

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВОСПАЛЕНИЯ И ИНСУЛИНОВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ: ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ИНСТРУМЕНТА ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

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

¹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. 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. Звеном взаимосвязи между ожирением и его осложнениями является воспалительный процесс, который становится удобной мишенью для потенциальной антидиабетической терапии. Есть несколько стратегий противовоспалительной терапии: воздействие на секретируемые цитокины, циркулирующие липиды или внутриклеточные воспалительные сигнальные каскады. Среди цитокиновой противовоспалительной терапии наиболее сбалансированное антидиабетическое и кардиопротективное действие, по современным данным, имеют канакинумаб (антитело к рецептору интерлейкина (ИЛ)-1 β) и колхицин (блокатор секреции ИЛ-6). Липид-снижающая терапия в настоящее время чрезвычайно разнообразна, но наилучшее сочетание противовоспалительного и кардиопротективного эффектов демонстрирует бемпедоевая кислота. Салицилат является ингибитором ИКК-зависимого воспалительного сигнального каскада и существенно снижает уровни гликированного гемоглобина и С-реактивного белка у пациентов с ожирением. Будущее противовоспалительной терапии СД2 может быть связано с использованием противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-37), химерных инженерных цитокинов (IC7Fc), новых ингибиторов воспалительных и цитокиновых сигнальных каскадов (иматиниб, CC90001), а также клеточной терапией (с помощью мезенхимных стромальных клеток). Таким образом, несмотря на ограничения имеющихся клинических исследований, противовоспалительные препараты потенциально могут стать звеном современной комбинированной терапии СД2 с антидиабетическим и кардиопротективным эффектами, новые находки в области потенциальной противовоспалительной терапии СД2 обладают большими перспективами в плане антидиабетического действия, а также профилактики сопутствующих осложнений.

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

THE INTERACTIONS BETWEEN INFLAMMATION AND INSULIN RESISTANCE: PROSPECTS OF IMMUNOREGULATION AS A POTENTIAL APPROACH FOR THE TYPE 2 DIABETES MELLITUS TREATMENT

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

¹National Medical Research Centre for 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 complications is inflammation, which is a convenient target for potential anti-diabetic therapy. There are some anti-inflammatory therapy strategies: action on secreted cytokines, circulating lipids or intracellular signaling cascades. Canakinumab (antibody to IL-1b receptor) and colchicine (IL-6 secretion blocker) have the most balanced anti-diabetic and cardioprotective action among cytokine anti-inflammatory therapy. Lipid-lowering therapy is very diverse, but bempedoic acid nowadays has the best combination of anti-inflammatory and cardioprotective effects. Salicylate is an inhibitor of IKK-dependent inflammatory signaling cascade and significantly lowers glycated hemoglobin and C-reactive protein levels among obese patients. The future of anti-inflammatory T2DM therapy can be related with anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-37), chimeric engineered cytokines (IC7Fc), novel inhibitors of inflammatory and cytokines signaling cascades (imatinib, CC90001) and cell-based therapy (mesenchymal stem cells). In summary, despite on the limitations of current clinical trials, anti-inflammatory drugs have a potential to become a part of modern combined T2DM therapy with anti-diabetic and cardioprotective properties. Novel findings in potential anti-inflammatory T2DM therapy have great perspectives in protection against T2DM and related complication prevention.

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

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: ОБЩАЯ КОНЦЕПЦИЯ

Анализируя обзор роли воспалительного процесса в развитии инсулиновой резистентности и диабет-ассоциированных нарушений в центральных инсулинозависимых тканях и органах, вышедший в предыдущем номере журнала, нетрудно заметить, что во всех органах и тканях присутствуют общие звенья, которые выглядят наиболее перспективными для нацеливания на них возможных терапевтических агентов. Прежде всего, это провоспалительные цитокины ФНО (фактор некроза опухоли), интерлейкины (ИЛ-1 β , ИЛ-6) и другие, которые опосредуют распространение воспалительного процесса на системный уровень. Также системную роль в развитии воспаления имеют молекулярные паттерны повреждения клеток, среди которых особую роль стоит уделить липидам, в частности холестерину, триглицеридам и свободным жирным кислотам: именно они способствуют активации Толл-подобных рецепторов и поддержанию латентного воспаления. Данные группы мишеней наиболее изучены в области возможности противовоспалительной терапии ожирения и его метаболических осложнений. Другой уровень мишеней — внутриклеточные сигнальные IKK- и JNK-зависимые (IKK — I κ B kinase и JNK — c-Jun N-terminal kinases) воспалительные каскады. Наименее изученный уровень мишеней в настоящее время — возможности терапевтического воздействия на фенотип иммунных клеток жировой ткани. Ниже постараемся проанализировать те успехи, которые были достигнуты на каждом из этих направлений.

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", "anti-inflammation", "anti-inflammatory therapy of diabetes", "immunoregulations in diabetes", а также их комбинаций. Для ссылок отбирали преимущественно статьи, опубликованные за последние 10 лет 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.

МИШЕНЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ — ЦИТОКИНЫ

Концепция блокирования цитокинов впервые была описана группой выдающихся биохимиков под руководством профессоров Michael Karin и Gokhan Hotamisligil в фундаментальной работе, продемонстрировавшей роль ФНО α в развитии инсулинорезистентности в животной модели высокожировой диеты [1]. Однако первое клиническое исследование с использованием антагонистов ФНО у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), инициированное в 1996 г., не продемонстрировало существенных позитивных эффектов, что могло быть связано с малым числом пациентов и коротким периодом использования этих препаратов, вызвавшим вопросы к статистической мощности исследования [2]. Стоит отметить, что использование антагонистов ФНО α в кли-

нических испытаниях терапии воспалительных заболеваний (ревматоидного артрита, болезни Крона и т.д.) у пациентов с СД2 значимо снижало уровень глюкозы крови. Однако данный эффект, по-видимому, был не следствием прямого действия антагонистов ФНО α на метаболизм, а опосредован действием препаратов на воспалительное заболевание [3]. Тем не менее исследования, посвященные антагонистам ФНО α при СД2, имеют под собой биологические основы и могут быть продолжены.

