

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СТАТУС МОНОЦИТОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Т.В. Кириченко¹, Л.А. Бочкарева², Л.В. Недосугова², Ю.В. Маркина^{1,*},
И.А. Кузина², Н.А. Петунина², Т.В. Толстик¹, А.И. Богатырева¹,
В.А. Антонов³, А.М. Маркин¹

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына
ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»
119991, Российская Федерация, Москва, Абрикосовский пер., 2

² ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ FGYP «Научно-исследовательский институт гигиены,
токсикологии и профпатологии» ФМБА России
Российская Федерация, Волгоград, ул. им. Землячки, 12

В настоящее время хроническое воспаление считается одним из ключевых факторов развития сахарного диабета (СД) 2 типа. Нарушение толерантности воспалительного ответа моноцитов рассматривается как важный механизм патогенеза хронического воспаления. Целью данного исследования явилось изучение воспалительной активации и толерантности иммунного ответа моноцитов при СД. В исследование были включены 40 пациентов с впервые выявленным СД и 40 участников контрольной группы. Уровень базальной, ЛПС-стимулированной и повторно стимулированной секреции цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β и МСР-1 оценивали в культуре моноцитов, изолированных из крови методом иммуномагнитной сепарации CD14⁺ клеток. Уровень базальной, ЛПС-стимулированной и повторно стимулированной секреции ФНО- α был достоверно выше у пациентов с СД, уровень секреции ИЛ-1 β не отличался достоверно между группами, базальная и повторно стимулированная секреция МСР-1 также была достоверно выше в группе СД. Повторно стимулированная секреция ФНО- α и ИЛ-1 β была снижена по сравнению с первично стимулированной секрецией в обеих группах, что демонстрирует толерантность иммунного ответа макрофагов в отношении этих цитокинов. Повторно стимулированная секреция МСР-1 у 42% пациентов с СД была выше первично стимулированной секреции; таким образом, выявлено нарушение толерантности иммунного ответа макрофагов. Обнаружена корреляция секреции ФНО- α с индексом массы тела (ИМТ), $r=0,631$, $p<0,001$, и с уровнем гликемии, $r=0,427$, $p=0,037$. Результаты исследования демонстрируют воспалительную активацию моноцитов с гиперсекрецией ФНО- α и МСР-1, нарушение толерантности иммунного ответа моноцитов при СД в отношении секреции МСР-1, а также корреляцию секреции ФНО- α с ИМТ и уровнем гликемии, что свидетельствует о важной роли ФНО- α и МСР-1 в патогенезе хронического воспаления при СД 2 типа и позволяет рассматривать данные цитокины в качестве потенциальных терапевтических мишеней для патогенетической терапии СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, воспалительные цитокины, моноциты, толерантность иммунного ответа

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда № 22-25-00149.

Для цитирования: Кириченко Т.В., Бочкарева Л.А., Недосугова Л.В., Маркина Ю.В., Кузина И.А., Петунина Н.А., Толстик Т.В., Богатырева А.И., Антонов В.А., Маркин А.М. Воспалительный статус моноцитов при сахарном диабете 2 типа. *Биомедицина*. 2023;19(4):25–34.
<https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-4-25-34>

Поступила 01.09.2023

Принята после доработки 01.11.2023

Опубликована 10.12.2023

INFLAMMATORY STATUS OF MONOCYTES IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Tatiana V. Kirichenko¹, Leyla A. Bochkareva², Lyudmila V. Nedosugova²,
Yuliya V. Markina^{1,*}, Irina A. Kuzina², Nina A. Petunina², Taisiya V. Tolstik¹,
Anastasia I. Bogatyreva¹, Valeriy A. Antonov³, Alexander M. Markin¹

¹ A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology
of B.V. Petrovsky National Research Centre of Surgery
119991, Russian Federation, Moscow, Abrikosovskiy Lane, 2

² I.M. Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University)
119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya Str., 8, Build. 2

³ Research Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational Pathology
of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
400048, Russian Federation, Volgograd, Str. named after Zemlyachki, 12

