

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВОСПАЛЕНИЯ И ИНСУЛИНОВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ИНСУЛИНОПРОДУЦИРУЮЩИХ И ИНСУЛИНОЗАВИСИМЫХ ТКАНЯХ



© А.Д. Юдаева^{1,2}, Ю.С. Стафеев^{1*}, С.С. Мичурина^{1,3}, М.Ю. Меньшиков¹, М.В. Шестакова⁴, Е.В. Парфенова^{1,3}

¹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова, Москва

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

⁴Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

В современном мире распространенность ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД2) существенно возрастает. В связи с этим также повышаются риски развития сопутствующих осложнений, в том числе метаболических и сердечно-сосудистых. Звеном взаимосвязи между ожирением и его осложнениями является воспалительный процесс как на клеточном уровне, так и на уровнях межклеточной коммуникации и внутриклеточных сигнальных каскадов. Механизм этой связи довольно сходный в поджелудочной железе и инсулинозависимых тканях: катализаторами процесса нередко являются различные липиды (холестерин, свободные жирные кислоты, триглицериды), которые способны активировать Толл-подобные рецепторы — рецепторы врожденного иммунитета, запускающие воспалительный процесс. Далее через активацию IKK- и JNK-зависимых сигнальных каскадов происходит секреция провоспалительных цитокинов — фактора некроза альфа, интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) и других, которые, действуя паракринно и аутокринно, поддерживают процесс воспаления как на локальном, так и на системном уровне. Таким образом, инсулинопродуцирующие и инсулинозависимые ткани, вовлеченные в процесс патогенеза СД2, через процесс воспаления интегрируются в патогенетический самоподдерживающийся цикл, который в конечном счете приводит к снижению секреции инсулина, гибели β -клеток поджелудочной железы и развитию инсулиновой резистентности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспаление; ожирение; сахарный диабет 2 типа; иммунометаболизм; противовоспалительная терапия

THE INTERACTIONS BETWEEN INFLAMMATION AND INSULIN RESISTANCE: MOLECULAR MECHANISMS IN INSULIN-PRODUCING AND INSULIN-DEPENDENT TISSUES

© Alexandra D. Yudaeva^{1,2}, Iurii S. Stafeev^{1*}, Svetlana S. Michurina^{1,3}, Mikhail Yu. Menshikov¹, Marina V. Shestakova⁴, Yelena V. Parfyonova^{1,3}

¹National Medical Research Centre of Cardiology named after academician E.I.Chazov, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁴Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

In the modern world the prevalence of obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) significantly increases. In this light the risks of obesity-associated complications also grow up. The crucial linkage between obesity and its metabolic and cardiovascular complications is inflammatory process. The mechanism of this linkage is similar in pancreas and insulin-dependent tissues both on cells, cell-to-cell communication and signaling pathway levels: the catalysts are different lipids (cholesterol, free fatty acids, triglycerides), which are able to activate Toll-like receptors of innate immunity and inflammation. Nextly, IKK- and JNK-dependent cascades activate the secretion of inflammatory cytokines TNF α , IL-1 β , IL-6 and others, which act by paracrine and autocrine manner and support inflammation both in local and systemic levels. Thus, insulin-producing and insulin-dependent tissues, which are involved in T2DM pathogenesis, through the inflammatory process integrate in pathogenic and self-maintaining cycle, which leads to the suppression of insulin secretion, pancreatic β -cell failure and the development of insulin-dependent tissues insulin resistance.

KEYWORDS: Inflammation; obesity; type 2 diabetes mellitus; immunometabolism; anti-inflammatory therapy

ВВЕДЕНИЕ

Образ жизни современного человека нередко связан с сочетанием патологических факторов в виде избыточного питания, гиподинамии, употребления продуктов с высоким содержанием сахаров, а также продуктов высокой степени обработки. Все эти факторы в комплексе способствуют формированию стабильного превышения

поступления нутриентов над их расходом, что приводит к развитию ожирения [1]. Широкая распространенность ожирения как в Российской Федерации, так и в мире в настоящее время не вызывает сомнений [2]. Однако главная опасность ожирения заключается в развитии широкого спектра осложнений и сопутствующих заболеваний различных органов и систем. Ожирение тесно связано с субклиническим воспалением — подтипом системного



воспалительного процесса, характеризующимся воспалительными реакциями низкой интенсивности. Клинические данные убедительно демонстрируют ассоциацию между ожирением и уровнями провоспалительных цитокинов в крови [3]. Согласно данным экспериментальных и клинических работ, именно субклиническое воспаление может служить ключевым фактором перехода от «метаболически здорового» ожирения к метаболическим осложнениям ожирения, главным образом сахарному диабету 2 типа (СД2) [4]. Кроме того, развитие диабет-ассоциированных осложнений, таких как диабетическая нефропатия, ретинопатия, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), также имеет значительную воспалительную компоненту в своем составе [5]. В комплексе все эти данные свидетельствуют о том, что воспалительный процесс и иммунная система являются перспективными мишенями для коррекции СД2 и его осложнений. Тем не менее, многие вопросы, касающиеся участия иммунной системы и воспаления в развитии этой патологии, на настоящий момент не раскрыты и являются предметом продолжающейся полемики: приводит ли воспаление к развитию СД2 или же, наоборот, является его следствием; какова роль взаимодействий между врожденными лимфоидными клетками (innate lymphoid cells) и другими компонентами иммунной системы в патогенезе СД2, и многие другие [6, 7].