Другим перспективным цитокином, вовлеченным в сопряжение воспаления и инсулинорезистентности, является ИЛ-1 β . Первым препаратом для блокирования ИЛ-1 β стала анакинра — рекомбинантный аналог антагониста рецептора ИЛ-1, что приводит к его блокаде и препятствует ответу клетки на ИЛ-1 β . Результаты клинических испытаний данного препарата применительно к СД2 опубликованы в 2007 г. и продемонстрировали следующие эффекты анакинры при СД2: снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), рост секреции инсулина и снижение уровня С-реактивного белка [4]. Дальнейшие исследования подтвердили роль ИЛ-1 β в нарушении секреции инсулина при СД2 [5]. Тем не менее анакинра имеет довольно небольшое время жизни в кровотоке, в связи с чем необходимы ежедневные инъекции, приводящие к развитию локальных неблагоприятных реакций в зоне введения. Прогресс технологий получения антагонистов ИЛ-1 β привел к созданию специфического антитела непосредственно против ИЛ-1 β — препарата канакинумаб, который можно вводить 1 раз в месяц или реже. Клинические исследования продемонстрировали его эффективность для коррекции СД2: амплитуда снижения HbA_{1c} достигала 0,9% [6, 7].

Столь позитивные эффекты канакинумаба послужили поводом к инициации большого клинического исследования CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcome Study), посвященного применению этого препарата в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. СД2 не был целью данного исследования, однако среди большой когорты пациентов (более 10 тысяч), включенных в исследование уровня С-реактивного белка и наличия сердечно-сосудистой патологии, 90% имели нарушенный метаболизм глюкозы (40% — СД2, 50% — преддиабет). Это чрезвычайно сильный клинически релевантный аргумент в пользу важной роли латентного системного воспаления в развитии метаболических осложнений ожирения. Более того, в первые 6–9 мес терапии канакинумабом уровень HbA_{1c} значимо снижался, что свидетельствует о позитивном эффекте антагониста ИЛ-1 β на метаболизм углеводов. В то же время оказалось, что канакинумаб не предотвращает развитие СД2 (отмечен рост уровня HbA_{1c} с <6,5% до более высокого) [8]. Некоторым ограничением данных выводов является тот факт, что CANTOS выполняли на несколько специфической когорте пациентов: существенная часть пациентов перенесли инфаркт миокарда и значительно модифицировали свой образ жизни. Тем не менее данные исследования CANTOS убедительно демонстрируют важнейшую роль воспаления в развитии нарушений углеводного метаболизма, а также потенциал антагонистов ИЛ-1 β в снижении уровня HbA_{1c} и стимуляции секреции инсулина. Стоит отметить, что, помимо антидиабетических эффектов, терапия канакинумабом

приводила к снижению частоты госпитализаций и смертности, связанных с сердечной недостаточностью, особенно у пациентов с ожирением и СД2 [9, 10]. Таким образом, антагонисты ИЛ-1 β , в частности канакинумаб, являются не только потенциальными антидиабетическими препаратами, но и антидиабетическими препаратами с кардиопротективным действием.

Среди цитокинов, обладающих плейотропным действием, следует выделить ИЛ-6, который, являясь канонически провоспалительным цитокином, способен снижать инсулиновую чувствительность [11, 12]. В то же время, обладая плейотропным действием, ИЛ-6 в зависимости от условий может как ухудшать, так и улучшать инсулиновую чувствительность. По-видимому, реальная картина такова, что в контексте метаболического здоровья ИЛ-6 играет позитивную роль, в то время как в условиях ожирения его гиперэкспрессия поддерживает системное воспаление [3]. Исходя из этого, ИЛ-6 выглядит перспективной мишенью для блокирования и возможной коррекции системного воспаления при инсулиновой резистентности. Инструментарий для блокады ИЛ-6 довольно широк: это как моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6, так и низкомолекулярные соединения в лице колхицина и метотрексата, ингибирующие продукцию ИЛ-6 [13–15]. Эффекты моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 при СД2 исследовались по большей части на фоне аутоиммунных заболеваний. Было убедительно продемонстрировано снижение уровня HbA_{1c} на 0,7% в ходе приема сарилумаба (антитело к рецептору ИЛ-6) [16]. Метотрексат продемонстрировал усиление чувствительности инсулинозависимых тканей в экспериментальных исследованиях [17]. Более того, последний метаанализ работ с применением метотрексата продемонстрировал существенное снижение риска развития СД2 [18]. Отдельно в потенциальной терапии СД2 стоит выделить колхицин, который был использован как агент для коррекции сердечно-сосудистых заболеваний в больших клинических исследованиях LoDoCo2 и COLCOT, результаты которых продемонстрировали существенное снижение риска возникновения сердечно-сосудистых событий и ишемических сердечно-сосудистых событий соответственно на фоне терапии низкими дозировками колхицина [19]. Кроме того, терапия колхицином способна снижать риск развития СД2 и уровень хронического воспаления у пациентов с СД2 [20]. Таким образом, колхицин имеет потенциал стать антидиабетическим и кардиопротективным средством, которое может быть использовано для коррекции инсулиновой резистентности и СД2.

МИШЕНЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ — ЛИПИДЫ

Высокие концентрации холестерина, триглицеридов, липопротеидов и свободных жирных кислот являются активаторными стимулами для Толл-подобных рецепторов, которые способны инициировать и поддерживать хроническое воспаление при ожирении и дислипидемии [21]. При исследовании эффектов противовоспалительных препаратов анализировали изменения липидного профиля пациентов с СД2. Оказалось, что при блокаде ФНО α в специфической когорте пациентов,

страдающих также аутоиммунными заболеваниями, в разных работах продемонстрировано различное влияние на липидный метаболизм: снижение уровня общего холестерина и ЛПНП (липопротеинов низкой плотности) [22], отсутствие изменений этих параметров [23] или их увеличение на фоне блокады ФНО α -сигналинга [24]. Блокада ИЛ-1 β с помощью канакинумаба у пациентов исследования CANTOS значимо не изменяла уровни ЛПНП и ЛПВП (липопротеинов высокой плотности) [25]. Терапия колхицином в течение 1 года также существенно не изменяла липидный профиль [26]. Напротив, аспирин (ацетилсалициловая кислота) продемонстрировал позитивные эффекты на липидный профиль (снижение уровня общего холестерина и ЛПОНП (липопротеинов очень низкой плотности)), но не оказал влияния на прогрессию некальцифицированных коронарных атеросклеротических бляшек [27, 28]. Суммарно эффект различных противовоспалительных препаратов на липидный профиль пациентов можно оценить как нейтральный, что, по всей вероятности, может объясняться отсутствием непосредственного влияния на липидный метаболизм. Все противовоспалительные воздействия этих препаратов осуществляются путем либо подавления действия цитокинов на целевые клетки, либо влияния на внутриклеточные воспалительные сигнальные каскады.