Chronic inflammation is considered as a key factor in the development of type 2 diabetes mellitus. Impaired tolerance of the inflammatory response of monocytes is regarded as an important mechanism in the pathogenesis of chronic inflammation. In this work, we study the inflammatory activation and tolerance of the immune response of monocytes in diabetes. In total, 40 patients with newly diagnosed diabetes and 40 control group participants were included in the study. The level of basal, LPS-stimulated and re-stimulated secretion of the TNF- α , IL-1 β , and MCP-1 cytokines was assessed in a monocyte culture isolated from the blood by immunomagnetic separation of CD14⁺ cells. The level of basal, LPS-stimulated and re-stimulated TNF- α secretion was significantly higher in patients with diabetes; the level of IL-1 β secretion did not differ significantly between the groups; basal and re-stimulated MCP-1 secretion was also significantly higher in the diabetes group. Re-stimulated secretion of TNF- α and IL-1 β was reduced compared to primary-stimulated secretion in both groups, demonstrating the tolerance of the macrophage immune response to these cytokines. Re-stimulated secretion of MCP-1 in 42% of diabetes patients was higher than primary stimulated secretion, thus revealing an impaired tolerance of the immune response of macrophages. A correlation was found between TNF- α secretion and body mass index, $r=0.631$, $p<0.001$, and with glycemic level, $r=0.427$, $p=0.037$. The results obtained demonstrate inflammatory activation of monocytes with hypersecretion of TNF- α and MCP-1, impaired tolerance of the immune response of monocytes in diabetes regarding the secretion of MCP-1, as well as a correlation of TNF- α secretion with body mass index and glycemic level. This indicates an important role of TNF- α and MCP-1 in the pathogenesis of chronic inflammation in type 2 diabetes, thus allowing these cytokines to be considered as potential therapeutic targets for pathogenetic therapy of type 2 diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, inflammatory cytokines, monocytes, immune tolerance

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the work was supported with grant of Russian Science Foundation No. 22-25-00149.

Для цитирования: Kirichenko T.V., Bochkareva L.A., Nedosugova L.V., Markina Yu.V., Kuzina I.A., Petunina N.A., Tolstik T.V., Bogatyreva A.I., Antonov V.A., Markin A.M. Inflammatory Status of Monocytes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal Biomed.* 2023;19(4):25–34. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-4-25-34>

Submitted 01.09.2023

Revised 01.11.2023

Published 10.12.2023

Введение

По данным Международной федерации диабета, более 537 млн чел. в мире страдают сахарным диабетом (СД), при этом распространенность диабета с каждым годом неуклонно растет [9]. В настоящее время хроническое воспаление считается одним из ключевых патогенетических механизмов развития СД 2 типа [12]. Макрофаги играют важную роль в патогенезе инсулинорезистентности при СД 2 типа за счет продукции воспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, поддерживают воспаление путем вовлечения новых иммунных клеток (моноцитов, нейтрофилов), поляризации Т-клеток и активации фибробластов [16]. Известно, что при ожирении происходит изменение клеточного состава жировой ткани, при этом количество макрофагов может увеличиваться до 50% за счет рекрутинга циркулирующих моноцитов и пролиферации тканевых макрофагов [10]. Для макрофагов жировой ткани при ожирении характерна поляризация по воспалительному фенотипу, которая является важным фактором, инициирующим развитие инсулинорезистентности [5]. Было показано, что тканевые макрофаги являются чрезвычайно мощными медиаторами передачи сигналов инсулина. Современные исследования демонстрируют данные о внутриклеточных сигнальных путях, активируемых воспалительными и стрессовыми реакциями, которые могут ингибировать передачу сигналов инсулина, что является основным механизмом развития инсулинорезистентности [6].

В настоящее время нарушение толерантности иммунного ответа моноцитов и макрофагов считается важным патогенетическим механизмом развития хронического воспаления [19]. Воспалительная активация клеток врожденного иммунитета и нарушение толерантности иммунного ответа могут быть важными патогенетическими факторами развития СД 2 типа, а также его осложнений, в т.ч. сопутствующих сердеч-

но-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом [17].