История признания участия иммунной системы в патогенезе СД2 довольно типична для науки: подтверждение критической роли воспаления в развитии инсулинорезистентности в фундаментальных работах и ряде клинических работ привело к ажиотажу и большому количеству исследований по использованию классических противовоспалительных препаратов для коррекции СД2. Однако результаты применения такой «лобовой» стратегии оказались весьма неопределенными и не соответствующими ожидаемому, что на долгое время приостановило развитие терапевтической стратегии противовоспалительной терапии СД2 и ее применение в клинической практике [8]. Каковы же последние результаты в области иммунологической терапии СД2 и возможен ли прорыв в данной области в связи с новыми результатами фундаментальных исследований — попробуем разобраться в представленном обзоре.

При изучении взаимодействия воспалительного процесса и развития СД2 критический интерес представляют инсулинозависимые ткани. Поэтому рассмотрим более подробно участие воспалительного процесса и иммунной системы в диабет-ассоциированных нарушениях в инсулинопродуцирующих и инсулинозависимых тканях. Методология подготовки данного обзора включала в себя анализ статей из базы данных PubMed по англоязычным запросам с использованием ключевых слов “type 2 diabetes”, “insulin resistance”, “adipose tissue”, “adipocytes”, “NAFLD”, “liver steatosis”, “skeletal muscles”, “pancreatic beta cells”, “immune cells”, “innate lymphoid cells”, “lymphocytes”, “macrophages”, а также их комбинаций. Для ссылок отбирали преимущественно статьи, опубликованные за последние 10 лет, а также размещенные в журналах с импакт-фактором выше 3. Таким образом, обзорная статья содержит сведения преимущественно из англоязычных статей в высокорейтинговых журналах, опубликованных в течение последних 10 лет, которые были отобраны по ключевым словам в базе данных PubMed.

ВОСПАЛЕНИЕ И ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Поджелудочная железа как основной инсулиносекретирующий орган является предметом особого интереса в изучении патогенеза СД2. Наряду с системным субклиническим воспалением при ожирении и СД2 наблюдается локальное воспаление поджелудочной железы, причем как за счет рекрутирования моноцитов из кровотока, так и за счет клональной экспансии резидентных макрофагов островков Лангерганса [9, 10]. Механизм привлечения моноцитов периферической крови, а также поляризации привлеченных и резидентных макрофагов в провоспалительный фенотип M1 сопряжен с действием молекулярных паттернов повреждения в виде свободных жирных кислот. В условиях ожирения и гиперлипидемии действие избытка свободных жирных кислот способно активировать Толл-подобные рецепторы 4 типа с последующей активацией MyD88/NF- κ B сигнального каскада, экспрессией и секрецией хемоаттрактантов для иммунных клеток [11], что также способствует привлечению и дифференцировке не только моноцитов периферической крови, но и CD20⁺-В-лимфоцитов, CD8⁺-Т-лимфоцитов, а также врожденных лимфоидных клеток [12, 13]. Таким образом, прогрессия ожирения при СД2 может приводить к существенному росту уровня воспаления в клеточной нише островков Лангерганса, что ставит гормонопродуцирующие клетки в стрессовые условия.

В ответ на действие стресса клетки островков поджелудочной железы начинают также адаптивно изменять свой экспрессионный профиль в провоспалительном направлении. Анализ транскриптомных данных продемонстрировал, что СД2 тесно связан с усилением экспрессии генов провоспалительных цитокинов и растворимых факторов, таких как интерлейкины (ИЛ-1 β , ИЛ-8), фактор некроза опухоли альфа (ФНО α), моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1), CCL13 [14, 15]. Среди данных факторов наибольшую роль играет ИЛ-1 β , присутствие которого необходимо в поджелудочной железе для ее функционирования. В норме ИЛ-1 β регулирует гомеостаз глюкозы за счет взаимодействия со своим специфическим рецептором на поверхности β -клеток [16], но при развитии СД2 его экспрессия возрастает, и уровень глюкозы прямо коррелирует с уровнем апоптоза в составе β -клеток [17]. В норме источником ИЛ-1 β для поджелудочной железы являются резидентные островковые макрофаги, генерирующие ИЛ-1 β в физиологической концентрации. Однако пролиферация резидентных макрофагов в сочетании с рекрутированием моноцитов периферической крови при ожирении создает чрезвычайно благоприятную среду для взрывообразной активации воспалительного процесса. Действие свободных жирных кислот, высокой концентрации глюкозы, а также фрагментов апоптотных телец на Толл-подобные рецепторы в составе островковых клеток поджелудочной железы способствует увеличению продукции ИЛ-1 β присутствующими макрофагами, что приводит к дисфункции β -клеток [18].

