crepaldi, M. Carruba, M. Comaschi [et al.] // *J Endocrinol Invest.* – 2007. – Vol. 30, № 7. – P. 610-614.
49. Direct cardiovascular impact of SGLT2 inhibitors: mechanisms and effects / A. Kaplan, E. Abidi, A. El-Yazb [et al.] // *Heart Fail. Rev.* – 2018. – Vol. 23, № 3. – P. 419-437.
50. Disturbance of Mitochondrial Dynamics and Mitochondrial Therapies in Atherosclerosis / A. M. Markin, V. A. Khotina, X. G. Zabudskaya [et al.] // *Life (Basel).* – 2021. – Vol. 11, № 2. – P. 165.
51. DPP-4 inhibitors repress NLRP3 inflammasome and interleukin-1beta via GLP-1 receptor in macrophages through protein kinase C pathway / Y. Dai, D. Dai, X. Wang [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2014. – Vol. 28, № 5. – P. 425-432.
52. DPP-IV inhibitor anagliptin exerts anti-inflammatory effects on macrophages, adipocytes, and mouse livers by suppressing NF- κ B activation / T. Shinjo, Y. Nakatsu, M. Iwashita [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 309, № 3. – P. E214-E223.
53. Drzewoski, J. The Current and Potential Therapeutic Use of Metformin-The Good Old Drug / J. Drzewoski, M. Hanefeld // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2021. – Vol. 14, № 2. – P. 122.
54. Dual PPAR alpha/gamma agonists: promises and pitfalls in type 2 diabetes / I. Ahmed, K. Furlong, J. Flood [et al.] // *Am J Ther.* – 2007. – Vol. 14, № 1. – P. 49-62.
55. Effect of 3-month repeated administration of miglitol on vascular endothelial function in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease / T. Emoto, T. Sawada, M. Hashimoto [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 109, № 1. – P. 42-46.
56. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on non-alcoholic fatty liver disease and inflammation / X.C. Wang, A.M. Gusdon, H. Liu, S. Qu // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 40. – P. 14821-14830.
57. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycaemia, oxidative stress, inflammation and liver injury in streptozotocin-induced

type 1 diabetic rats / A. Tahara, E. Kurosaki, M. Yokono [et al.] // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 66, № 7. – P. 975-987.

58. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis / Z. Z. Htike, F. Zaccardi, D. Papamargaritis [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism.* – 2017. – Vol. 19, № 4. – P. 524-536.

59. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review / V. R. Aroda, R. R. Henry, J. Han [et al.] // *Clin Ther.* – 2012. – Vol. 34, № 6. – P. 1247-1258.

60. Empagliflozin improves metabolic and hepatic outcomes in a non-diabetic obese biopsy-proven mouse model of advanced NASH / N. Perakakis, P. Chrysafi, M. Feigh [et al.] // *International journal of molecular sciences.* – 2021. – Vol. 22, № 12. – P. 6332.

61. Empagliflozin Inhibits IL-1 β -Mediated Inflammatory Response in Human Proximal Tubular Cells / M. Pirklbauer, S. Sallaberger, P. Staudinger [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 10. – P. 5089.

62. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension / I. Tikkanen, K. Narko, C. Zeller [et al.] // *Diabetes Care.* – 2015. – Vol. 38, № 3. – P. 420-428.

63. Empagliflozin, an Inhibitor of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Exerts Anti-Inflammatory and Antifibrotic Effects on Experimental Diabetic Nephropathy Partly by Suppressing AGEs-Receptor Axis / A. Ojima, T. Matsui, Y. Nishino [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2015. – Vol. 47, № 9. – P. 686-692.

64. Endothelial cell-cardiomyocyte crosstalk in heart development and disease / A. Colliva, L. Braga, M. Giacca, S. Zacchigna // *J Physiol.* – 2020. – Vol. 598, № 14. – P. 2923-2939.

65. Endothelial Dysfunction and Diabetic Cardiomyopathy / M. Wang, Y. Li, S. Li, J. Lv // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – P. 851941.

66. Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus / I. A. van den Oever, H. G. Raterman, M. T. Nurmohamed, S. Simsek // *Mediators Inflamm.* – 2010. – Vol. 2010. – P. 792393.

67. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins / M. F. Fraga, E. Ballestar, M. F. Paz [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2005. – Vol. 102, № 30. – P. 10604-10609.
68. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study / D. J. Drucker, J. Buse, K. Taylor [et al.] // Lancet. – 2008. – Vol. 372, № 9645. – P. 1240-1250.
69. Exit Interviews Examining the Patient Experience in Clinical Trials of Tirzepatide for Treatment of Type 2 Diabetes / L.S. Matza, K.D. Stewart, L.F. Landó [et al.] // Patient. – 2022. – Vol. 15, № 3. – P. 367-377.
70. Expansion of Islet-Resident Macrophages Leads to Inflammation Affecting β Cell Proliferation and Function in Obesity / W. Ying, Y. S. Lee, Y. Dong [et al.] // Cell Metab. – 2019. – Vol. 29, № 2. – P. 457-474.
71. From Mitochondria to Atherosclerosis: The Inflammation Path / J. M. Suárez-Rivero, C. J. Pastor-Maldonado, S. Povea-Cabello [et al.] // Biomedicines. – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 258.
72. GIPR agonism mediates weight-independent insulin sensitization by tirzepatide in obese mice / R.J. Samms, M.E. Christe, K.A. Collins [et al.] // J Clin Invest. – 2021. – Vol. 131, № 12. – P. e146353.
73. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art / M. A. Nauck, D. R. Quast, J. Wefers, J. J. Meier // Mol Metab. – 2021. – Vol. 46. – P. 101102.
74. Glucagon-like peptide-1 inhibits adipose tissue macrophage infiltration and inflammation in an obese mouse model of diabetes / Y.S. Lee, M.S. Park, J.S. Choung [et al.] // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55, № 9. – P. 2456-2468.
75. Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials / K. Esposito, P. Chiodini, M. I. Maiorino [et al.] // BMJ Open. – 2014. – Vol. 4, № 6. – P. e005442.
76. Gribble, F. M. Targeted intestinal delivery of incretin secretagogues-towards new diabetes and obesity therapies / F. M. Gribble, C. L. Meek, F. Reimann // Peptides. – 2018. – Vol. 100. – P. 68-74.

77. Grygiel-Górniak, B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications--a review / B. Grygiel-Górniak // *Nutr J.* – 2014. – Vol. 13. – P. 17.
78. Haeusler, R. A. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling / R. A. Haeusler, T. E. McGraw, D. Accili // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 31-44.
79. Hasan, F. M. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes / F.M. Hasan, M. Alsahli, J.E. Gerich // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 104, № 3. – P. 297-322.
80. Hasheminasabgorji, E. Dyslipidemia, Diabetes and Atherosclerosis: Role of Inflammation and ROS-Redox-Sensitive Factors / E. Hasheminasabgorji, J. C. Jha // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9, № 11. – P. 1602.
81. Horton, W. B. Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus and Cardiometabolic Disease / W. B. Horton, E. J. Barrett // *Endocr Rev.* – 2021. – Vol. 42, № 1. – P. 29-55.
82. Hsia, D. S. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus / D. S. Hsia, O. Grove, W. T. Cefalu // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* – 2017. – Vol. 24, № 1. – P. 73-79.
83. Hsueh, W. A. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma on progression of insulin resistance and cardiovascular disease / W. A. Hsueh, R. Law // *Am J Cardiol.* – 2003. – Vol. 92, № 4A. – P. 3J-9J.
84. Hyperglycemia Induces Trained Immunity in Macrophages and Their Precursors and Promotes Atherosclerosis / L. Edgar, N. Akbar, A. T. Braithwaite [et al.] // *Circulation.* – 2021. – Vol. 144, № 12. – P. 961-982.
85. Impact of Mitochondrial DNA Mutations on Carotid Intima-Media Thickness in the Novosibirsk Region / T. V. Kirichenko, A. I. Ryzhkova, V. V. Sinyov [et al.] // *Life (Basel).* – 2020. – Vol. 10, № 9. – P. 160.
86. Importance of Metabolic Memory in the Development of Vascular Complications in Diabetic Patients / P. Luna, V. Guarner, J. M. Farías [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2016. – Vol. 30, № 5. – P. 1369-1378.