Целью данного исследования явилось изучение воспалительной активации и толерантности иммунного ответа моноцитов при СД 2 типа, которые оценивали по уровню базальной и стимулированной секреции воспалительных цитокинов в первичной культуре моноцитов пациентов с СД 2 типа по сравнению с условно здоровыми участниками контрольной группы, а также оценка взаимосвязи воспалительного статуса моноцитов с клиническими характеристиками участников исследования.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Критериями исключения из исследования были возраст младше 50 и старше 70 лет, а также наличие тяжелых хронических заболеваний и сопутствующих состояний, которые могли повлиять на результаты оценки, а именно хронические инфекционные, аутоиммунные и онкологические заболевания, а также хроническая сердечно-сосудистая, почечная, печеночная недостаточность, хронические инфекционно-воспалительные заболевания. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации 2013 г. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол № 04-21 от 18.02.2021). Все участники исследования предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Участники исследования проходили клинико-лабораторное обследование с оценкой следующих параметров: возраст, индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление, биохимический анализ крови с определением гликемии, гликозилированного гемоглобина, липидного профиля крови (общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП)).

Исследование воспалительного статуса моноцитов

Воспалительный статус моноцитов оценивали по уровню секреции воспалительных цитокинов: фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1), культивируемых моноцитами/макрофагами участников исследования. Для получения первичной культуры моноцитов цельную кровь участников исследования центрифугировали в градиенте фиколла. Из полученной лейкоцитарной фракции изолировали CD14+ моноциты с использованием колонок для иммуномагнитной сепарации и парамагнитных наночастиц для выделения CD14+ клеток ("Miltenyi Biotec", США). Выделенные моноциты сажали в две лунки 48-луночного планшета в количестве 500000 клеток на лунку и культивировали в 0,5 мл культуральной среды X-VIVO ("Lonza", Германия) при 37°C. В лунке 1 оценивали базальную секрецию воспалительных цитокинов культивируемыми моноцитами. Образцы культуральной жидкости получали через 24 ч после посадки моноцитов для оценки нестимулированной секреции воспалительных цитокинов. В лунке 2 оценивали иммунный ответ культивируемых моноцитов/макрофагов на воспалительную стимуляцию липополисахаридом (ЛПС). С этой целью в культуру моноцитов добавляли ЛПС в концентрации 1 мг/мл в 1-е сут культивирования и оценивали секрецию изучаемых цитокинов после 24 ч инкубации для характеристики стимулированной секреции. Далее производили смену среды и инкубировали клетки в течение 5 сут без воспалительной стимуляции. На 6-е сут в лунку 2 повторно добавляли ЛПС в концентрации 1 мг/мл и инкубировали 24 ч, после чего получали образцы культуральной жидкости для оценки иммунного ответа культивируемых клеток на повторную воспалитель-

ную стимуляцию, т.е. для характеристики толерантности иммунного ответа. В полученных образцах культуральной жидкости определяли уровень воспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β и MCP-1 методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов Human TNF-alpha/TNFSF1A, IL-1beta/IL-1F2 и CCL2/MCP-1 DuoSet ELISA ("R&D Systems", США).

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с использованием программы SPSS 27.0 ("SPSS", США). Для оценки различий между группами был использован U-критерий Манна — Уитни. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, Mean (SD). Корреляционный анализ с использованием коэффициента Пирсона проводился для оценки взаимосвязи секреции цитокинов культивируемыми моноцитами с клинико-лабораторными характеристиками участников исследования.

Результаты и их обсуждение

Всего с настоящее исследование были включены 80 участников в возрасте от 50 до 70 лет — 40 пациентов с впервые выявленным СД 2 типа и 40 участников контрольной группы без СД. В табл. 1 представлена сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей участников исследования с СД 2 типа и условно здоровых участников контрольной группы.

Участники контрольной группы не отличались достоверно от пациентов с СД 2 типа по полу и возрасту, а также не имели значимых отличий по уровню общего холестерина в сыворотке крови. Пациенты с СД 2 типа имели достоверно более высокий ИМТ, при этом 7% участников исследования с СД 2 типа имели нормальный вес, 27% имели избыточный вес, по 33% имели ожирение 1 и 2 степени. В контрольной группе 35% участников имели нормальный

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика участников исследования
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of study participants

Характеристики	Контрольная группа	Группа СД 2 типа	Достоверность отличий, р
Возраст, лет	61 (5)	63 (6)	0,088
Пол, м/ж	12/28	14/26	0,263
ИМТ, кг/м ²	26,5 (3,8)	31,7 (6,3)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,9 (0,4)	7,8 (1,1)	<0,001
HbA1c, %	5,8 (0,3)	6,7 (0,7)	<0,001
Артериальная гипертония, %	38%	69%	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,7 (0,7)	5,4 (1,4)	0,126
ЛПНП, ммоль/л	2,1 (1,3)	3,4 (1,0)	<0,001

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; HbA1c — гликозилированный гемоглобин.