Рассматривая внутриклеточные механизмы действия ИЛ-1 β на островковые клетки поджелудочной железы, можно резюмировать, что большинство из них относятся к классическим провоспалительным сигнальным

каскадам. Сигнал как от Толл-подобных рецепторов, так и действие ИЛ-1 β способны активировать NF-kB-зависимый сигнальный путь и стимулировать продукцию таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 β , -6, -8, ФНО α , что позволяет поддерживать воспалительный процесс по аутокринному и паракринному механизмам [19]. Кроме того, NF-kB может быть активирован за счет развития стресса эндоплазматического ретикулума, возникающего в β -клетках в условиях гиперинсулинемии [20]. С другой стороны, возможна активация JNK1/2-зависимого провоспалительного сигнального каскада любым из провоспалительных цитокинов, а также состоянием стресса эндоплазматического ретикулума. JNK1/2-сигнальный каскад способен снижать продукцию инсулина путем ингибиторного серин-треонинового фосфорилирования IRS1/2 и ингибирования mTOR-зависимого сигнального каскада, которые необходимы для трансляции проинсулина, а также его дальнейшей секреции и процессинга [21]. Еще одним альтернативным путем действия ИЛ-1 β на физиологию β -клеток является iNOS-зависимый сигнальный путь, который ИЛ-1 β -зависимым способом приводит к росту концентрации NO в β -клетках, блокированию синтеза АТФ, усилению экспрессии провоспалительных цитокинов и, в конечном счете, к дисфункции β -клеток [22, 23].

ВОСПАЛЕНИЕ И ПЕЧЕНЬ

Взаимодействие системной инсулиновой чувствительности и воспалительного процесса особенно интересно в контексте основного «дирижера» системного метаболизма — печени. Печень осуществляет фундаментальную роль в регуляции обмена веществ за счет поддержания постоянства уровня глюкозы в крови, а также выполняет иммунную функцию, нейтрализуя токсические вещества и чужеродные объекты, переносимые печеночным кровотоком [24]. Более того, именно печень является одним из существенных звеньев в обеспечении системного взаимодействия углеводного и липидного метаболизма, что тесно сопрягает между собой проблемы инсулиновой резистентности и накопления липидов в печени [25]. При ожирении, и особенно при переходе от ожирения к СД2, постепенно развивается НАЖБП, которая характеризуется избыточным накоплением триглицеридов в гепатоцитах и в дальнейшем может прогрессировать до состояния неалкогольного стеатогепатита [26].

Ключевые участники патогенеза НАЖБП — резистентность к инсулину, окислительный стресс, липотоксичность, но одним из наиболее существенных является хроническое воспаление, сопряженное с дислипидемией и дисфункцией жировой ткани [27]. В сопряжении дислипидемии, хронического воспаления и усиления воспалительных свойств клеточной ниши в печени важную роль играют клетки Купфера, составляющие 80–90% всех тканевых макрофагов организма [28]. При ожирении цитокины, адипокины, свободные жирные кислоты, секретируемые дисфункциональной жировой тканью, а также молекулярные паттерны повреждения, высвобождаемые поврежденными гепатоцитами, через Толл-подобные и цитокиновые рецепторы способны активировать провоспалительные сигнальные каскады и стимулировать се-

крецию провоспалительных цитокинов как резидентными макрофагами, так и самими гепатоцитами, что формирует сильнейший провоспалительный фон в печени [29, 30]. Среди спектра воспалительных цитокинов, секретируемых клетками печени при НАЖБП, основными являются ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, которые стимулируют стеатоз и воспаление в печени [31, 32]. Более того, активированные клетки Купфера сами способны усиливать воспаление печени через секрецию хемоаттрактантов, в том числе MCP-1, рекрутирование Т-лимфоцитов, НК-клеток, моноцитов, их дифференцировку и поляризацию в провоспалительные фенотипы [33]. Созданный таким способом высокий воспалительный фон в печени способствует активации звездчатых клеток и, как следствие, накоплению липидов и прогрессии НАЖБП [34]. Нативным защитным механизмом печени от воспаления и НАЖБП является секреция адипонектина, который способен ингибировать IKK-зависимый сигнальный каскад в печени, связывать активный ИЛ-1 β с помощью экспрессии рецептора ИЛ-1, а также секреции ИЛ-10 [35]. Однако нарастающая дисфункция жировой ткани при прогрессии ожирения и развитии СД2 нивелирует действие данного защитного механизма в связи с падением секреции адипонектина [36].

Молекулярные механизмы ассоциации воспалительного процесса, инсулинорезистентности печени и развития НАЖБП, безусловно, связаны между собой через классические воспалительные каскады, как и в других инсулинозависимых тканях: активация IKK-зависимого сигнального каскада происходит через цитокиновые рецепторы (TNFR1, RANK, рецептор ИЛ-6 и другие) и приводит к ингибиторному фосфорилированию IRS1, а также убиквитин-зависимой деградации IRS1 по SOCS-зависимому пути [37, 38].