В свою очередь, возникает вопрос — как липидснижающая терапия влияет на уровень хронического воспаления и инсулиновую чувствительность? Наиболее широко используемая группа препаратов в липидснижающей терапии — статины, ингибиторы ГмГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент-А-редуктаза), вовлеченной в синтез холестерина. Вопросу о влиянии статинов на воспалительные маркеры у пациентов с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями посвящены многие метаанализы, все они сходятся во мнении о позитивном действии статинов на уровень воспалительных маркеров (снижение уровня С-реактивного белка и т.д.) [29]. Другая существенная группа липидснижающих препаратов — ингибиторы PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9), протеазы, деградирующей рецептор ЛПНП, что приводит к увеличению концентрации ЛПНП в кровотоке. К данным препаратам относятся прежде всего эволокумаб и алирокумаб. Ингибиторы PCSK9 не оказывают значимого эффекта на уровень воспалительных маркеров [30, 31]. Эзетимиб — блокатор абсорбции холестерина из желудочно-кишечного тракта — существенно не изменяет уровень С-реактивного белка [32], в то время как бемпедоевая кислота — ингибитор цитратлиазы, фермента, принимающего участие в синтезе холестерина, способна достоверно снижать его уровень в крови [33]. Более того, по данным исследования CLEAR Serenity, частота развития СД на фоне терапии бемпедоевой кислотой была в 2 раза меньше, чем на фоне плацебо, что делает бемпедоевую кислоту предпочтительной опцией для пациентов с высоким уровнем липидов и СД2 [34].

Таким образом, только некоторые липидснижающие препараты, блокирующие синтез холестерина, являющегося медиатором воспаления, обладают противовоспалительным действием. Эффекты липидснижающей терапии на уровень гликемии и вероятность развития СД2 также неоднозначны. Применение статинов и ин-

гибиторов PCSK9 уверенно связывается с повышенным риском гипергликемии и развития СД2 во многих исследованиях [35, 36]. Терапия с участием эзетимиба и бемпедоевой кислоты сопряжена с отсутствием значимых эффектов на уровень гликемии и не увеличивает риск развития гипергликемии и СД2 [37, 38]. Резюмируя, среди липидснижающих препаратов статины и бемпедоевая кислота оказывают существенные эффекты на уровень системного воспаления, однако лишь бемпедоевая кислота при этом не оказывает существенного влияния на показатели углеводного метаболизма. Возможно, бемпедоевая кислота или комбинация низких доз статинов и бемпедоевой кислоты может быть рассмотрена как предпочтительная опция для контроля липидного профиля в сочетании с сахароснижающей терапией для пациентов с СД2.

МИШЕНЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ — ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ КАСКАДЫ

Как обсуждалось выше, альтернативный путь воздействия на воспалительный процесс при СД2 — регуляция активности классических IKK- и JNK-зависимых воспалительных сигнальных каскадов, которые вовлечены в процессы развития осложнений, ассоциированных с ожирением, во всех инсулинозависимых тканях. Коррекция активности IKK-зависимого сигнального каскада осуществляется с помощью салициловой кислоты, или аспирина, способного эффективно снижать активность IKK/NF- κ B (IKK kinase/nuclear factor κ B) сигнального каскада. III фаза клинических испытаний салицилата применительно к СД2 продемонстрировала снижение уровней глюкозы крови натощак, С-реактивного белка и повышение концентрации высокомолекулярного адипонектина в крови [39, 40]. Тем не менее в ходе испытаний были выявлены некоторые возможные побочные эффекты, среди которых гипогликемические эпизоды, повышенная экскреция альбумина, повышение уровня ЛПНП [3]. Однако стоит отметить профилактическое действие салицилата касательно атеросклероза коронарных артерий у пациентов с дислипидемией [41]. На данный момент побочные реакции требуют дополнительных исследований для определения их частоты и клинической значимости, однако дешевизна, общемировая доступность и эффекты на биохимические показатели пациентов с СД2 делают аспирин чрезвычайно перспективным препаратом для использования в терапии СД2. Однако, поскольку салицилат давно не запатентован, ни один промышленный партнер не продвигает дальнейшую разработку и маркетинг этого классического и многообещающего противовоспалительного средства при СД2 [3].

Альтернативным IKK/NF- κ B-зависимому сигнальному каскаду является JNK/AP-1(c-Jun N-terminal kinase/activator protein-1)-зависимый воспалительный сигнальный каскад, который также вовлечен в развитие инсулинорезистентности на фоне воспаления. Ингибирование JNK показывает прекрасные результаты в коррекции инсулинорезистентности в экспериментальных условиях, начиная с работ 1990-х годов [42, 43]. Тем не менее исследования в данном направлении находятся, в самом лучшем случае, на стадии I фазы клинических испытаний, так как в настоящее время только разрабатываются се-

лективные ингибиторы JNK, возможные к клиническому применению. В 2022 г. позитивные результаты продемонстрировал селективный ингибитор JNK CC-90001 в клинических испытаниях I фазы у пациентов с фиброзом легких, что оставляет надежду на дальнейшую перспективу использования этого препарата применительно к пациентам с СД2 [44].

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Вышеописанные направления противовоспалительной терапии при СД2 содержали результаты клинических исследований. Однако фундаментальные исследования последних лет способны дать пул новых подходов и разработок для расширения инструментария противовоспалительной терапии инсулиновой резистентности и СД2.

Наиболее широкий инструментарий подготовлен в плане возможной цитокиновой терапии. Развитием ИЛ-1 β -таргетированной терапии является использование химических ингибиторов NLRP3 инфламасомы, которая опосредует процессинг ИЛ-1 β и ИЛ-18 в активные формы, в этом случае ожидается, что блокирование данных ИЛ одновременно может дать больший эффект, нежели блокировка только ИЛ-1 β [45].