Note: ИМТ — body mass index; ЛПНП — low density lipoprotein; HbA1c — glycated hemoglobin.

ИМТ, 45% имели избыточный вес и 20% имели ожирение 1 степени. Участники исследования с СД 2 типа также имели достоверно более высокие показатели гликемии и гликозилированного гемоглобина, сывороточный уровень ЛПНП.

Воспалительный статус моноцитов/макрофагов оценивали по уровню секреции воспалительных цитокинов в первичной культуре моноцитов/макрофагов участников исследования. В табл. 2 представлены результаты оценки секреции воспалительных цитокинов культивируемыми моноцитами/макрофагами участников исследования.

В результате исследования показано, что в культуре моноцитов пациентов с СД 2 типа были достоверно более высокие уровни базальной, ЛПС-стимулированной, а также повторно стимулированной секреции ФНО-α, чем в контрольной группе. При этом уровень повторно стимулированной секреции в обеих группах был значительно ниже, чем уровень секреции после первой стимуляции, что демонстрирует наличие толерантности иммунного ответа макрофагов в отношении секреции ФНО-α, поскольку толерантность иммунного ответа принято рассматривать как сниженный

Таблица 2. Секреция воспалительных цитокинов культивируемыми моноцитами/макрофагами участников исследования

Table 2. Secretion of inflammatory cytokines by cultured monocytes/macrophages of study participants

Секреция цитокинов, пг/мл		Контрольная группа	Группа СД 2 типа	Достоверность отличий, р
ФНО-α	Базальная	134 (150)	323 (202)	<0,001
	Стимулированная	2974 (1487)	5706 (3546)	<0,001
	Повторная стимуляция	114 (46)	167 (54)	<0,001
ИЛ-1β	Базальная	103 (77)	111 (52)	0,608
	Стимулированная	1035 (1047)	1198 (586)	0,413
	Повторная стимуляция	97 (35)	88 (56)	0,470
MCP-1	Базальная	2476 (1593)	5401 (2843)	<0,001
	Стимулированная	18389 (4618)	20542 (8185)	0,201
	Повторная стимуляция	3924 (2965)	14845 (9923)	<0,001

Примечание: ИЛ-1β — интерлейкин-1β; ФНО-α — фактор некроза опухоли-α; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический протеин-1.

Note: ИЛ-1β — Interleukin-1β; ФНО-α — tumor necrosis factor-α; MCP-1 — monocyte chemotactic protein-1.

ответ на вторую стимуляцию после возвращения клеток в неактивированное состояние [13]. Вторичный ответ на последующий неспецифический стимул может быть изменен таким образом, что клетки реагируют более выраженно, чем на первичную стимуляцию, вызывая гиперсекрецию медиаторов воспаления, превышающую уровень секреции при первичной стимуляции, что представляет собой нарушение толерантности иммунного ответа [1].

Базальная, ЛПС-стимулированная и повторно стимулированная секреция ИЛ-1 β культивируемыми моноцитами/макрофагами пациентов с СД 2 типа не отличалась достоверно от моноцитов участников контрольной группы. Кроме того, повторная секреция ИЛ-1 β также была значительно ниже ответа на первичную стимуляцию, что демонстрирует толерантность иммунного ответа макрофагов в отношении ИЛ-1 β . Результаты другого исследования демонстрируют отсутствие достоверных отличий уровней базальной и ЛПС-стимулированной ИЛ-1 β секреции культивируемыми моноцитами пациентов с СД 2 типа по сравнению с контрольной группой [2]. Тем не менее данные многочисленных исследований демонстрируют участие ИЛ-1 β в развитии СД 2 типа [3]. Известно, что ИЛ-1 β является одним из главных цитокинов, секретируемых тканевыми макрофагами жировой ткани и вовлеченных в развитие инсулинорезистентности и СД 2 типа при ожирении [7].