Таким образом, поляризация клеток Купфера, а также наличие молекулярных паттернов клеточного повреждения в крови пациентов с ожирением способствуют рекрутированию иммунных клеток в печень, автокаталитическому поддержанию локального воспалительного процесса, способствующего развитию инсулиновой резистентности печени, жировой инфильтрации и прогрессии как метаболических нарушений, так и НАЖБП. Центральными игроками в этих процессах являются молекулярные паттерны клеточного повреждения (внеклеточная ДНК, свободные жирные кислоты и другие), провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО α и другие), а также активация IKK-зависимого провоспалительного сигнального каскада.

ВОСПАЛЕНИЕ И СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНАЯ ТКАНЬ

Особое внимание в изучении механизмов развития ожирения и СД2 всегда уделяется скелетной мышце, так как она является крупнейшим метаболическим органом и с помощью паракринного действия через миокины и растворимые факторы способна регулировать метаболизм как свой собственный, так и на системном уровне. Мышечная ткань при развитии СД2 также подвержена инфильтрации воспалительными клетками, однако основную роль в воспалительной инфильтрации играют не резидентные макрофаги, а рекрутируемые из кровотока клетки. Так, в мышечной ткани пациентов с СД2 детектируется повышенное содержание

и провоспалительных M1-макрофагов, и провоспалительных Th1-лимфоцитов [39, 40]. При этом триггером для привлечения макрофагов могут служить сами клетки скелетных мышц, которые в условиях ожирения и гиперлипидемии секретируют провоспалительные факторы и хемоаттрактанты: ФНО α , ИЛ-6, -8, -15 [41]. Данный молекулярно-клеточный механизм реализуется, вероятнее всего, при участии хемокиновых рецепторов и Толл-подобных рецепторов [42]. Помимо триггерной функции, секреция миоцитами провоспалительных факторов способна поддерживать локальное воспаление мышечной ткани по аутокринному и паракринному механизмам, как и в других инсулинозависимых тканях.

Молекулярные механизмы действия провоспалительных цитокинов на скелетные мышцы реализуются через классические провоспалительные сигнальные каскады: так, у пациентов с СД2 наблюдается гиперактивация фосфорилирования IKK и JNK1/2 [43]. Кроме того, действие ФНО α в культуре клеток приводит к активации IKK и JNK1/2, что стимулирует деградацию рецептора инсулина и IRS-1, нарушая процесс передачи сигнала инсулина [44]. Более того, воспалительный процесс способен стимулировать инфильтрацию скелетной мышцы липидами по NF- κ B-зависимому механизму, что приводит к критическому снижению инсулиновой чувствительности на системном уровне [45].

Однако, помимо классических воспалительных сигнальных каскадов, для скелетной мышцы отмечена важная роль инфламмосомы NLRP3 в развитии инсулиновой резистентности и СД2 при ожирении. Данный комплекс расщепляет прокаспазу-1 до активной каспазы-1, способствуя секреции и созреванию ИЛ-1 β и ИЛ-18 [46]. Экспрессия компонентов NLRP3 регулируется через Толл-подобные рецепторы [47], а сборку инфламмосомы может стимулировать повышенная продукция активных форм кислорода, которая имеет место при состояниях ожирения и инсулинорезистентности [48]. Помимо индукции экспрессии белков инфламмосомы, активные формы кислорода, образующиеся при ожирении и СД2 в мышечной ткани, стимулируют активацию классических IKK β - и JNK1/2-зависимых провоспалительных сигнальных каскадов, что также способствует формированию инсулинорезистентного фенотипа [49].

Резюмируя: клетки скелетно-мышечной ткани подвержены воздействию системного субклинического воспаления, а также поддерживают системное воспаление на тканевом уровне, что вносит существенный вклад в развитие и поддержание инсулинорезистентности как на локальном, так и на системном уровнях.

ВОСПАЛЕНИЕ И ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

Жировая ткань чрезвычайно важна в поддержании метаболического гомеостаза и инсулиновой чувствительности на системном уровне. Жировая ткань первой сталкивается с переизбытком нутриентов и запасает их в своем составе, что обуславливает критическую важность жировой ткани в процессе развития инсулинорезистентности при ожирении. Более того, жировая ткань является эндокринным органом, секретирующим массу растворимых факторов, принимающих участие в поддержании гомеостаза, кардиопротекции, ангио- и нейри-

тогенезе, поэтому развитие воспалительного процесса и инсулинорезистентности именно в жировой ткани является ключевым фактором в формировании системной инсулинорезистентности [50].

Воспаление в жировой ткани напрямую связано с избытком нутриентов при избыточным питанием, который необходимо утилизировать. Это требует чрезвычайно напряженной работы митохондрий и приводит к генерации активных форм кислорода, формирующих окислительный стресс [51]. В свою очередь, окислительный стресс стимулирует активацию основных воспалительных сигнальных каскадов в лице IKK β - и JNK1/2-зависимых путей, а также секрецию ФНО α и привлечение иммунных клеток в состав жировой ткани [52].