Большинство используемых сейчас стратегий цитокиновой терапии СД2 связано с попыткой ингибировать воспалительный сигналинг, блокируя рецепторы воспалительных цитокинов или связывая циркулирующие цитокины антителами. Другой подход — использование противовоспалительных и инсулинсенситизирующих цитокинов. Одним из первых цитокинов такого плана стал ИЛ-4 — противовоспалительный цитокин, способствующий активации противовоспалительного STAT6-зависимого сигналинга (STAT6 — signal transducer and activator of transcription 6), секреции противовоспалительных цитокинов и других эффектов. Была показана важная роль ИЛ-4 в развитии термогенного жира, а также стимуляции захвата глюкозы адипоцитами [46, 47]. Более того, ИЛ-4 при действии на адипоциты способен стимулировать секрецию GDF15 (growth differentiation factor 15), что снижает воспаление и усиливает инсулиновую чувствительность жировой ткани [48]. Одна из существенных проблем ИЛ-4 в настоящее время заключается в большом количестве побочных эффектов при использовании его в системном варианте, однако ведется активная работа по разработке способов таргетной доставки ИЛ-4 как с помощью генной терапии, так и с помощью частиц с контролируемым высвобождением [49]. Другим подобным цитокином является ИЛ-37: концентрация ИЛ-37 негативно коррелирует с уровнями индекса массы тела, инсулина и HOMA-IR индексом. Другие исследования показали увеличение концентрации ИЛ-37 у пациентов с морбидным ожирением спустя 6 мес после бариатрической операции [50]. В животной модели метаболического синдрома было показано, что экспрессия гена ИЛ-37 человека существенно улучшает все метаболические показатели животных [51]. Таким образом, ИЛ-37 также является перспективным цитокином для будущего развития терапии

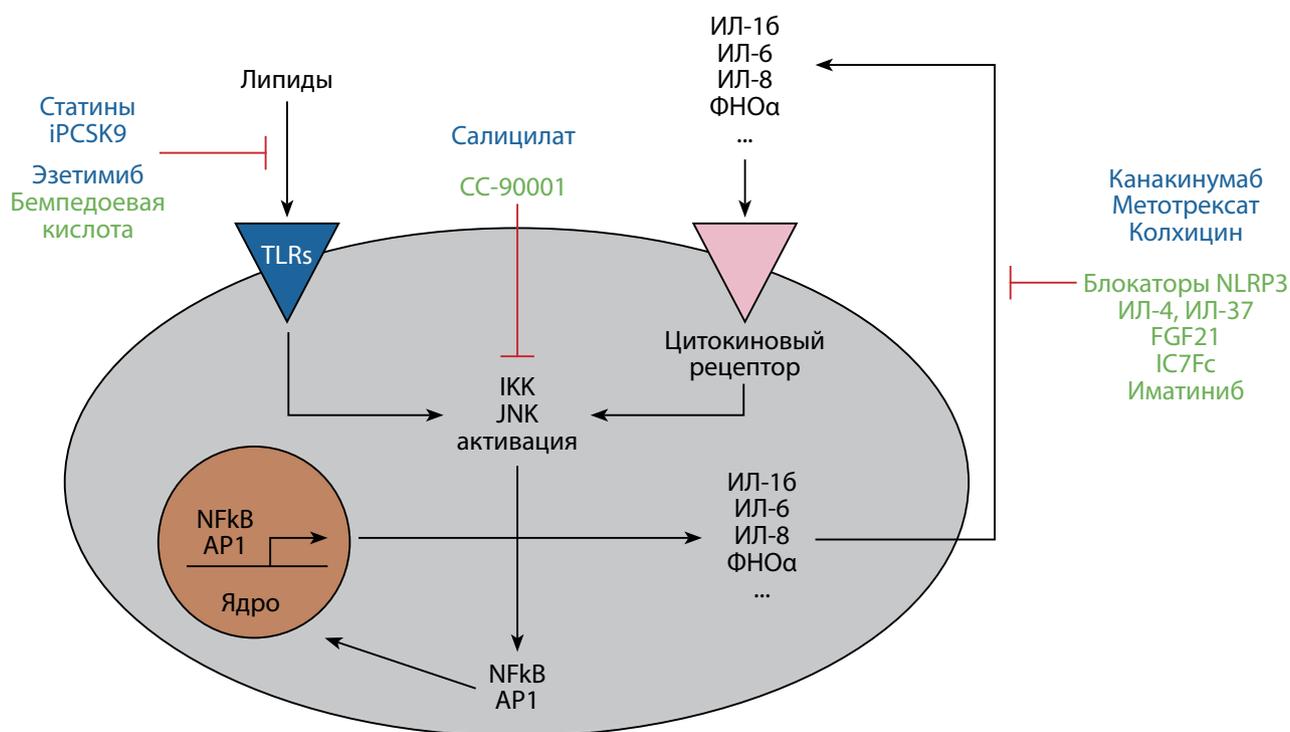


Рисунок 1. Основные фармакологические подходы к нарушению центрального воспалительного механизма развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа при ожирении. Среди них: блокирование липидной активации Толл-подобных рецепторов, блокирование внутриклеточных воспалительных сигнальных каскадов, блокирование действия провоспалительных цитокинов. Синим цветом выделены препараты, введенные в клиническую практику, зеленым — перспективные препараты.

Сокращения: iPCSK9 — ингибиторы субтилизин/кексин пропротеин конвертазы 9 типа; TLRs — Толл-подобные рецепторы; IKK — киназа субъединицы IκB; JNK — c-Jun-N-концевая киназа; NFκB — ядерный фактор κB; AP1 — активирующий белок 1 типа; ИЛ-1β — интерлейкин 1 бета; ИЛ-6 — интерлейкин 6; ИЛ-8 — интерлейкин 8; ФНОα — фактор некроза опухолей альфа; ИЛ-4 — интерлейкин 4; ИЛ-37 — интерлейкин 37; NLRP3 — инфламмосома; FGF21 — фактор роста фибробластов 21; IC7Fc — комбинированный лиганд интерлейкин-6 + цилиарный нейротрофический фактор роста.

воспаления и СД2. Помимо классических иммунных цитокинов, выявляют другие факторы роста, адипокины и миокины, которые способны потенциально усиливать инсулиновую чувствительность, в том числе на системном уровне. Один из примеров таких цитокинов — FGF21 (fibroblast growth factor 21), который контролирует инсулиновую чувствительность на системном уровне [52]. Более того, FGF21 опосредует восстановление инсулиновой чувствительности после бариатрической операции [53]. FGF21 имеет существенный противовоспалительный эффект, который в условиях высокожировой диеты позволяет преодолевать развитие когнитивных осложнений ожирения [54], что делает FGF21 и стратегию использования экзогенных миокинов/адипокинов перспективной для терапии СД2.

