

УДК 616-002-036.12:616-056.52:616.379-008.64:616.1

В.В. Рябуха

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

**ХРОНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ, АСОЦІЙОВАНЕ
З ОЖИРІННЯМ, ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ
ТА КАРДІОВАСКУЛЯРНИМ РИЗИКОМ,
ЯК МІШЕНЬ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧНИХ ВТРУЧАНЬ.
ЧАСТИНА 1**

Огляд літератури присвячено актуальній дослідницькій проблемі – хронічному запаленню, асоційованому з ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу та кардіоваскулярним ризиком. Оскільки запалення виступає в ролі патологічного медіатора за цих коморбідних станів, робляться спроби вплинути на хронічний запальний процес за допомогою лікарських засобів для зниження ризику виникнення серцево-судинних захворювань атеросклеротичного генезу. Це пов'язано з наявністю патогенетичних сигнальних механізмів, що ініціюють і підтримують запалення, а також залучають його в розвиток інсулінорезистентності й атерогенезу. Подано терапевтичні заходи з плейотропною проти-запальною дією (зниження маси тіла, статинотерапія, застосування антидіабетичних засобів), фармакологічні втручання з безпосереднім впливом на запалення (саліцилати, низькодозове застосування метотрексату, біологічні препарати з протизапальною дією) та інші лікувальні заходи з протизапальним ефектом (антилейкотрієнова терапія) у контексті їхнього впливу на кардіометаболічний ризик.

Ключові слова: кардіометаболічні розлади, запалення, лікарські засоби.

Неухильне зростання частоти випадків цукрового діабету (ЦД) 2-го типу й серцево-судинних захворювань (ССЗ) атеросклеротичного генезу внаслідок епідемії ожиріння в усьому світі підтверджує роль останнього в ініціації або прискоренні патофізіологічних механізмів, що призводять до виникнення як ЦД, так і кардіоваскулярної патології. Певні характеристики ожиріння, а саме: наявність тригліцеридів жирової тканини, оксидативний стрес та стрес ендоплазматичного ретикулума, мітохондріальна дисфункція й запалення, вважають сьогодні потенційними патологічними медіаторами в механізмах формування кардіометаболічних розладів. Якщо результати доклінічних досліджень свідчать про потенційну етіологічну роль запалення в ініціації кардіометаболічних розладів, то у клінічних ще впевнено не підтверджено участі запалення як патогенетичного медіатора у виникненні

інсулінорезистентності, ЦД 2-го типу або ССЗ атеросклеротичного генезу в людини.

Щодо клінічних взаємозв'язків між ЦД 2-го типу і ССЗ, то добре відомо підвищений ризик кардіоваскулярної патології атеросклеротичного генезу в осіб з ЦД 2-го типу у порівнянні з таким за його відсутності. У осіб з ЦД 2-го типу ССЗ виникають на 10–20 років раніше, ніж у людей без діабету, відрізняються більш тяжким клінічним перебігом та більш дифузним ураженням судинного русла. З цієї причини терапевтичні підходи до одночасної профілактики чи лікування діабету й атеросклерозу, що ґрунтуються на поглибленому дослідженні спільних патофізіологічних механізмів цих патологічних станів, зможуть принести велику клінічну користь [1].

Відомо, що підвищені концентрації в кровотоці маркерів чи медіаторів запалення або гострофазових показників, включно з фібри-

ногеном, С-реактивним білком (СРБ), інтерлейкіном-6 (ІЛ-6), інгібітором активатора плазміногену 1-го типу, сіаловою кислотою, лейкоцитами, як і асоційовані з ожирінням патологічні стани, серед яких метаболічний синдром, артеріальна гіпертензія, неалкогольна жирова хвороба печінки та атеросклеротичні ССЗ, тісно корелюють із частотою випадків ЦД 2-го типу. Ожиріння зі свого боку розглядається як патологічний стан з хронічним запаленням, у якому беруть участь активовані моноцити і тканинні макрофаги, що посилюють запальну реакцію через продукцію прозапальних цитокінів. Припускається, що запальний стан знижує відповідь інсулінчувливих тканин на фізіологічну дію інсуліну і призводить до виникнення ЦД 2-го типу та атеросклеротичних ССЗ через вплив на клітини крові й судинне русло.