87. Inflammatory mechanisms of diabetes and its vascular complications / L. V. Nedosugova, Y. V. Markina, L. A. Bochkareva [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10, № 5. – P. 1168.
88. Insulin cell mass is altered in Csf1op/Csf1op macrophage-deficient mice / L. Banaei-Bouchareb, V. Gouon-Evans, D. Samara-Boustani [et al.] // *J Leukoc Biol*. – 2004. – Vol. 76, № 2. – P. 359-367.
89. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue / M. Shimobayashi, V. Albert, B. Woelnerhanssen [et al.] // *J Clin Invest*. – 2018. – Vol. 128, № 4. – P. 1538-1550.
90. Interleukin-1 in obesity-related low-grade inflammation: From molecular mechanisms to therapeutic strategies / M. Ghanbari, S. Momen Maragheh, A. Aghazadeh [et al.] // *International Immunopharmacology*. – 2021. – Vol. 96. – P. 107765.
91. Interleukin-1 signaling contributes to acute islet compensation / C. Hajmrle, N. Smith, A. F. Spigelman [et al.] // *JCI Insight*. – 2016. – Vol. 1, № 4. – P. e86055.
92. Interleukin-1beta-induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression / J. Jager, T. Grémeaux, M. Cormont [et al.] // *Endocrinology*. – 2007. – Vol. 148, № 1. – P. 241-251.
93. Interleukin-33-Activated Islet-Resident Innate Lymphoid Cells Promote Insulin Secretion through Myeloid Cell Retinoic Acid Production / E. Dalmas, F.M. Lehmann, E. Dror [et al.] // *Immunity*. – 2017. – Vol. 47, № 5. – P. 928-942.
94. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance / G. S. Hotamisligil, P. Peraldi, A. Budavari [et al.] // *Science*. – 1996. – Vol. 271, № 5249. – P. 665-668.
95. Islet macrophages are associated with islet vascular remodeling and compensatory hyperinsulinemia during diabetes / M. Chittezhath, D. Gunaseelan, X. Zheng [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. – 2019. – Vol. 317. – P. E1108-1120.
96. Jahan, H. Gliclazide alters macrophages polarization state in diabetic atherosclerosis in vitro via blocking AGE-RAGE/TLR4-reactive oxygen species-activated NF-k β nexus / H. Jahan, M.I. Choudhary // *Eur. J. Pharmacol*. – 2021. – Vol. 894. – P. 173874.

97. Johnson, A. M. The origins and drivers of insulin resistance / A. M. Johnson, J. M. Olefsky // *Cell*. – 2013. – Vol. 152, № 4. – P. 673-684.
98. Katakami, N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus / N. Katakami // *J Atheroscler Thromb*. – 2018. – Vol. 25, № 1. – P. 27-39.
99. Kielian, T. Lysosomal storage disorders: pathology within the lysosome and beyond / T. Kielian // *J Neurochem*. – 2019. – Vol. 148, № 5. – P. 568-572.
100. Kothari, V. Hypoglycemic agents and potential anti-inflammatory activity / V. Kothari, J.A. Galdo, S.T. Mathews // *J. Inflamm. Res*. – 2016. – Vol. 9. – P. 27-38.
101. Krishnaswami, A. Thiazolidinediones: a 2010 perspective / A. Krishnaswami, S. Ravi-Kumar, J. M. Lewis // *Perm J*. – 2010. – Vol. 14, № 3. – P. 64-72.
102. Kristófi, R. Metformin as an anti-inflammatory agent: a short review / R. Kristófi, J.W. Eriksson // *J. Endocrinol*. – 2021. – Vol. 251, № 2. – P. R11-R22.
103. Kroker, A. J. Review of the Structural and Dynamic Mechanisms of PPAR γ Partial Agonism / A.J. Kroker, J.B. Bruning // *PPAR Res*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 816856.
104. Laakso, M. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development / M. Laakso, J. Kuusisto // *Nat Rev Endocrinol*. – 2014. – Vol. 10, № 5. – P. 293-302.
105. Lamichane, S. Pivotal Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) and Their Signal Cascade for Cellular and Whole-Body Energy Homeostasis / S. Lamichane, B. Dahal Lamichane, S. M. Kwon // *Int J Mol Sci*. – 2018. – Vol. 19, № 4. – P. 949.
106. Latest insights into the risk of cancer in diabetes / H. Noto, A. Goto, T. Tsujimoto [et al.] // *J Diabetes Investig*. – 2013. – Vol. 4, № 3. – P. 225-232.
107. Leal, V. de O. Adipokines in obesity / V. de O. Leal, D. Mafra // *Clin Chim Acta*. – 2013. – Vol. 419. – P. 87-94.
108. Lebovitz, H. E. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications / H. E. Lebovitz // *Curr Diab Rep*. – 2019. – Vol. 19, № 12. – P. 151.