Другим продолжением уже имеющихся подходов к терапии является конструирование комбинированных химерных цитокинов для улучшения инсулиновой чувствительности. Как было отмечено выше, ИЛ-6 в определенных условиях способен проявлять себя как инсулинсенситизирующий цитокин. Для этого рецепторсвязывающий фрагмент ИЛ-6 был вырезан из данного цитокина и присоединен к домену цилиарного нейротрофического фактора, который снижает уровень воспаления и улучшает инсулиновую чувствительность. В результате был образован химерный лиганд IC7Fc, который улучшает параметры инсулиновой чувствительности в животной модели и может быть следующим поколением цитокиновых препаратов для лечения СД2 [55, 56].

Наиболее далекое от трансляции на данный момент направление — модификация резидентных иммунных клеток для коррекции воспаления и инсулиновой резистентности. Наиболее элегантным решением может быть управление поляризацией макрофагов — конечных эффекторов иммунного ответа, которые способны регулировать уровень секреции инсулина и инсулиновую чувствительность [57]. Поляризацией макрофагов можно управлять с помощью контроля диеты, так как противовоспалительные макрофаги обладают усиленным оксидативным метаболизмом [58]. Кроме того, известен ингибитор тирозинкиназ иматиниб, который может управлять поляризацией макрофагов и улучшать системный метаболизм [59]. Также возможен подход с участием клеточной терапии — известно, что мезенхимные стромальные клетки жировой ткани здоровых людей или животных могут управлять поляризацией макрофагов жировой ткани в противовоспалительный M2-фенотип, что способствует разрешению хронического воспаления и сенситизации тканей к инсулину [60]. Таким образом, основные направления будущей иммуномодулирующей терапии СД2 связаны с развитием инсулинсенситизирующих и химерных цитокиновых подходов, а также генной и клеточной терапии.

Кроме того, стоит отметить, что некоторые применяющиеся в клинической практике препараты для терапии СД2, несмотря на наличие канонического механизма действия, обладают противовоспалительными эффектами. Так, тиазолидиндионы — активаторы

транскрипционного фактора PPAR-γ, стимулирующие адипогенную дифференцировку, захват жирных кислот и глюкозы клетками, обладают противовоспалительными эффектами в популяции пациентов с СД2 [61]. Другим таким классом препаратов являются ингибиторы SGLT2 (sodium glucose transporter type 2), обнаружено противовоспалительное действие данного класса препаратов через регуляцию окислительного статуса лейкоцитов, однако механизм противовоспалительного действия ингибиторов SGLT2 нуждается в уточнении, так как пока характер данных достаточно гетерогенный [62]. Таким образом, стоит отметить, что данные препараты в составе комплексной терапии могут способствовать снижению уровню воспаления, улучшению гликемического контроля, а также профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя вышесказанное, результаты представленных клинических исследований (данные по всем обсуждаемым в данном обзоре клиническим исследованиям представлены в таблице) говорят о том, что потенциально противовоспалительная и иммунорегулирующая терапия может давать существенный эффект при СД2 и использоваться как компонент комбинированной терапии, особенно с учетом роли воспалительной компоненты в патогенезе осложнений СД2 и ожирения, прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы.

Тем не менее стоит отметить недостаточность современных мировых клинических исследований по вопросу противовоспалительной терапии СД2. Во-первых, по данным clinicaltrials.gov, среди противовоспалительных препаратов в условиях именно СД2 наиболее изученной является анакинра — 9 клинических исследований (8 — Европа, 1 — Канада), затем салицилат — 4 клинических исследования (все — США), канакинумаб — 5 клинических исследований (4 — Северная Америка, 1 — Швейцария), колхицин — 3 клинических исследования (Китай, Египет, Япония), блокаторы ФНОα — 2 клинических исследования (Италия, Дания). В сумме на мировом уровне количество исследований относительно небольшое. К сожалению, в РФ исследований противовоспалительных препаратов применительно к СД2 не проводилось и не проводится, что лишает отечественных ученых

перспективного инструмента в арсенале подходов к коррекции СД2 и сопутствующих патологий. Во-вторых, существенная часть данных по эффективности противовоспалительной терапии применительно к СД2 получена из других исследований на фоне сердечно-сосудистых или аутоиммунных заболеваний (CANTOS, LoDoCo2, COLCOT и т.д.). Все это свидетельствует в пользу того, что необходима инициация дополнительных клинических исследований применительно к СД2, особенно для противовоспалительных препаратов, показавших высокий профиль безопасности и потенциал кардиопротективного действия (салицилат, канакинумаб, колхицин), в том числе в РФ. Развитие технологий и появление новых подходов к противовоспалительной терапии инсулиновой резистентности и СД2 позволят существенно расширить выбор препаратов и подходов. Более того, новые варианты противовоспалительных антидиабетических препаратов нередко обладают не только инсулинсенситизирующим, сахароснижающим и кардиопротективным действиями, но и защищают от развития нефропатии и нейропатии, что видно на примере FGF21. В связи с этим изучение новых противовоспалительных подходов к коррекции инсулинорезистентности и СД2 являются актуальной научной задачей, а результаты этих исследований имеют потенциал трансляции в клиническую практику.

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; Парфёнова 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.

Таблица. Характеристика клинических исследований и метаанализов, обсуждаемых в данном обзоре