Активные синтетические процессы, стимулируемые избытком нутриентов, также порождают стресс эндоплазматического ретикулама адипоцитов, что приводит к активации белков-шаперонов ATF6, PERK и IRE1, способствующих запуску провоспалительных сигнальных каскадов IKK β и JNK1/2 [53]. Кроме того, избыточное накопление липидов в адипоцитах ведет к их гипертрофии и, как следствие, развитию гипоксии зрелых адипоцитов. В условиях гипоксии транскрипционный фактор HIF1 α , который в нормоксических условиях деградирует, начинает накапливаться в ядре и активирует экспрессию целого ряда генов, среди которых NF- κ B, что способствует запуску воспалительного процесса и привлечению иммунных клеток в жировую ткань [54]. Тем не менее жировая ткань содержит и протективные сигнальные каскады, которые способны блокировать процесс воспаления, стимулировать противовоспалительные сигнальные каскады, а также усиливать захват свободных жирных кислот клетками. Все эти процессы регулируются белками семейства рецепторов активации пролиферации пероксисом (peroxisome proliferator activated receptors, PPARs), которые являются перспективной молекулой для разработки новых подходов к терапии СД2 [55].

Участвовать в развитии и поддержке воспалительного процесса могут как резидентные, так и привлеченные иммунные клетки жировой ткани. Врожденные лимфоидные клетки 1-го типа регулируют поляризацию резидентных макрофагов жировой ткани в провоспалительном направлении, что способствует секреции провоспалительных факторов резидентными клетками и привлечению других иммунных клеток из кровотока [56]. Врожденные лимфоидные клетки 1-го типа, помимо макрофагов, способны принимать участие в поляризации T-лимфоцитов [57]. Гомеостаз в жировой ткани поддерживают Th2- и Treg-лимфоциты, в то время как Th1- и Th17-лимфоциты способны нарушать инсулиновую чувствительность и поддерживать воспалительные условия микроокружения в жировой ткани при ожирении [58]. Макрофаги играют критическую роль в развитии воспалительного процесса при ожирении. Большое количество воспалительных иммунных клеток, привлеченных в жировую ткань, а также высокая концентрация провоспалительных цитокинов, секретируемых адипоцитами и привлеченными иммунными клетками, стимулирует провоспалительную поляризацию макрофагов жировой ткани в M1-фенотип. Данный феномен отмечен как в экспериментальных условиях, так и в тканях пациентов с ожирением и СД2 [59]. Таким

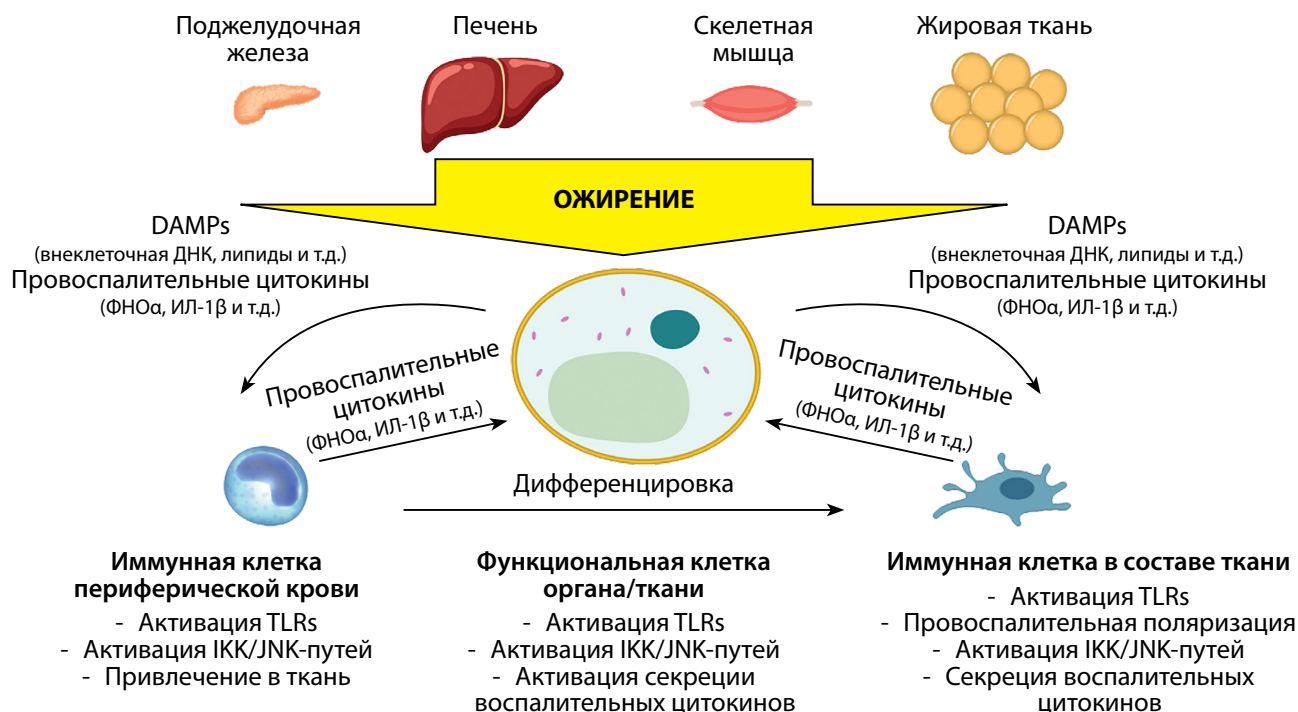


Рисунок 1. Ожирение приводит к общему сценарию развития событий на молекулярно-клеточном уровне, который формирует воспалительный самоподдерживающийся цикл, стимулирующий развитие метаболических и сердечно-сосудистых осложнений ожирения.