109. Lipid-Associated Macrophages Control Metabolic Homeostasis in a Trem2-Dependent Manner / D.A. Jaitin, L. Adlung, C.A. Thaiss [et al.] // *Cell*. – 2019. – Vol. 178, № 3. – P. 686-698.
110. Long-term effects of pioglitazone on carotid atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes without a recent history of macrovascular morbidity / Y. Yamasaki, N. Katakami, S. Furukado [et al.] // *J Atheroscler Thromb*. – 2010. – Vol. 17, № 11. – P. 1132-1140.
111. Macrophage Plasticity and Atherosclerosis Therapy / P. Lin, H. H. Ji, Y. J. Li, S. D. Guo // *Front Mol Biosci*. – 2021. – Vol. 8. – P. 679797.
112. Macrophage polarization in obesity and type 2 diabetes: weighing down our understanding of macrophage function? / M. J. Kraakman, A. J. Murphy, K. Jandeleit-Dahm, H. L. Kammoun // *Front Immunol*. – 2014. – Vol. 5. – P. 470.
113. Macrophage VLDLR mediates obesity-induced insulin resistance with adipose tissue inflammation / K. C. Shin, I. Hwang, S. S. Choe [et al.] // *Nat Commun*. – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 1087.
114. Malin, S. K. Metformin May Contribute to Inter-individual Variability for Glycemic Responses to Exercise / S. K. Malin, N. R. Stewart // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 11. – P. 519.
115. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / M. J. Davies, D. A. D'Alessio, J. Fradkin [et al.] // *Diabetologia*. – 2018. – Vol. 61, № 12. – P. 2461-2498.
116. Martinez, F. O. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment / F. O. Martinez, S. Gordon // *F1000Prime Rep*. – 2014. – Vol. 6. – P. 13.
117. McGuire, D. K. New drugs for the treatment of diabetes mellitus: part I: Thiazolidinediones and their evolving cardiovascular implications / D. K. McGuire, S. E. Inzucchi // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117, № 3. – P. 440-449.
118. Meier, J. J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus / J. J. Meier // *Nat Rev Endocrinol*. – 2012. – Vol. 8, № 12. – P. 728-742.

119. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus / E. Selvin, S. Marinopoulos, G. Berkenblit [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2004. – Vol. 141, № 6. – P. 421-431.
120. Metformin selectively dampens the acute inflammatory response through an AMPK-dependent mechanism / T.S. Postler, V. Peng, D.M. Bhatt, S. Ghosh // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 18721.
121. Microglia NLRP3 Inflammasomes Activation Involving Diabetic Neuroinflammation in Diabetic Mice and BV2 Cells / Y. Li, H. Zhang, M. Liu, W. Guo, L. Yu // *Curr Pharm Des.* – 2021. – Vol. 27, № 24. – P. 2802-2816.
122. Mirza, A. Z. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications / A. Z. Mirza, I. I. Althagafi, H. Shamshad // *Eur J Med Chem.* – 2019. – Vol. 166. – P. 502-513.
123. Mitochondria Homeostasis and Vascular Medial Calcification / M. Li, Y. Zhu, S. K. Jaiswal, N. F. Liu // *Calcif Tissue Int.* – 2021. – Vol. 109, № 2. – P. 113-120.
124. Mitochondria, endothelial cell function, and vascular diseases / X. Tang, Y. X. Luo, H. Z. Chen, D. P. Liu // *Front Physiol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 175.
125. Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: Pathophysiological implications / S. Rovira-Llopis, C. Bañuls, N. Diaz-Morales [et al.] // *Redox Biol.* – 2017. – Vol. 11. – P. 637-645.
126. Mitochondrial Dysfunction in Vascular Wall Cells and Its Role in Atherosclerosis / D. Salnikova, V. Orekhova, A. Grechko [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 16. – P. 8990.
127. Mitochondrial Heterogeneity in Metabolic Diseases / J. Ngo, C. Osto, F. Villalobos, O. S. Shirihai // *Biology (Basel).* – 2021. – Vol. 10, № 9. – P. 927.
128. Monocyte activation in coronary heart disease and type 2 diabetes / T. V. Kirichenko, L. V. Nedosugova, L. A. Bochkareva [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2022. – Vol. 355. – P. 12.
129. Mouse pancreatic islet macrophages use locally released ATP to monitor beta cell activity / J. R. Weitz, M. Makhmutova, J. Almaça [et al.] // *Diabetologia.* – 2018. – Vol. 61, № 1. – P. 182-192.