Препарат	Когорта пациентов	Длительность терапии	Главный эффект исследования	Ограничения исследования	Ссылка
ФНОα-специфическое антитело	Пациенты с СД2 (N=10)	4 нед	Нет эффектов на инсулиновую чувствительность	10 пациентов, короткая продолжительность	2
Анакинра	Пациенты с СД2 (N=70)	13 нед	HbA _{1c} ↓, уровень лейкоцитов ↓, уровень С-реактивного белка ↓, секреция инсулина ↑	Доза не адаптирована к весу тела	4
Анакинра	Пациенты с нарушенной глюкозной толерантностью (N=16)	4 нед	Секреция инсулина ↑	Пациенты без установленного СД2, малое число пациентов	5
Антитело к ИЛ-1β (канакинумаб)	Пациенты с СД2 (N=551)	16 нед	HbA _{1c} ↓, уровень С-реактивного белка ↓	Канакинумаб использовали как дополнение к метформину	6
Антитело к ИЛ-1β (LY2189102)	Пациенты с СД2 (N=79)	2 точки: 12 нед, 24 нед	HbA _{1c} ↓, уровень С-реактивного белка ↓, секреция инсулина ↑	Дальнейшее улучшение показателя HbA _{1c} на 24-й неделе	7
Антагонисты ИЛ-1β	Пациенты с СД2 (N=2921)	6 мес	HbA _{1c} ↓, уровень С-реактивного белка ↓	Данные метаанализа по 4 препаратам (анакинра, LY2189102, канакинумаб, гевокизумаб)	8
Антитело к ИЛ-1β (анакинра)	Пациенты после инфаркта миокарда (N=10)	2 нед	Уровень С-реактивного белка ↓, отсутствие гипертрофических изменений левого желудочка	Краткая продолжительность терапии, анализ уровня С-реактивного белка проводили спустя 72 ч после введения, малое число пациентов, короткая продолжительность	9
Антитело к ИЛ-1β (канакинумаб)	Пациенты после инфаркта миокарда, уровень С-реактивного белка > 2 мг/л (N=10061)	3,7 года	Уровень С-реактивного белка ↓, снижение числа госпитализаций пациентов с сердечной недостаточностью	39% включенных пациентов имели СД2, 50% — преддиабет	10
Антитело к рецептору ИЛ-6 (сарилумаб)	Пациенты с ревматоидным артритом и СД2 (N=184)	52 нед, 2×24 нед соответственно	HbA _{1c} ↓	Данные метаанализа 3 исследований: сарилумаб + метотрексат; сарилумаб + классическая терапия ревматоидного артрита; сарилумаб + адалимумаб	16
Метотрексат	Пациенты с ревматоидным артритом (N=113705)	Медианное время терапии: 2 года	Риск развития вновь выявленного СД2 ↓	Данные метаанализа 16 исследований: терапия метотрексатом против любой другой ревматологической терапии ревматоидного артрита	18
Колхицин	Пациенты в течение 30 дней после инфаркта миокарда (N=4745)	23 мес	Риск ишемических сердечно-сосудистых событий ↓	-	19
Колхицин	Пациенты с подагрой (N=11523)	В исследование включали пациентов с терапией колхицином в любое время	Риск развития вновь выявленного СД2 ↓	Данные исследования национального регистра Longitudinal Health Insurance Database 2000	20
Этанерцепт	Пациенты с псориазом (N=45)	24 нед	Концентрация общих липидов ↓, ЛПНП ↓, триглицериды ↓	-	22
ФНОα-блокирующие агенты (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб)	Пациенты с ревматоидным артритом (N=766)	Медианное время терапии: 3 мес	Общий холестерин ↑	Данные метаанализа 15 исследований	23
Этанерцепт	Пациенты с ювенильным идиопатическим артритом (N=30)	1 год	Общий холестерин ↓, триглицериды ↓	-	24

Окончание таблицы

Препарат	Когорта пациентов	Длительность терапии	Главный эффект исследования	Ограничения исследования	Ссылка
Антитело к ИЛ-1 β (канакинумаб)	Пациенты после инфаркта миокарда, уровень С-реактивного белка > 2 мг/л (N=10061)	3,7 года	Неизменный уровень ЛПНП	39% включенных пациентов имели СД2, 50% — преддиабет	25
Колхицин	Пациенты с острым коронарным синдромом (N=80)	1 год	Неизменный уровень ЛПНП	-	26
Салицилат	Пациенты с инсулинорезистентностью и ожирением (N=41)	4 нед	Неизменный уровень ЛПНП, триглицериды \downarrow	Короткая продолжительность	27
Салицилат	Пациенты с лишним весом/ ожирением на терапии статинами (N=257)	30 мес	Прогрессии атеросклеротического поражения сосудов не наблюдали	-	28
Статины (симвастатин, аторвастатин, флувастатин, правастатин, розувастатин)	Пациенты на терапии статинами (N=5978)	Медианное время терапии 24 нед	Уровень С-реактивного белка \downarrow	Данные метаанализа 26 исследований	29
Моноклональные антитела к PCSK9 (эволокумаб, алирокумаб, бококизумаб)	Пациенты на терапии антителами к PCSK9 (N=4198)	Медианное время терапии 12 нед	Нет эффекта на уровень С-реактивного белка	Данные метаанализа 10 исследований	30
Эзетимиб	Пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском (N=122)	4 нед	Снижение маркеров абсорбции холестерина и отношений их концентраций к холестерину	Короткая продолжительность	32
Бемпедоевая кислота	Пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском (N=3892)	Медианное время терапии 4 нед	Уровень ЛПНП \downarrow , уровень аполипопротеина В \downarrow , уровень С-реактивного белка \downarrow	Данные метаанализа 7 исследований	33
Бемпедоевая кислота	Пациенты с гиперхолестеринемией и толерантностью к статинам (N=345)	24 нед	Уровень ЛПНП \downarrow , общий холестерин \downarrow , уровень аполипопротеина В \downarrow , уровень С-реактивного белка \downarrow	-	34
Аторвастатин	Пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском (N=75)	10 нед	Уровень ЛПНП \downarrow , инсулинорезистентность \uparrow , секреция инсулина \uparrow , уровень инсулина натощак \uparrow	-	35
Ингибиторы PCSK9 (эволокумаб, алирокумаб)	Пациенты из базы данных FAERS (FDA adverse events reporting system) на терапии ингибиторами PCSK9 (N=87 724)	-	Нарушенная гликемия натощак \uparrow	Данные пациентов из базы данных FAERS, неизвестна медианная продолжительность терапии	36
Эзетимиб либо эзетимиб +статины	Пациенты с ожирением и дислипидемией (N=1426)	Медианное время терапии 3 мес	Уровень глюкозы крови натощак \downarrow	Данные метаанализа 16 исследований	37
Бемпедоевая кислота	Пациенты с СД2, пациенты с предиабетом, пациенты с нормогликемией (N=3621)	12, 24, 52, 12 и 52 нед соответственно в разных исследованиях	Уровень ЛПНП \downarrow , гликемия или вновь выявленные случаи СД2 не изменились	Данные метаанализа 4 исследований	38
Салицилат	Пациенты с ожирением, возраст до 30 лет (N=20)	4 нед	Уровень глюкозы крови натощак \downarrow , гликированный альбумин \downarrow , уровень С-пептида \downarrow , адипонектин \uparrow	Малое число пациентов, продолжительность исследования	39
Салицилат	Пациенты с СД2 (N=286)	48 нед	НЬА _{1с} \downarrow , циркулирующие иммунные клетки \downarrow , адипонектин \uparrow , ЛПНП \uparrow	-	40
Салицилат	Пациенты с дислипидемией (N=202)	Среди включенных пациентов группа никогда не принимала салицилат, группа на терапии салицилатом в настоящее время	Вновь выявленные случаи ишемической болезни сердца \downarrow	Неизвестная продолжительность исследования	41