Базальная секреция хемокина MCP-1 культивируемыми моноцитами/макрофагами была достоверно увеличена в группе СД 2 типа по сравнению с контрольной группой, ЛПС-стимулированная секреция MCP-1 не отличалась достоверно между группами. Повторно стимулированная секреция MCP-1 была значительно выше в группе СД по сравнению с контрольной группой, при этом у 42% участников исследования с СД2 типа уровень повторной

стимулированной секреции после периода отдыха, следующего за первой стимуляцией ЛПС, был выше, чем ответ на первичную стимуляцию, что демонстрирует нарушение толерантности иммунного ответа в отношении секреции MCP-1 [1]. В то же время в контрольной группе у всех пациентов повторно стимулированная секреция была значительно ниже ответа на первую стимуляцию, т.е. не выявлено ни одного пациента с нарушением толерантности иммунного ответа. В настоящее время толерантность иммунного ответа клеток врожденного иммунитета в патогенезе СД 2 типа широко изучается на различных клеточных и животных моделях, а также в клинических исследованиях [11], однако нарушение толерантности иммунного ответа макрофагов в отношении MCP-1 показано впервые. MCP-1 считается ключевым хемокином, обуславливающим инфильтрацию жировой ткани макрофагами и принимающим непосредственное участие в развитии инсулинорезистентности [14, 20]. Кроме того, MCP-1 используется как биомаркер осложнений СД 2 типа [18, 21].

Для оценки взаимосвязи секреции воспалительных цитокинов с клинико-лабораторными характеристиками участников исследования был проведен корреляционный анализ. Обнаружена взаимосвязь базальной и ЛПС-стимулированной секреции ФНО- α с ИМТ: $r=0,631$, $p<0,001$ и $r=0,582$, $p<0,001$ соответственно. Кроме того, уровень базальной и стимулированной секреции ФНО- α коррелировал с уровнем гликемии, $r=0,427$, $p=0,012$ и $r=0,372$, $p=0,037$ соответственно. Рисунок демонстрирует корреляцию базальной секреции ФНО- α с ИМТ участников исследования в группе СД 2 типа, которая являлась наиболее достоверной по результатам корреляционного анализа.

ФНО- α считается одним из основных факторов, индуцирующих развитие резистентности к инсулину в жировой ткани наряду с другими воспалительными ци-

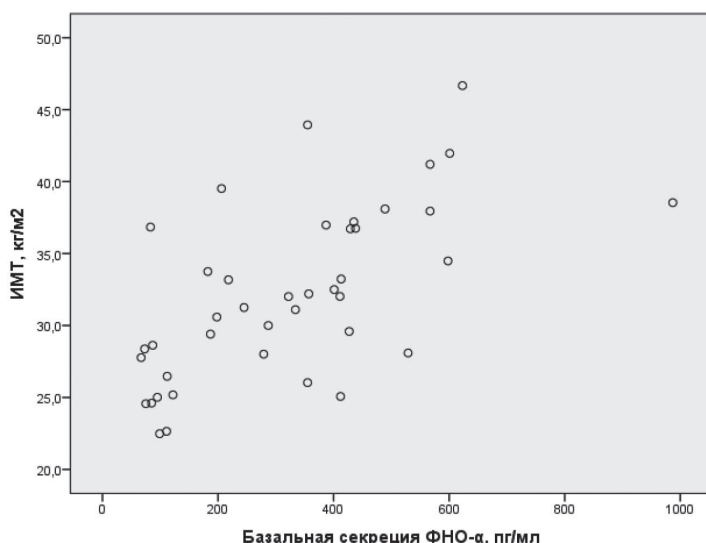


Рис. Взаимосвязь базальной секреции ФНО- α и ИМТ у пациентов с СД 2 типа.

Fig. The relationship between basal secretion TNF- α and BMI in patients with type 2 diabetes.

токинами, в частности МСР-1 и ИЛ-1 β [4]. ФНО- α играет ключевую роль на всех этапах хронического воспаления при СД 2 типа — от формирования инсулинорезистентности до развития осложнений СД, в т.ч. в прогрессировании атеросклероза и развитии сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Результаты корреляционного анализа, демонстрирующие взаимосвязь ИМТ и гликемии с повышенной секрецией ФНО- α культивируемыми макрофагами пациентов в СД 2 типа, соответствуют результатам более ранних исследований [15] и углубляют современные представления о роли ФНО- α в патогенезе СД 2 типа.