130. Nanoparticulate-based drug delivery systems for small molecule anti-diabetic drugs: An emerging paradigm for effective therapy / S. Uppal, K. S. Italiya, D. Chitkara, A. Mittal // *Acta Biomater.* – 2018. – Vol. 81. – P. 20-42.
131. Nauck, M. A. Management of endocrine disease: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? / M. A. Nauck, J. J. Meier // *Eur J Endocrinol.* – 2019. – Vol. 181, № 6. – P. R211-R234.
132. Neuroprotective effect of SGLT2 inhibitors / A. Pawlos, M. Broncel, E. Woźniak, P. Gorzelak-Pabiś // *Molecules.* – 2021. – Vol. 26, № 23. – P. 7213.
133. New Insights Into Mitochondrial Dysfunction at Disease Susceptibility Loci in the Development of Type 2 Diabetes / H. Maude, W. Lau, N. Maniatis, T. Andrew // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2021. – Vol. 12. – P. 694893.
134. Newsholme, P. Mitochondria and diabetes. An intriguing pathogenetic role / P. Newsholme, C. Gaudel, M. Krause // *Adv Exp Med Biol.* – 2012. – Vol. 942. – P. 235-247.
135. NLRP3 inflammasome and IL-1 β pathway in type 2 diabetes and atherosclerosis: Friend or foe? / X. Chen, D. Zhang, Y. Li [et al.] // *Pharmacological Research.* – 2021. – Vol. 173. – P. 105885. – doi: 10.1016/j.phrs.2021.105885.
136. Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration / M. E. Rausch, S. Weisberg, P. Vardhana, D. V. Tortoriello // *Int J Obes (Lond).* – 2008. – Vol. 32, № 3. – P. 451-463.
137. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S. P. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al.] // *J Clin Invest.* – 2003. – Vol. 112, № 12. – P. 1796-1808.
138. Osborn, O. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease / O. Osborn, J.M. Olefsky // *Nat Med.* – 2012. – Vol. 18, № 3. – P. 363-374.
139. Padhi, S. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics / S. Padhi, A. K. Nayak, A. Behera // *Biomed Pharmacother.* – 2020. – Vol. 131. – P. 110708.

140. Paeoniflorin ameliorates diabetic liver injury by targeting the TXNIP-mediated NLRP3 inflammasome in db/db mice / A. Wang, Y. Gong, Z. Pei [et al.] // *Int Immunopharmacol.* – 2022. – Vol. 109. – P. 108792.
141. Palazzuoli, A. Diabetes leading to heart failure and heart failure leading to diabetes: epidemiological and clinical evidence / A. Palazzuoli, M. Iacoviello // *Heart Fail Rev.* – 2023. – Vol. 28, № 3. – P. 585-596.
142. Pancreatic deletion of the interleukin-1 receptor disrupts whole body glucose homeostasis and promotes islet β -cell de-differentiation / S. J. Burke, H. M. Batdorf, D. H. Burk [et al.] // *Mol Metab.* – 2018. – Vol. 14. – P. 95-107.
143. Pangare, M. Mitochondrial function in vascular endothelial cell in diabetes / M. Pangare, A. Makino // *J Smooth Muscle Res.* – 2012. – Vol. 48, № 1. – P. 1-26.
144. Perdiguero, E.G. The development and maintenance of resident macrophages / E.G. Perdiguero, F. Geissmann // *Nat Immunol.* – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 2-8.
145. Pereira, M. J. Emerging role of SGLT-2 inhibitors for the treatment of obesity / M.J. Pereira, J.W. Eriksson // *Drugs.* – 2019. – Vol. 79, № 3. – P. 219-230.
146. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma in cardiovascular disorders and cardiovascular surgery / E. A. Ivanova, A. Parolari, V. Myasoedova [et al.] // *J Cardiol.* – 2015. – Vol. 66, № 4. – P. 271-278.
147. Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action / V. Aguirre, E. D. Werner, J. Giraud [et al.] // *J Biol Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 2. – P. 1531-1537.
148. Pioglitazone even at low dosage improves NAFLD in type 2 diabetes: clinical and pathophysiological insights from a subgroup of the TOSCA.IT randomised trial / G. Della Pepa, M. Russo, M. Vitale [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2021. – Vol. 178. – P. 108984.
149. Pioglitazone slows progression of atherosclerosis in prediabetes independent of changes in cardiovascular risk factors [published correction appears in *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013 May;33(5):e114] / A. Saremi, D. C. Schwenke, T. A. Buchanan [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2013. – Vol. 33, № 2. – P. 393-399.