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-91. doi: <https://doi.org/10.1126/science.7678183>
- Donath MY. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(6):465-476. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd4275>
- Donath MY, Dinarello CA, Mandrup-Poulsen T. Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(12):734-746. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0213-9>
- Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1517-1526. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065213>
- van Poppel PCM, van Asseldonk EJP, Holst JJ, et al. The interleukin-1 receptor antagonist anakinra improves first-phase insulin secretion and insulinogenic index in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(12):1269-1273. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12357>
- Hensen J, Howard CP, Walter V, Thuren T. Impact of interleukin-1 β antibody (canakinumab) on glycaemic indicators in patients with type 2 diabetes mellitus: results of secondary endpoints from a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab*. 2013;39(6):524-531. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2013.07.003>
- Sloan-Lancaster J, Abu-Raddad E, Polzer J, et al. Double-blind, randomized study evaluating the glycaemic and anti-inflammatory effects of subcutaneous LY2189102, a neutralizing IL-1 β antibody, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2239-2246. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-1835>
- Kataria Y, Ellervik C, Mandrup-Poulsen T. Treatment of type 2 diabetes by targeting interleukin-1: a meta-analysis of 2921 patients. *Semin Immunopathol*. 2019;41(4):413-425. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00743-6>
- Abbate A, Kontos MC, Grizzard JD, et al. Interleukin-1 blockade with anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial [VCU-ART] Pilot study). *Am J Cardiol*. 2010;105(10):1371-1377.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.12.059>
- Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention of hospitalization for heart failure. *Circulation*. 2019;139(10):1289-1299. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038010>
- Rehman K, Akash MSH, Liaquat A, et al. Role of interleukin-6 in development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2017;27(3):229-236. doi: <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019712>
- Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, et al. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes*. 2006;55(10):2688-2697. doi: <https://doi.org/10.2337/db05-1404>
- Boyce EG, Rogan EL, Vyas D, et al. Sarilumab: Review of a second IL-6 receptor antagonist indicated for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother*. 2018;52(8):780-791. doi: <https://doi.org/10.1177/1060028018761599>
- Aggarwal A, Misra R. Methotrexate inhibits interleukin-6 production in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2003;23(3):134-137. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-002-0267-y>
- Martínez GJ, Robertson S, Barraclough J, et al. Colchicine acutely suppresses local cardiac production of inflammatory cytokines in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(8):e002128. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002128>
- Genovese MC, Burmester GR, Hagino O, et al. Interleukin-6 receptor blockade or TNF α inhibition for reducing glycaemia in patients with RA and diabetes: post hoc analyses of three randomised, controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):206. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02229-5>
- Pirkmajer S, Kulkarni SS, Tom RZ, et al. Methotrexate promotes glucose uptake and lipid oxidation in skeletal muscle via AMPK activation. *Diabetes*. 2015;64(2):360-369. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-0508>
- Baghdadi LR. Effect of methotrexate use on the development of type 2 diabetes in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235637. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235637>
- Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-2505. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>
- Chu CC, Chen YC, Lin MH, et al. Association between clinical use of colchicine and risk of type 2 diabetes mellitus among gouty patients: A nationwide cohort study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(6):3395. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19063395>
- Hwang DH, Kim J-A, Lee JY. Mechanisms for the activation of Toll-like receptor 2/4 by saturated fatty acids and inhibition by docosahexaenoic acid. *Eur J Pharmacol*. 2016;785:24-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.024>
- Lestre S, Diamantino F, Veloso L, et al. Effects of etanercept treatment on lipid profile in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *Eur J Dermatol*. 2011;21(6):916-920. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2011.1548>
- van Sijl AM, Peters MJL, Knol DL, et al. The effect of TNF- α blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(3):393-400. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.04.003>
- De Sanctis S, Marcovecchio ML, Gaspari S, et al. Etanercept improves lipid profile and oxidative stress measures in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(6):943-948. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.121281>
- Ridker PM. Canakinumab for residual inflammatory risk. *Eur Heart J*. 2017;38(48):3545-3548. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx723>
- Vaidya K, Arnott C, Martínez GJ, et al. Colchicine therapy and plaque stabilization in patients with acute coronary syndrome: A CT coronary angiography study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(2Pt2):305-316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.08.013>
- Ariel D, Kim SH, Liu A, et al. Salsalate-induced changes in lipid, lipoprotein, and apoprotein concentrations in overweight or obese, insulin-resistant, nondiabetic individuals. *J Clin Lipidol*. 2015;9(5):658-663. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.06.009>
- Hauser TH, Salastekar N, Schaefer EJ, et al. Effect of targeting inflammation with salsalate: The TINSAL-CVD randomized clinical trial on progression of coronary plaque in overweight and obese patients using statins. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4):413. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0605>
- Kandelouei T, Abbasifard M, Imani D, et al. Effect of statins on serum level of hs-CRP and CRP in patients with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mediators Inflamm*. 2022;2022:1-20. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/8732360>
- Cao YX, Li S, Liu HH, Li JJ. Impact of PCSK9 monoclonal antibodies on circulating hs-CRP levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2018;8(9):e022348. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022348>
- Ruscica M, Tokgözoğlu L, Corsini A, Sirtori CR. PCSK9 inhibition and inflammation: A narrative review. *Atherosclerosis*. 2019;288:146-155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.015>
- Barbosa SP, Lins LC, Fonseca FA, et al. Effects of ezetimibe on markers of synthesis and absorption of cholesterol in high-risk patients with elevated C-reactive protein. *Life Sci*. 2013;92(14-16):845-851. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.02.018>
- Masson W, Lobo M, Lavalle-Cobo A, Molinero G. Effect of Bempedoic Acid on atherogenic lipids and inflammation: A meta-analysis. *Clin Invest Arterioscler*. 2021;33(3):117-126. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.09.002>
- Laufs U, Banach M, Mancini GJB, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(7):e011662. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011662>
- Abbasi F, Lamendola C, Harris CS, et al. Statins are associated with increased insulin resistance and secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(11):2786-2797. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316159>
- Goldman A, Raschi E, Cukierman-Yaffe T, et al. Hyperglycaemic disorders associated with PCSK9 inhibitors: a real-world, pharmacovigilance study. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(9):1334-1342. doi: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab209>