У експериментальних дослідженнях, виконаних у 90-х роках минулого століття, уперше продемонстровано здатність прозапальних цитокінів адипоцитарного походження спричинити інсулінорезистентність. У гризунів з інсулінорезистентністю було встановлено підвищену продукцію жировою тканиною фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) та його підвищену концентрацію в кровотоці. Безпосередню роль запалення в патогенезі асоційованої з ожирінням інсулінорезистентності було доведено шляхом пригнічення ФНП- α нейтралізуючими антитілами, уведення яких в організм тварин з інсулінорезистентністю покращувало чутливість тканин до інсуліну. У клінічних дослідженнях встановлено, що інтенсивна модифікація способу життя може позитивно вплинути на маркери запалення й коагуляції [2]. Усі ці дані спонукають дослідників у всьому світі розглядати запалення як мішень для терапевтичних втручань, спрямованих на зниження ризику виникнення кардіометаболічних розладів.

Отже, **мета** даного огляду літератури – представити практикуючим лікарям відомі терапевтичні втручання з протизапальною дією, які можуть вплинути на хронічне запалення, асоційоване з ожирінням, і, таким чином, знизити ризик виникнення ЦД 2-го типу й атеросклеротичних ССЗ.

1. Терапевтичні підходи з плейотропними протизапальними властивостями

1.1. Зниження маси тіла

Модифікація способу життя у вигляді зниження маси тіла сприяє зменшенню вираженості системної запальної реакції при ожирінні

незалежно від наявності ЦД 2-го типу за концентрацією СРБ у кровотоці в динаміці спостереження. Однак залишається невідомим, чи відповідає при цьому зменшенню вираженості запалення за покращання глікемічного контролю при ЦД 2-го типу чи зниження смертності від кардіоваскулярних або загальних причин [3]. Заходи щодо зниження маси тіла посилюють протизапальні ефекти статинів, що призводить до більш помітного зниження концентрації СРБ у сироватці крові. Хірургічні (баріатричні) підходи до зменшення маси тіла також сприяють зниженню вмісту таких маркерів запалення, як СРБ та ІЛ-6. Фармакологічна корекція ожиріння із застосуванням орлістату, налтрексону SR або бупропіону SR спричиняє зниження концентрації СРБ у крові, а призначення фентерміну чи топірамаму приводить до підвищення сироваткового рівня адипонектину [4–6].

1.2. Інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А-редуктази (статини)

Раннім ефектом статинів можна вважати їхню здатність знижувати частоту великих кардіоваскулярних подій, що дозволяє припустити існування в цього класу гіполіпемічних засобів інших (плейотропних) ефектів поза основним – гіпохолестеринемічним, що полягає у зниженні вмісту в крові загального холестерину (ХС) унаслідок зменшення концентрації ХС у складі ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Одним із плейотропних ефектів статинів є їхня протизапальна дія. І хоча результати численних досліджень доводять здатність цих препаратів знижувати рівень такого маркера запалення, як СРБ, на 13–50 %, невідомо, чи впливає безпосередньо таке зниження на перебіг ССЗ атеросклеротичного генезу. Припускається, що зменшення концентрації СРБ у кровотоці має відношення до здатності статинів пригнічувати активність транскрипційних факторів, що асоціюються із запаленням, включно з нуклеарними факторами NF- κ B та HIF-1 α . Крім того, не виключається той факт, що протизапальні властивості статинів можуть бути вторинними по відношенню до гіпохолестеринемічної дії, оскільки окислений ХС та кришталі ХС активують відповідні рецептори інфламасом (TLRs та NLRP3). Слід відмітити, що зниження концентрації СРБ у сироватці крові не залежить від добової дози

статину й не корелює зі зниженням як загального ХС, так і ХС ЛПНЩ. Не знайдено й будь-якого взаємозв'язку між зниженням рівня СРБ і суттєвим гіпохолестеринемічним ефектом інгібіторів пропротеїнконвертази субтилізин / кексин серинпротеази типу 9 (PCSK9) [7], що дозволяє припустити існування додаткових альтернативних протизапальних механізмів, які спрацьовують поза головну гіпохолестеринемічну дію. Відомо, що використання статинів для цільового впливу на запалення за умов ожиріння або ЦД 2-го типу не покращує глікемічний контроль, тому сьогодні не може вважатися уніфікованим антизапальним підходом при діабеті й атеросклеротичних ССЗ. Усе це ще раз доводить існування певних відмінностей у запальних механізмах, які роблять внесок у розвиток і перебіг ССЗ атеросклеротичного походження та підлягають цільовому впливу на них лікарських засобів із протизапальною дією, порівняно з такими за ЦД 2-го типу [8].