150. Postprandial macrophage-derived IL-1 β stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation / E. Dror, E. Dalmas, D. T. Meier [et al.] // *Nat Immunol.* – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. 283-292.
151. PPAR-gamma activation as an anti-inflammatory therapy for respiratory virus infections / J. Bassaganya-Riera, R. Song, P.C. Roberts, R. Hontecillas // *Viral Immunol.* – 2010. – Vol. 23, № 4. – P. 343-352.
152. Profiling of adipokines secreted from human subcutaneous adipose tissue in response to PPAR agonists / E. Klimcakova, C. Moro, A. Mazzucotelli [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2007. – Vol. 358, № 3. – P. 897-902.
153. Rana, J. S. Differences in prevalence, extent, severity, and prognosis of coronary artery disease among patients with and without diabetes undergoing coronary computed tomography angiography: results from 10,110 individuals from the CONFIRM (CORonary CT Angiography EvaluationN For Clinical Outcomes): an InteRnational Multicenter Registry / J. S. Rana, A. Dunning, S. Achenbach [et al.] // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35, № 8. – P. 1787-1794.
154. Reid, J. Aspirin and diabetes mellitus / J. Reid, A. I. Macdougall, M. M. Andrews // *Br Med J.* – 1957. – Vol. 2, № 5053. – P. 1071-1074.
155. Resident macrophages of pancreatic islets have a seminal role in the initiation of autoimmune diabetes of NOD mice / J. A. Carrero, D. P. McCarthy, S. T. Ferris [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2017. – Vol. 114, № 48. – P. E10418-E10427.
156. Ricote, M. PPARs and molecular mechanisms of transrepression / M. Ricote, C. K. Glass // *Biochim Biophys Acta.* – 2007. – Vol. 1771, № 8. – P. 926-935.
157. Role of AGEs in the progression and regression of atherosclerotic plaques / Z. Q. Wang, L. L. Jing, J. C. Yan [et al.] // *Glycoconj J.* – 2018. – Vol. 35, № 5. – P. 443-450.
158. Role of macrophages in experimental liver injury and repair in mice / X. Dong, J. Liu, Y. Xu, H. Cao // *Exp Ther Med.* – 2019. – Vol. 17, № 5. – P. 3835-3847.
159. Saltiel, A. R. Insulin signaling pathways in time and space / A. R. Saltiel, J. E. Pessin // *Trends Cell Biol.* – 2002. – Vol. 12, № 2. – P. 65-71.
160. Sanchez-Rangel, E. Metformin: clinical use in type 2 diabetes / E. Sanchez-Rangel, S. E. Inzucchi // *Diabetologia.* – 2017. – Vol. 60, № 9. – P. 1586-1593.

161. Santilli, F. Oxidative stress in chronic vascular disease: From prediction to prevention / F. Santilli, D. D'Ardes, G. Davì // *Vascul Pharmacol.* – 2015. – Vol. 74. – P. 23-37.
162. Scheen, A. J. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus / A.J. Scheen // *Drugs.* – 2015. – Vol. 75, № 1. – P. 33-59.
163. Schneider, J. L. Deficient chaperone-mediated autophagy in liver leads to metabolic dysregulation / J. L. Schneider, Y. Suh, A. M. Cuervo // *Cell Metab.* – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 417-432.
164. Secreted frizzled-related protein 4 reduces insulin secretion and is overexpressed in type 2 diabetes / T. Mahdi, S. Hänzelmann, A. Salehi [et al.] // *Cell Metab.* – 2012. – Vol. 16, № 5. – P. 625-633.
165. Serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 modulates insulin receptor signaling / J. F. Tanti, T. Gremeaux, E. Van Obberghen, Y. Le Marchand-Brustel // *Journal of Biological Chemistry.* – 1994. – Vol. 269, № 8. – P. 6051-6057.
166. SGLT2 inhibitor counteracts NLRP3 inflammasome via tubular metabolite itaconate in fibrosis kidney / Q. Ke, C. Shi, Y. Lv [et al.] // *FASEB J.* – 2022. – Vol. 36, № 1. – P. e22078.
167. Shoelson, S. E. Inflammation and insulin resistance / S. E. Shoelson, J. Lee, A. B. Goldfine // *J Clin Invest.* – 2006. – Vol. 116, № 7. – P. 1793-1801.
168. Sialylated Immunoglobulins for the Treatment of Immuno-Inflammatory Diseases / Y. V. Markina, E. V. Gerasimova, A. M. Markin [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 15. – P. 5472.
169. Single-Cell Transcriptome Profiling of Human Pancreatic Islets in Health and Type 2 Diabetes / Å. Segerstolpe, A. Palasantza, P. Eliasson [et al.] // *Cell Metab.* – 2016. – Vol. 24, № 4. – P. 593-607.
170. Sinha, S. Insulin Resistance Is Cheerfully Hitched with Hypertension / S. Sinha, M. Haque // *Life (Basel).* – 2022. – Vol. 12, № 4. – P. 564.

171. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure / D.L. Bhatt, M. Szarek, P.G. Steg [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. – Vol. 384, № 2. – P. 117-128.
172. Stumvoll, M. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy / M. Stumvoll, B. J. Goldstein, T. W. van Haefen // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365, № 9467. – P. 1333-1346.
173. Susceptibility of monocytes to activation correlates with atherogenic mitochondrial DNA mutations / A. N. Orekhov, A. V. Zhelankin, K. I. Kolmychkova [et al.] // *Experimental and Molecular Pathology.* – 2015. – Vol. 99, № 3. – P. 672–676.
174. Takeda, K. Toll-like receptors in innate immunity / K. Takeda, S. Akira // *Int Immunol.* – 2005. – Vol. 17, № 1. – P. 1-14.
175. Targeting Myeloid-Derived Cells: New Frontiers in the Treatment of Non-alcoholic and Alcoholic Liver Disease / L. Vonghia, M. A. Van Herck, J. Weyler, S. Francque // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 563.
176. Targeting Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Using Thiazolidinediones: Strategy for Design of Novel Antidiabetic Drugs / N. Thangavel, M. Al Bratty, S. Akhtar Javed [et al.] // *Int J Med Chem.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1069718.
177. Taylor, E. B. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity / E. B. Taylor // *Clin Sci (Lond).* – 2021. – Vol. 135, № 6. – P. 731-752.
178. The Aging Vasculature: Glucose Tolerance, Hypoglycemia and the Role of the Serum Response Factor / H. Aberdeen, K. Battles, A. Taylor [et al.] // *J Cardiovasc Dev Dis.* – 2021. – Vol. 8, № 5. – P. 58.
179. The Anti-diabetic Drug Gliquidone Modulates Lipopolysaccharide-Mediated Microglial Neuroinflammatory Responses by Inhibiting the NLRP3 Inflammasome / J. Kim, J.H. Park, K. Shah [et al.] // *Front. Aging Neurosci.* – 2021. – Vol. 13. – P. 754123.
180. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation / A. Poznyak, A. V. Grechko, P. Poggio [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 5. – P. 1835.

181. The Differential Roles of T Cells in Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Obesity / M. A. Van Herck, J. Weyler, W. J. Kwanten [et al.] // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 82.
182. The Effect of Gliflozin Therapy on TNF- α Secretion by Cultured Monocytes in Patients with Diabetes / T. V. Kirichenko, L. A. Bochkareva, Y. V. Markina [et al.] // *OnLine Journal of Biological Sciences.* – 2024. – Vol. 24, № 3. – P. 330-335.
183. The efficacy and potential mechanisms of metformin in the treatment of COVID-19 in the diabetics: a systematic review / M. Zangiabadian, S.A. Nejadghaderi, M.M. Zahmatkesh [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2021. – Vol. 12. – P. 645194
184. The endoplasmic reticulum chaperone improves insulin resistance in type 2 diabetes / K. Ozawa, M. Miyazaki, M. Matsuhisa [et al.] // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54, № 3. – P. 657-663.
185. The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species / Y. Lin, A. H. Berg, P. Iyengar [et al.] // *J Biol Chem.* – 2005. – Vol. 280, № 6. – P. 4617-4626.
186. The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species / Y. Lin, A.H. Berg, P. Iyengar [et al.] // *J Biol Chem.* – 2005. – Vol. 280, № 6. – P. 4617-4626.
187. The Macrophage Switch in Obesity Development / A. Castoldi, C. Naffah de Souza, N. O. Câmara, P. M. Moraes-Vieira // *Front Immunol.* – 2016. – Vol. 6. – P. 637.
188. The pancreas anatomy conditions the origin and properties of resident macrophages / B. Calderon, J.A. Carrero, S.T. Ferris [et al.] // *J Exp Med.* – 2015. – Vol. 212, № 10. – P. 1497-1512.
189. The resident macrophages in murine pancreatic islets are constantly probing their local environment, capturing beta cell granules and blood particles / B. H. Zinselmeyer, A. N. Vomund, B. T. Saunders [et al.] // *Diabetologia.* – 2018. – Vol. 61, № 6. – P. 1374-1383.
190. The SGLT-2 Inhibitors in Personalized Therapy of Diabetes Mellitus Patients / M. C. Tilinca, R. A. Tiuca, I. Tilea, A. Varga // *J Pers Med.* – 2021. – Vol. 11, № 12. – P. 1249.