Выводы

Результаты исследования демонстрируют воспалительную активацию моноцитов с гиперсекрецией ФНО- α и МСР-1 у пациентов с СД 2 типа, а также нарушение толерантности иммунного ответа макрофагов при СД в отношении секреции

МСР-1. Кроме того, выявлена взаимосвязь секреции ФНО- α с ИМТ и уровнем гликемии. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о важной роли ФНО- α и МСР-1 в патогенезе хронического воспаления при СД 2 типа. Однако из трех исследованных в данном проекте цитокинов нарушение толерантности иммунного ответа макрофагов выявлено только в отношении МСР-1, в связи с этим необходимы дальнейшие исследования воспалительного статуса моноцитов/макрофагов при СД 2 типа для оценки секреции других воспалительных цитокинов, а также изучения механизмов и выявления факторов, ассоциированных с воспалительной активацией и нарушением иммунной толерантности моноцитов/макрофагов. В то же время результаты настоящего исследования позволяют рассматривать ФНО- α и МСР-1 в качестве потенциальных терапевтических мишеней для разработки средств патогенетической терапии СД 2 типа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Al B., Suen T.K., Placek K., Netea M.G. Innate (learned) memory. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023;152(3):551–566. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.06.014.
2. Alvarado-Vázquez P.A., Grosick R.L., Moracho-Vilrriales C., Ward E., Threatt T., Romero-Sandoval E.A. Cytokine production capabilities of human primary monocyte-derived macrophages from patients with diabetes mellitus type 2 with and without diabetic peripheral neuropathy. *J. Pain Res.* 2018;12:69–81. DOI: 10.2147/JPR.S186372.
3. Chen X., Zhang D., Li Y., Wang W., Bei W., Guo J. *NLRP3* inflammasome and IL-1 β pathway in type 2 diabetes and atherosclerosis: Friend or foe? *Pharmacol. Res.* 2021;173:105885. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105885.
4. de Baat A., Trinh B., Ellingsgaard H., Donath M.Y. Physiological role of cytokines in the regulation of mammalian metabolism. *Trends Immunol.* 2023;44(8):613–627. DOI: 10.1016/j.it.2023.06.002.
5. Fujisaka S. The role of adipose tissue M1/M2 macrophages in type 2 diabetes mellitus. *Diabetol. Int.* 2020;12(1):74–79. DOI: 10.1007/s13340-020-00482-2.
6. Garg R., Kumariya S., Katekar R., Verma S., Goand U.K., Gayen J.R. JNK signaling pathway in metabolic disorders: An emerging therapeutic target. *Eur. J. Pharmacol.* 2021;901:174079. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174079.
7. Ghanbari M., Momen Maragheh S., Aghazadeh A., Mehrjuyan S.R., Hussien B.M., Abdoli Shadbad M., et al. Interleukin-1 in obesity-related low-grade inflammation: From molecular mechanisms to therapeutic strategies. *Int. Immunopharmacol.* 2021;96:107765. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107765.
8. Henning R.J. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2021;11(4):504–529.
9. <https://diabetesatlas.org>
10. Mukherjee S., Skrede S., Haugstøyl M., López M., Fernø J. Peripheral and central macrophages in obesity. *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2023;14:1232171. DOI: 10.3389/fendo.2023.1232171.
11. Naruse K. Trained immunity: A key player of "metabolic memory" in diabetes. *J. Diabetes Investig.* 2022;13(4):608–610. DOI: 10.1111/jdi.13734.
12. Nedosugova L.V., Markina Y.V., Bochkareva L.A., Kuzina I.A., Petunina N.A., Yudina I.Y., Kirichenko T.V. Inflammatory Mechanisms of Diabetes and Its Vascular Complications. *Biomedicines.* 2022;10(5):1168. DOI:10.3390/biomedicines10051168.
13. Netea M.G., Domínguez-Andrés J., Barreiro L.B., Chavakis T., Divangahi M., et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20(6):375–388. DOI: 10.1038/s41577-020-0285-6.
14. Ota T. Chemokine systems link obesity to insulin resistance. *Diabetes Metab. J.* 2013;37(3):165–172. DOI: 10.4093/dmj.2013.37.3.165.
15. Ray I., Mahata S.K., De R.K. Obesity: An Immunometabolic Perspective. *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2016;7:157. DOI: 10.3389/fendo.2016.00157.
16. Rehman A., Pacher P., Haskó G. Role of Macrophages in the Endocrine System. *Trends Endocrinol. Metab.* 2021;32(4):238–256. DOI: 10.1016/j.tem.2020.12.001.
17. Robinson K.A., Akbar N., Baidzajevs K., Choudhury R.P. Trained immunity in diabetes and hyperlipidemia: Emerging opportunities to target cardiovascular complications and design new therapies. *FASEB J.* 2023;37(11):e23231. DOI: 10.1096/fj.202301078R.
18. Sauriasari R., Safitri D.D., Azmi N.U. Current updates on protein as biomarkers for diabetic kidney disease: a systematic review. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2021;12:20420188211049612. DOI: 10.1177/20420188211049612.
19. Włodarczyk M., Druszczyńska M., Fol M. Trained Innate Immunity Not Always Amicable. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(10):2565. DOI: 10.3390/ijms20102565.
20. Xu L., Kitade H., Ni Y., Ota T. Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Obesity-Associated Insulin Resistance and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomolecules.* 2015;5(3):1563–1579. DOI: 10.3390/biom5031563.
21. Zhao J., Zhang L.X., Wang Y.T., Li Y., Chen Md H.L. Genetic Polymorphisms and the Risk of Diabetic Foot: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Int. J. Low Extrem. Wounds.* 2022;21(4):574–587. DOI: 10.1177/1534734620977599.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кириченко Татьяна Владимировна, к.м.н.,
Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына
ФГБНУ «Российский научный центр хирургии
имени академика Б.В. Петровского»;
e-mail: t-gorchakova@mail.ru