2. Протизапальні властивості антидіабетичних препаратів

2.1. Інсулін

Інсулін швидко пригнічує запалення завдяки зниженню активності NF- κ b фактора в мононуклеарних клітинах периферичної крові. Призначення інсуліну при гострому інфаркті міокарда припиняє збільшення концентрації в крові СРБ, інгібітору активатора плазміногену 1-го типу, сироваткового амілоїду А, клону мононуклеарних клітин p47phox, цитозольної одиниці мультипротеїнового комплексу нікотинамід-аденин-динуклеотид-фосфат(НАДФ)-оксидази. Перешкодою досягненню протизапальних ефектів інсуліну може бути гіпоглікемія [2].

2.2. Тіазолідиндіони

Тіазолідиндіони відносяться до агоністів рецепторів активованого проліфератора пероксидом підтипу гамма (γ -РАПП). Експресія γ -РАПП у м'язовій тканині, яку класично пов'язували із засвоєнням глюкози, виявилась дуже низькою через малу щільність цього підтипу рецепторів у міозитах. За цієї причини вплив тіазолідиндіонів на чутливість м'язової тканини до інсуліну опосередковується їхньою агоністичною дією на γ -РАПП у жировій тканині. Вважають, що захоплення вільних жирних кислот у м'язовій тканині зменшується у відповідь на збільшення їхнього надходження в жирові клітини внаслідок активації γ -РАПП

під впливом тіазолідиндіонів. Зменшення ліпоксичної дії вільних жирних кислот на м'язову тканину приводить до покращання чутливості м'язів до інсуліну, а звідси й до полегшення засвоєння глюкози м'язовою тканиною. Цікаво зазначити, що збільшення маси жирової тканини внаслідок гіпертрофії і гіперплазії адипоцитів під впливом тіазолідиндіонів пояснюється не тільки селективним перерозподілом вільних жирних кислот у цю тканину, а й пригніченням експресії гена ожиріння, а також зниженням продукції лептину [9].

Протизапальну дію тіазолідиндіонів пов'язують із пригніченням експресії нуклеарного фактора NF- κ b, наслідком чого є зниження концентрації СРБ, моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1, металопротеїнази-9 у кровотоці. Протизапальний ефект тіазолідиндіонів еквівалентний гіпоглікемічній дії похідного сульфонілсечовини гліметіриду [10]. Тіазолідиндіони (розиглітазон і піоглітазон) ефективно знижують рівень глюкози у хворих на ЦД 2-го типу, використовуються для профілактики ЦД та зменшення накопичення тригліцеридів у гепатоцитах у осіб з неалкогольною жировою хворобою печінки (стеатозом). Тіазолідиндіони зменшують запальні зміни в острівцях підшлункової залози за участі Т-клітин у результаті пригнічення експресії прозапальних генів, що детермінують цитокіни й металеві протеази [9, 10].

2.3. Метформін

Метформін як представник бігуанідів знижує вміст глюкози в крові шляхом зменшення її всмоктування в кишечнику, пригнічення продукції глюкози печінкою та підвищення її поглинання периферичними тканинами. Відомо, що метформін пригнічує респіраторний комплекс-1 дихального ланцюга, знижуючи утворення енергії у формі аденозинтрифосфату (АТФ) у клітині на 40 %. Це приводить до утворення відносного надлишку аденозинмонофосфату (АМФ) та збільшення співвідношення АМФ/АТФ, що збуджує основний енергетичний сенсор клітини – протеїнкіназу (ПК), яка активується АМФ (АМФПК) через її активатор LKB1 [11]. Активація АМФПК спричиняє протизапальний ефект завдяки пригніченню нуклеарного транскрипційного фактора NF- κ b – основного індуктора запалення. Метформін знижує продукцію ФНП- α і ІЛ-6 дозозалежним шляхом та зменшує активацію