191. The transcriptional landscape of mouse beta cells compared to human beta cells reveals notable species differences in long non-coding RNA and protein-coding gene expression / C. Benner, T. van der Meulen, E. Cacéres [et al.] // *BMC Genomics*. – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 620.
192. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance / H. Shi, M. V. Kokoeva, K. Inouye [et al.] // *J Clin Invest*. – 2006. – Vol. 116, № 11. – P. 3015-3025.
193. Trained immunity and diabetic vascular disease / K. Thiem, R. Stienstra, N. P. Riksen, S. T. Keating // *Clin Sci (Lond)*. – 2019. – Vol. 133, № 2. – P. 195-203.
194. Trained immunity: a memory for innate host defense / M. G. Netea, J. Quintin, J. W. van der Meer [et al.] // *Cell Host & Microbe*. – 2011. – Vol. 9, № 5. – P. 355–361.
195. Transcriptional control of macrophage polarisation in type 2 diabetes / K. Drareni, J. F. Gautier, N. Venteclef, F. Alzaid // *Semin Immunopathol*. – 2019. – Vol. 41, № 4. – P. 515-529.
196. Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention / S. Y. Tan, J. L. Mei Wong, Y. J. Sim [et al.] // *Diabetes Metab Syndr*. – 2019. – Vol. 13, № 1. – P. 364-372.
197. Vinué, Á. Understanding the Impact of Dietary Cholesterol on Chronic Metabolic Diseases through Studies in Rodent Models / Á. Vinué, A. Herrero-Cervera, H. González-Navarro // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, № 7. – P. 939.
198. Wada, J. Mitochondrial Dynamics and Mitochondrial Dysfunction in Diabetes / J. Wada, A. Nakatsuka // *Acta Med Okayama*. – 2016. – Vol. 70, № 3. – P. 151-158.
199. Wehmeier, U. F. Biotechnology and molecular biology of the alpha-glucosidase inhibitor acarbose / U. F. Wehmeier, W. Piepersberg // *Appl Microbiol Biotechnol*. – 2004. – Vol. 63, № 6. – P. 613-625.
200. Western diet in ApoE-LDLR double-deficient mouse model of atherosclerosis leads to hepatic steatosis, fibrosis, and tumorigenesis / M. Kampschulte, C. Stöckl, A. C. Langheinrich [et al.] // *Lab Invest*. – 2014. – Vol. 94, № 11. – P. 1273-1282.
201. Williamson, R. T. On the Treatment of Glycosuria and Diabetes Mellitus with Sodium Salicylate / R. T. Williamson // *Br Med J*. – 1901. – Vol. 1, № 2100. – P. 760-762.

202. Wu, H. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity / H. Wu, C. M. Ballantyne // *J Clin Invest.* – 2017. – Vol. 127, № 1. – P. 43-54.
203. Wunderlich, C. M. Mechanisms of chronic JAK-STAT3-SOCS3 signaling in obesity / C. M. Wunderlich, N. Hövelmeyer, F. T. Wunderlich // *JAKSTAT.* – 2013. – Vol. 2, № 2. – P. e23878.
204. Yamagishi, S. I. Role of Hyperglycemia-Induced Advanced Glycation End Product (AGE) Accumulation in Atherosclerosis / S. I. Yamagishi, T. Matsui // *Ann Vasc Dis.* – 2018. – Vol. 11, № 3. – P. 253-258.
205. Zoete, V. Peroxisome proliferator-activated receptor structures: ligand specificity, molecular switch and interactions with regulators / V. Zoete, A. Grosdidier, O. Michielin // *Biochim Biophys Acta.* – 2007. – Vol. 1771, № 8. – P. 915-925.