37. Wu H, Shang H, Wu J. Effect of ezetimibe on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2018;60(2):229-239. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1541-4>
38. Leiter LA, Banach M, Catapano AL, et al. Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and normoglycaemia: A post hoc analysis of efficacy and glycaemic control using pooled data from phase 3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(5):868-880. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14645>
39. Fleischman A, Shoelson SE, Bernier R, Goldfine AB. Salsalate improves glycemia and inflammatory parameters in obese young adults. *Diabetes Care*. 2008;31(2):289-294. doi: <https://doi.org/10.2337/dc07-1338>
40. Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, et al. Salicylate (salsalate) in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-1-201307020-00003>
41. Lou G, Chen J, Xia Y. Effects of low-dose aspirin in subjects with dyslipidemia. *Lipids Health Dis*. 2016;15(1):106. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0274-8>
42. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*. 2002;420(6913):333-336. doi: <https://doi.org/10.1038/nature01137>
43. Hotamisligil G.S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*. 2010;140(6):900-917. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.034>
44. Popmihajlov Z, Sutherland DJ, Horan GS, et al. CC-90001, a c-Jun N-terminal kinase (JNK) inhibitor, in patients with pulmonary fibrosis: design of a phase 2, randomised, placebo-controlled trial. *BMJ Open Respir Res*. 2022;9(1):e001060. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-001060>
45. Marchetti C, Swartzwelder B, Gamboni F, et al. OLT1177, a β -sulfonyl nitrile compound, safe in humans, inhibits the NLRP3 inflammasome and reverses the metabolic cost of inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(7):E1530-E1539. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1716095115>
46. Qiu Y, Nguyen KD, Odegaard JI, et al. Eosinophils and type 2 cytokine signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat. *Cell*. 2014;157(6):1292-1308. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.066>
47. Michurina S, Stafeev I, Beloglazova I, et al. Regulation of glucose transport in adipocytes by interleukin-4. *J Interferon Cytokine Res*. 2022;42(3):127-136. doi: <https://doi.org/10.1089/jir.2021.0213>
48. Lee SE, Kang SG, Choi MJ, et al. Growth differentiation factor 15 mediates systemic glucose regulatory action of T-helper type 2 cytokines. *Diabetes*. 2017;66(11):2774-2788. doi: <https://doi.org/10.2337/db17-0333>
49. Youngblood R, Flesher CG, Delproposto J, et al. Regulation of adipose tissue inflammation and systemic metabolism in murine obesity by polymer implants loaded with lentiviral vectors encoding human interleukin-4. *Biotechnol Bioeng*. 2020;117(12):3891-3901. doi: <https://doi.org/10.1002/bit.27523>
50. Ballak DB, van Diepen JA, Moschen AR, et al. IL-37 protects against obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Commun*. 2014;5(1):4711. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms5711>
51. Ballak DB, Li S, Cavalli G, et al. Interleukin-37 treatment of mice with metabolic syndrome improves insulin sensitivity and reduces pro-inflammatory cytokine production in adipose tissue. *J Biol Chem*. 2018;293(37):14224-14236. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.003698>
52. Li H, Wu G, Fang Q, et al. Fibroblast growth factor 21 increases insulin sensitivity through specific expansion of subcutaneous fat. *Nat Commun*. 2018;9(1):272. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02677-9>
53. Liu Q, Wang S, Wei M, et al. Improved FGF21 sensitivity and restored FGF21 signaling pathway in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats after duodenal-jejunal bypass and sleeve gastrectomy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(1):e001060. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00566>
54. Wang Q, Yuan J, Yu Z, et al. FGF21 attenuates high-fat diet-induced cognitive impairment via metabolic regulation and anti-inflammation of obese mice. *Mol Neurobiol*. 2018;55(6):4702-4717. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0663-7>
55. Findeisen M, Allen TL, Henstridge DC, et al. Treatment of type 2 diabetes with the designer cytokine IC7Fc. *Nature*. 2019;574(7776):63-68. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1601-9>
56. Donath MY. Designer cytokine for the treatment of diabetes. *Nat Metab*. 2019;1(10):933-934. doi: <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0130-z>
57. Xiao X, Gaffar I, Guo P, et al. M2 macrophages promote beta-cell proliferation by up-regulation of SMAD7. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(13):E1211-E1220. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1321347111>
58. Okawa T, Nagai M, Hase K. Dietary intervention impacts immune cell functions and dynamics by inducing metabolic rewiring. *Front Immunol*. 2020;11:623989. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.623989>
59. AlAsfoor S, Rohm TV, Bosch AJT, et al. Imatinib reduces non-alcoholic fatty liver disease in obese mice by targeting inflammatory and lipogenic pathways in macrophages and liver. *Sci Rep*. 2018;8(1):15331. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32853-w>
60. Shang Q, Bai Y, Wang G, et al. Delivery of adipose-derived stem cells attenuates adipose tissue inflammation and insulin resistance in obese mice through remodeling macrophage phenotypes. *Stem Cells Dev*. 2015;24(17):2052-2064. doi: <https://doi.org/10.1089/scd.2014.0557>
61. Ceriello A. Thiazolidinediones as anti-inflammatory and anti-atherogenic agents. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(1):14-26. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.790>
62. Iannantuoni F, de Maranon AM, Diaz-Morales N, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates the inflammatory profile in type 2 diabetic patients and promotes an antioxidant response in leukocytes. *J Clin Med*. 2019;8(11):1814. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8111814>

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];
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

Парфёнова 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

ЦИТИРОВАТЬ:

Стафеев Ю.С., Юдаева А.Д., Мичурина С.С., Меньшиков М.Ю., Шестакова М.В., Парфенова Е.В. Взаимодействие воспаления и инсулиновой резистентности: перспективы иммунорегуляции как потенциального инструмента терапии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 192-202. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12982>

TO CITE THIS ARTICLE:

Stafeev IS, Yudaeva AD, Michurina SS, Menshikov MY, Shestakova MV, Parfyonova YV. The interactions between inflammation and insulin resistance: prospects of immunoregulation as a potential approach for the type 2 diabetes mellitus treatment. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):192-202. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12982>