NF-kB фактора, що індукується ФНП- α . Пригнічення нуклеарного фактора NF-kB сприяє зниженню продукції IL-1 β , концентрації циркулюючих у крові запальних протеїнів, включно із СРБ, у пацієнтів із ЦД 2-го типу або ризиком його виникнення [12]. Протизапальна дія метформіну не залежить від рівня глікемії і найбільш виражена в клітинах імунної системи та судинної тканини. При цьому механічний зв'язок між метаболізмом клітини й запаленням може залежити від балансу між активністю транскрипційного фактора NF- κ B і регуляцією гліколізу та окислювального фосфорилування через АМФПК [13]. Оскільки лікарські засоби з цільовим впливом на транскрипційні фактори NF- κ B зараз розробляються, клінічні дані, що підтверджують необхідність впливу на NF- κ B з метою лікування чи профілактики ЦД 2-го типу, поки що відсутні.

2.4. Інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4)

Дипептидилпептидаза-4 – це протеаза, яка деградує інкретинові гормони, серед яких глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1) і гастральний інгібіторний поліпептид, а також багато інших пептидів. У зв'язку з цим пригнічення активності ДПП-4 – ферменту, що належить до сімейства протеаз, – сприятиме захисту ендогенних інкретинів від деградації та подовженню їхнього антигіперглікемічного ефекту. Дипептидилпептидаза-4 відома також як трансмембранний глікопротеїн CD26, що експресується на Т-лімфоцитах, макрофагах, ендотеліальних клітинах і регулює дію цитокінів і хемокинів, залучених у хемотаксис та активацію Т-клітин. Інгібітори ДПП-4 пригнічують дію NLRP3 інфламасом, рецепторів TLR4 та IL-1 β у макрофагах людини почасти через механізм зниження активності протеїнкінази С. Інгібітори ДПП-4 зменшують експресію або знижують активність ФНП- α , β -субодиниці I κ B-кінази, хемокинового рецептора CCR2 та рецепторів TLR4, TLR2 і JNK1 макрофагів. Підтвердженням протизапальної дії цих препаратів є те, що застосування інгібіторів ДПП-4 у хворих на ЦД 2-го типу асоціюється зі зниженням частоти ревматичних захворювань. У контексті протизапальних ефектів інгібіторів ДПП-4 варто відмітити, що сьогодні бракує даних щодо взаємозв'язку гіпоглікемічних ефектів цих препаратів і зниження кардіоваскулярного ризику [14].

2.5. Агоністи рецептора ГПП-1

Агоністи рецептора ГПП-1 знижують масу тіла і зменшують абдомінальні жирові накопичення в додаток до покращання секреції інсуліну, що регулюється глюкозою, та пригнічують вивільнення глюкагону в кров, що сприяє усуненню дисглікемії.

Представник цього класу препаратів ексенатид, за даними проведених досліджень, навіть за відсутності суттєвого зниження маси тіла справляє протизапальну дію і здатний знижувати маркери запалення: вільні радикали кисню моонуклеарних клітин, активність транскрипційного нуклеарного фактора NF-kB, експресію матричних рибонуклеїнових кислот для таких маркерів запалення, як ФНП- α , IL- β , JNK1, TLR2, TLR4 та SOCS3, та концентрації в кровотоці металопротеїназ MCP-1 і MMP9, а також вміст у сироватці крові амілоїду А та IL-6. Позитивна динаміка цих показників спостерігається вже через декілька годин після вживання звичайної разової дози препарату. Аналогічні протизапальні властивості притаманні також іншим агоністам ГПП-1, що вказує на класову протизапальну дію. Цікавими є клінічні дані щодо здатності ліраглутиду і семаглутиду знижувати частоту великих несприятливих кардіоваскулярних подій порівняно з лікуванням без залучення інкретинів доказової терапії. Пацієнти, які у складі антидіабетичної терапії отримували інкретин, мали більш низький рівень глікозильованого гемоглобіну, більш помітне зниження артеріального тиску та маси тіла, ніж хворі зі стандартним лікуванням, яке поєднувалось із призначенням плацебо [15, 16]. Не виявлено покращання наслідків ССЗ атеросклеротичного генезу при застосуванні іншого представника класу агоністів ГПП-1 ліксисенатиду, незважаючи на тяжкість хвороби пацієнта, тривалість дослідження чи будь-які інші фактори, які могли б вплинути на частоту несприятливих кардіоваскулярних подій [17]. Отже, внесок зменшення системного запалення в покращання прогнозу при ЦД або ССЗ атеросклеротичного походження залишається невідомим і потребує поглибленого вивчення.