Tatiana V. Kirichenko, Cand. Sci. (Med.),
A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology of B.V. Petrovsky National Research
Centre of Surgery;
e-mail: t-gorchakova@mail.ru

Бочкарева Лейла Азимовна, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет);
e-mail: lejla-ni@mail.ru

Leyla A. Bochkareva, Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University);
e-mail: lejla-ni@mail.ru

Недосугова Людмила Викторовна, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет);
e-mail: profmila@mail.com

Lyudmila V. Nedosugova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University);
e-mail: profmila@mail.com

Маркина Юлия Владимировна*, к.м.н., Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»;
e-mail: yu.v.markina@gmail.com

Yuliya V. Markina*, Cand. Sci. (Med.), A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology of B.V. Petrovsky National Research Centre of Surgery;
e-mail: yu.v.markina@gmail.com

Кузина Ирина Александровна, к.м.н., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет);
e-mail: kuzina_i_a@staff.sechenov.ru

Irina A. Kuzina, Cand. Sci. (Med.), Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University);
e-mail: kuzina_i_a@staff.sechenov.ru

Петунина Нина Александровна, чл.-корр. РАН, д.м.н., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет);
e-mail: napetunina@mail.ru

Nina A. Petunina, Corr. Member of the RAS, Dr. Sci. (Med.), Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University);
e-mail: napetunina@mail.ru

Толстик Таисия Владимировна, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»;
e-mail: taya0077@mail.ru

Taisiya V. Tolstik, A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology of B.V. Petrovsky National Research Centre of Surgery;
e-mail: taya0077@mail.ru

Богатырева Анастасия Ильинична, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»;
e-mail: nastya.bogatyreva.96@mail.ru

Anastasia I. Bogatyreva, A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology of B.V. Petrovsky National Research Centre of Surgery;
e-mail: nastya.bogatyreva.96@mail.ru

Антонов Валерий Алексеевич, д.м.н., ФГУП
«Научно-исследовательский институт гигиены,
токсикологии и профпатологии» ФМБА России;

e-mail: antonov@rihtop.ru

Valeriy A. Antonov, Dr. Sci. (Med.), Research
Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational
Pathology of the Federal Medical and Biological
Agency of Russia;

e-mail: antonov@rihtop.ru

Маркин Александр Михайлович, к.м.н.,
Научно-исследовательский институт морфо-
логии человека имени академика А.П. Авцына
ФГБНУ «Российский научный центр хирургии
имени академика Б.В. Петровского»;

e-mail: alexander.markin.34@gmail.com

Alexander M. Markin, Cand. Sci. (Med.),
A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morpho-
logy of B.V. Petrovsky National Research Centre
of Surgery;

e-mail: alexander.markin.34@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author