Примечание. DAMPs — damage associated molecular patterns, молекулярные паттерны клеточного повреждения; TLRs — Toll-like receptors, Толл-подобные рецепторы; IKK — IκB kinase, киназа ингибиторной субъединицы IκB; JNK — c-Jun N-terminal kinase, N-концевая киназа фактора c-Jun; ФНОα — фактор некроза опухоли альфа; ИЛ-1β — интерлейкин 1 бета.

образом, воспалительный процесс играет чрезвычайно существенную роль в развитии инсулинорезистентности и поддержании патологических условий в составе жировой ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя вышесказанное, как в инсулинопродуцирующих, так и в инсулинозависимых тканях воспаление является тем ключевым процессом, который интегрирует все ткани на системном уровне в общий патогенетический самоподдерживающийся цикл (рис. 1).

Воспаление может быть рассмотрено как потенциально ключевая терапевтическая мишень, подавление которого могло бы разорвать патологический цикл, заблокировать развитие воспаления. Кроме того, стоит помнить, что воспаление является ключевым механизмом, сопрягающим ожирение и СД2 с развитием метаболических и сердечно-сосудистых осложнений ожирения. Однако каковы же успехи экспериментальных и клинических исследований данного направления, которое активно развивается в настоящее время? Текущее состояние ис-

следований, а также новые перспективные направления в противовоспалительной терапии ожирения и СД2 будут рассмотрены в следующей части обзора.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования: Работа выполнена при финансовой поддержке проекта РФФИ №20-015-00100.

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

Участие авторов: Стафеев Ю.С. — написание, редактирование и финальное утверждение рукописи; Юдаева А.Д. — написание, редактирование рукописи; Мичурина С.С. — написание, редактирование и финальное утверждение рукописи; Меньшиков М.Ю. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Шестакова М.В. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Парфенова Е.В. — редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Старостина Е.Г., Древалъ А.В. Как врачи и пациенты смотрят на проблему ожирения // *Терапевтический архив*. — 2001. — Т. 73. — №10. — С. 14-20. [Starostina EG, Dreval' AV. How physicians and patients look at the problem of obesity. *Therapeutic Archive*. 2001;73(10):14-20. (In Russ.).]
2. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // *Терапевтический архив*. — 2019. — Т. 91. — №10. — С. 4-13. [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Therapeutic Archive*. 2019;91(10):4-13. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>
3. Schmidt FM, Weschenfelder J, Sander C, et al. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121971. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121971>

4. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, et al. The role of inflammation in diabetes: Current concepts and future perspectives. *Eur Cardiol.* 2019;14(1):50-59. doi: <https://doi.org/10.15420/ecr.2018.33.1>
5. Asrih M, Jornayvaz FR. Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *J Endocrinol.* 2013;218(3):R25-36. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0201>
6. Chen L, Chen R, Wang H, Liang F. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/508409>
7. Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2018;128(4):1538-1550. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI96139>
8. Donath MY. Inflammation and type 2 diabetes: from basic science to treatment. *Semin Immunopathol.* 2019;41(4):411-412. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00749-0>
9. Richardson SJ, Willcox A, Bone AJ, et al. Islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(8):1686-1688. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1410-z>
10. Ying W, Lee YS, Dong Y, et al. Expansion of islet-resident macrophages leads to inflammation affecting β cell proliferation and function in obesity. *Cell Metab.* 2019;29(2):457-474.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.12.003>
11. Eguchi K, Manabe I, Oishi-Tanaka Y, et al. Saturated fatty acid and TLR signaling link β cell dysfunction and islet inflammation. *Cell Metab.* 2012;15(4):518-533. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.01.023>
12. Wu M, Lee MYY, Bahl V, et al. Single-cell analysis of the human pancreas in type 2 diabetes using multi-spectral imaging mass cytometry. *Cell Rep.* 2021;37(5):109919. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109919>
13. Dalmas E, Lehmann FM, Dror E, et al. Interleukin-33-activated islet-resident innate lymphoid cells promote insulin secretion through myeloid cell retinoic acid production. *Immunity.* 2017;47(5):928-942.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.10.015>
14. Igoillo-Estevé M, Marselli L, Cunha DA, et al. Palmitate induces a pro-inflammatory response in human pancreatic islets that mimics CCL2 expression by beta cells in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2010;53(7):1395-1405. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1707-y>
15. Marselli L, Piron A, Suleiman M, et al. Persistent or transient human β cell dysfunction induced by metabolic stress: Specific signatures and shared gene expression with type 2 diabetes. *Cell Rep.* 2020;33(9):108466. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108466>
16. Dror E, Dalmas E, Meier DT, et al. Postprandial macrophage-derived IL-1 β stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation. *Nat Immunol.* 2017;18(3):283-292. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.3659>
17. Maedler K, Sergeev P, Ris F, et al. Glucose-induced beta cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest.* 2002;110(6):851-860. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI15318>
18. Lanuza-Masdeu J, Arévalo MI, Vila C, et al. In vivo JNK activation in pancreatic β -cells leads to glucose intolerance caused by insulin resistance in pancreas. *Diabetes.* 2013;62(7):2308-2317. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-1097>
19. Eguchi K, Nagai R. Islet inflammation in type 2 diabetes and physiology. *J Clin Invest.* 2017;127(1):14-23. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI88877>
20. Meyerovich K, Ortis F, Allagnat F, Cardozo AK. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in pancreatic islet inflammation. *J Mol Endocrinol.* 2016;57(1):R1-R17. doi: <https://doi.org/10.1530/jme-15-0306>
21. Andreozzi F, D'Alessandris C, Federici M, et al. Activation of the hexosamine pathway leads to phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser307 and Ser612 and impairs the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin insulin biosynthetic pathway in RIN pancreatic beta-cells. *Endocrinology.* 2004;145(6):2845-2857. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2003-0939>
22. Arafat HA, Katakam AK, Chipitsyna G, et al. Osteopontin protects the islets and beta-cells from interleukin-1 beta-mediated cytotoxicity through negative feedback regulation of nitric oxide. *Endocrinology.* 2007;148(2):575-584. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2006-0970>
23. Stancill JS, Kasmani MY, Khatun A, et al. Single-cell RNA sequencing of mouse islets exposed to proinflammatory cytokines. *Life Sci Alliance.* 2021;4(6):e202000949. doi: <https://doi.org/10.26508/lsa.202000949>
24. Kubes P, Jenne C. Immune Responses in the Liver. *Annu Rev Immunol.* 2018;36(1):247-277. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052415>
25. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133-2223. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
26. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review. *JAMA.* 2015;313(22):2263. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.5370>
27. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM.* 2010;103(2):71-83. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp158>
28. Gregory SH, Cousens LP, van Rooijen N, et al. Complementary adhesion molecules promote neutrophil-Kupffer cell interaction and the elimination of bacteria taken up by the liver. *J Immunol.* 2002;168(1):308-315. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.1.308>
29. Kizilias S. Toll-like receptors in pathophysiology of liver diseases. *World J Hepatol.* 2016;8(32):1354-1369. doi: <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i32.1354>
30. Li W, Yang GL, Zhu Q, et al. TLR4 promotes liver inflammation by activating the JNK pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(17):7655-7662. doi: https://doi.org/10.26355/eurev_201909_18889
31. Tosello-Tramont AC, Landes SG, Nguyen V, et al. Kupffer cells trigger nonalcoholic steatohepatitis development in diet-induced mouse model through tumor necrosis factor- α production. *J Biol Chem.* 2012;287(48):40161-40172. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.417014>
32. Mirea AM, Tack CJ, Chavakis T, et al. IL-1 family cytokine pathways underlying NAFLD: Towards new treatment strategies. *Trends Mol Med.* 2018;24(5):458-471. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.03.005>
33. Odegaard JI, Chawla A. Alternative macrophage activation and metabolism. *Annu Rev Pathol.* 2011;6(1):275-297. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130138>
34. Pradere J-P, Kluge J, De Minicis S, et al. Hepatic macrophages but not dendritic cells contribute to liver fibrosis by promoting the survival of activated hepatic stellate cells in mice. *Hepatology.* 2013;58(4):1461-1473. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.26429>
35. Mandal P, Pritchard MT, Nagy LE. Anti-inflammatory pathways and alcoholic liver disease: role of an adiponectin/interleukin-10/heme oxygenase-1 pathway. *World J Gastroenterol.* 2010;16(11):1330-1336. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i11.1330>
36. Reneau J, Goldblatt M, Gould J, et al. Effect of adiposity on tissue-specific adiponectin secretion. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198889. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198889>
37. Kiechl S, Wittmann J, Giaccari A, et al. Blockade of receptor activator of nuclear factor- κ B (RANKL) signaling improves hepatic insulin resistance and prevents development of diabetes mellitus. *Nat Med.* 2013;19(3):358-363. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3084>
38. Yang YM, Seki E. TNF α in Liver Fibrosis. *Curr Pathobiol Rep.* 2015;3(4):253-261. doi: <https://doi.org/10.1007/s40139-015-0093-z>
39. Fink LN, Costford SR, Lee YS, et al. Pro-inflammatory macrophages increase in skeletal muscle of high fat-fed mice and correlate with metabolic risk markers in humans: Muscle Macrophages in Obesity and Diabetes. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(3):747-757. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20615>
40. Khan IM, Perrard XY, Brunner G, et al. Intermuscular and perimuscular fat expansion in obesity correlates with skeletal muscle T cell and macrophage infiltration and insulin resistance. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(11):1607-1618. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.104>
41. Ciaraldi TP, Ryan AJ, Mudaliar SR, Henry RR. Altered myokine secretion is an intrinsic property of skeletal muscle in type 2 diabetes. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158209. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158209>
42. Frisard MI, McMillan RP, Marchand J, et al. Toll-like receptor 4 modulates skeletal muscle substrate metabolism. *Am J Physiol Metab.* 2010;298(5):E988-E998. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00307.2009>
43. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116(11):3015-3025. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI28898>

44. Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, et al. Tumor necrosis factor-alpha induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes*. 2005;54(10):2939-2945. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.10.2939>
45. Mesinovic J, Zengin A, De Courten B, et al. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2019;12(4):1057-1072. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S186600>
46. Kirwan AM, Lenighan YM, O'Reilly ME, et al. Nutritional modulation of metabolic inflammation. *Biochem Soc Trans*. 2017;45(4):979-985. doi: <https://doi.org/10.1042/bst20160465>
47. Song N, Li T. Regulation of NLRP3 Inflammasome by Phosphorylation. *Front Immunol*. 2018;9(4):1057-1072. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02305>
48. Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nat Rev Immunol*. 2010;10(3):210-215. doi: <https://doi.org/10.1038/nri2725>
49. Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2011;51(5):993-999. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.005>
50. Zatterale F, Longo M, Naderi J, et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol*. 2020;10(4):1057-1072. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01607>
51. Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: Causes and therapeutic strategies. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015;13(10):423-444. doi: <https://doi.org/10.1089/met.2015.0095>
52. Djudla PV, Nkambule BB, Jack B, et al. Inflammation and oxidative stress in an obese state and the protective effects of Gallic acid. *Nutrients*. 2018;11(1):23. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11010023>
53. Stafeev IS, Vorotnikov AV, Ratner EI, et al. Latent inflammation and insulin resistance in adipose tissue. *Int J Endocrinol*. 2017;2017(4):1-12. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/5076732>
54. Zhang C, Luo X, Zhang D, et al. Hypoxic adipocytes induce macrophages to release inflammatory cytokines that render skeletal muscle cells insulin resistant. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;521(3):625-631. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.10.162>
55. Corrales P, Vidal-Puig A, Medina-Gomez G. PPARs and metabolic disorders associated with challenged adipose tissue plasticity. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):2124. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19072124>
56. Wang H, Shen L, Sun X, et al. Adipose group 1 innate lymphoid cells promote adipose tissue fibrosis and diabetes in obesity. *Nat Commun*. 2019;10(1):3254. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11270-1>
57. Klose CSN, Artis D. Innate lymphoid cells control signaling circuits to regulate tissue-specific immunity. *Cell Res*. 2020;30(6):475-491. doi: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0323-8>
58. Croce S, Avanzini MA, Regalbutto C, et al. Adipose tissue immunomodulation and Treg/Th17 imbalance in the impaired glucose metabolism of children with obesity. *Children (Basel)*. 2021;8(7):554. doi: <https://doi.org/10.3390/children8070554>
59. Chakarov S, Blériot C, Ginhoux F. Role of adipose tissue macrophages in obesity-related disorders. *J Exp Med*. 2022;219(7):1-12. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20211948>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Стафеев Юрий Сергеевич**, к.б.н. [Iurii S. Stafeev, PhD in Biology]; адрес: Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А [address: 15A 3rd Cherepkovskaya street, 121552 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3514-3936>; Researcher ID: O-2949-2015; Scopus Author ID: 57204688438; eLibrary SPIN: 2840-5903; e-mail: yuristafeev@gmail.com

Юдаева Александра Дмитриевна [Alexandra D. Yudaeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2940-0230>; Researcher ID: GWN-0814-2022; e-mail: aleksa.yudaeva@gmail.com

Мичурина Светлана Сергеевна [Svetlana S. Michurina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6027-2217>; Scopus Author ID: 57202136814; eLibrary SPIN: 7709-0463; e-mail: michurinas192@gmail.com

Меньшиков Михаил Юрьевич, д.б.н. [Mikhail Yu. Menshikov, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9949-0534>; Researcher ID: O-2949-2015; Scopus Author ID: 6701418250; eLibrary SPIN: 2023-9908; e-mail: myumensh@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; Researcher ID: D-9123-2012; Scopus Author ID: 7004195530; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Парфенова Елена Викторовна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Yelena V. Parfyonova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0969-5780>; Researcher ID: B-9307-2014; Scopus Author ID: 57190312316; eLibrary SPIN: 9042-7848; e-mail: yeparfyon@mail.ru

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ

Юдаева А.Д., Стафеев Ю.С., Мичурина С.С., Меньшиков М.Ю., Шестакова М.В., Парфенова Е.В. Взаимодействие воспаления и инсулиновой резистентности: молекулярные механизмы в инсулинопродуцирующих и инсулинозависимых тканях // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 75-81. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12981>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yudaeva AD, Stafeev IS, Michurina SS, Menshikov MY, Shestakova MV, Parfyonova YV. The interactions between inflammation and insulin resistance: molecular mechanisms in insulin-producing and insulin-dependent tissues. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(1):75-81. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12981>