2.6. Інгібітори натрійзалежного транспортера глюкози-2 (НЗТГ-2)

Цей клас препаратів пригнічує підвищену реабсорбцію глюкози нирками та прискорює її екскрецію з сечею. До неглікемічних ефектів

цих препаратів можна віднести зниження маси тіла, зменшення маси вісцеральних жирових відкладень, зниження артеріального тиску, зменшення жорсткості артерій, зниження рівня сечової кислоти в сироватці крові та зменшення вираженості альбумінурії [18]. У експерименті у гризунів з ожирінням продемонстровано здатність ІНЗТГ-2 зменшувати вміст жиру в печінці [19]. У людей призначення цих препаратів супроводжується зниженням рівнів циркулюючих маркерів запалення, однак ці дані є обмеженими. Серед ІНЗТГ-2 тільки канагліфлозин здатний активувати АМФПК. Порівняно з режимом стандартної антидіабетичної терапії з додаванням плацебо включення представника ІНЗТГ-2 емпагліфлозину в комплекс-

не антидіабетичне лікування сприяє зниженню на 14 % частоти несприятливих кардіоваскулярних подій (кардіоваскулярної смерті, нефатального інфаркту міокарда або інсульту) та випадків хронічної серцевої недостатності в осіб з ЦД 2-го типу і високим ризиком серцево-судинних ускладнень. У пацієнтів із ЦД 2-го типу емпагліфлозин сповільнює прогресування хронічної хвороби нирок [20] унаслідок позитивного впливу на гемодинаміку й об'єм циркулюючої крові, а також на системне запалення, що існує при ЦД 2-го типу на тлі інсулінорезистентності. Але ж яким чином протизапальна дія емпагліфлозину має відношення до зниження на 14 % комбінованої кардіоваскулярної точки, залишається невідомим.

References

1. Gregg E.W., Li Y., Wang J., Burrows N.R., Ali M.K., Rolka D. et al. (2014). Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, № 16, pp. 1514–1523.
2. Goldfine A.B., Shoelson S.E. (2017). Therapeutic approaches targeting inflammation for diabetes and associated cardiovascular risk. *J. Clin. Invest.*, vol. 127, № 1, pp. 83–93.
3. Li G., Zhang P., Wang J., An Y., Gong Q., Gregg E.W. et al. (2014). Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after life style intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 2, № 6, pp. 474–480.
4. Apovian C.M., Aronne L., Rubino D., Still S., Wyatt H., Burns C. et al. (2013). A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)*, vol. 21, № 5, pp. 935–943.
5. Derosa G., Maffioli P., Sahebkar A. (2016). Improvement of plasma adiponectin, leptin and C-reactive protein concentrations by orlistat: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 81, № 5, pp. 819–834.
6. Garvey W.T., Ryan H.D., Henry R., Bohannon N.J., Toplak H., Schwiers M. et al. (2014). Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended release. *Diabetes Care*, vol. 37, № 4, pp. 912–921.
7. Sahebkar A., Giosia D.P., Stamerra C.A., Grassi D., Pedone S., Ferretti G. et al. (2016). Effect of monoclonal antibodies to PCSK9 on high-sensitivity C-reactive protein levels: a meta-analysis of 16 randomized controlled treatment arms. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 81, № 6, pp. 1175–1190.
8. Swerdlow D.I., Preiss D., Kuchenbacker K.B., Holmes M.V., Engmann J.E., Shah T. et al. (2015). HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomized trials. *Lancet*, vol. 385 (9965), pp. 351–361.
9. Cusi K., Orsak B., Bril F., Lomonaco R., Hecht J., Ortiz-Lopez C. et al. (2016). Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, vol. 165, № 5, pp. 305–315.
10. Kernan W.N., Viscoli C.M., Furie K.L., Yong L.H., Inzucchi S.E., Gorman M. et al. for the IRIS Trial Investigators (2016). Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N. Engl. J. Med.*, vol. 374, № 14, pp. 1321–1331.
11. Madiraju A.K., Erion D.M., Rahimi Y., Zhang X.M., Braddock D.T., Albright R.A. (2014). Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*, vol. 510, № 7506, pp. 542–546.
12. Kelly B., Tannahill G.M., Murphy M.P., O'Neill L.A. (2015). Metformin inhibits the production of reactive oxygen species from NADH-ubiquinone oxidoreductase to limit induction of interleukin-1 β (IL-1 β)

and boosts interleukin-10 (IL-10) in lipopolysaccharide (LPS)-activated macrophages. *J. Biol. Chem.*, vol. 290, № 33, pp. 20348–20355.

13. Vasamsetti S.B., Karnewar S., Kanugula A.K., Thatipalli A.R., Kumar J.M., Kotamraju S. (2015). Metformin inhibits monocyte-to-macrophage differentiation via AMPK-mediated inhibition of STATs activation: potential role in atherosclerosis. *Diabetes*, vol. 64, № 6, pp. 2028–2041.

14. Green J.B., Bethal A., Armstrong P.A., Buse J.B., Engel S.S., Garg J. et al. for the TECOS Study Group (2015). Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, vol. 373, № 3, pp. 232–242.

15. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F.E., Nauck M.A. et al. for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators (2016). Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, № 4, pp. 311–322.

16. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jodar E., Leiter L.A. et al. (2016). Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, pp. 1834–1844.

17. Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R., Dickstein K., Gerstein H.C., Kober L.V. et al. (2015). Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, vol. 373, № 23, pp. 2247–2257.

18. Barnett A.H., Mithal A., Manassie J., Jones R., Rattunde H., Weerie H.J. et al. (2014). Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 2, № 5, pp. 369–384.

19. Nakano S., Kaysuno K., Isaji M., Nagasawa T., Buehrer B., Walker S. et al. (2015). Remogliflozin etabonate improves fatty liver disease in diet-induced obese male mice. *J. Clin. Exp. Hepatol.*, vol. 5, № 3, pp. 190–198.

20. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M., Fitchett D., von Eynatten M., Mattheus M. et al. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators (2016). Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, № 4, pp. 323–334.

V.V. Рябуха

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, АССОЦИИРОВАННОЕ С ОЖИРЕНИЕМ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ, КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ. ЧАСТЬ I

Обзор литературы посвящен актуальной исследовательской проблеме – хроническому воспалению, ассоциированному с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и кардиоваскулярным риском. Поскольку воспаление выступает в роли патологического медиатора при этих коморбидных состояниях, делаются попытки повлиять на хронический воспалительный процесс с помощью лекарственных средств для снижения риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Это связано с наличием патогенетических сигнальных механизмов, инициирующих и поддерживающих воспаление, а также вовлекающих его в развитие инсулинорезистентности и атерогенеза. Представлены терапевтические мероприятия с плеiotропным противовоспалительным действием (снижение массы тела, статинотерапия, применение антидиабетических средств), фармакологические вмешательства с непосредственным воздействием на воспаление (салицилаты, низкодозовое применение метотрексата, биологические препараты с противовоспалительным действием) и другие лечебные мероприятия с противовоспалительным эффектом (антилейкотриеновая терапия в контексте их влияния на кардиометаболический риск).

Ключевые слова: кардиометаболические нарушения, воспаление, лекарственные средства.

V.V. Riabukha

CHRONIC INFLAMMATION ASSOCIATED WITH OBESITY, DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND CARDIOVASCULAR RISK AS A TARGET FOR THERAPEUTIC INTERVENTIONS. PART I

The review is devoted to an actual research problem such as a chronic inflammation associated with obesity, diabetes mellitus type 2 and cardiovascular risk. As far as inflammation plays a role of pathologic mediator in these comorbid states, there are several attempts to influence on a chronic inflammatory process with medications for reduction of cardiovascular atherosclerotic disease risk are being done. It's related to an existence of some pathogenic signal mechanisms initiated and supported inflammation as

well as involved it to the development of insulin resistance and atherogenesis. Several therapeutic interventions with pleiotropic anti-inflammatory action such as weight loss, therapy with statins, a usage of antidiabetic medications as well as pharmacologic interventions that directly target inflammation (salicylates, low-dose methotrexate, biologics as anti-inflammatory drugs) and other therapeutic measures with anti-inflammatory effect (antileukotrienic therapy) are discussed in the context of their influence on cardiometabolic risk.

Keywords: *cardiometabolic disorders, inflammation, medications.*

Надійшла 10.12.18

Відомості про автора

Рябуха Владислав Валерійович – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу ішемічної хвороби серця та метаболічних порушень ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Любові Малої, 2а, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Тел.: +38(057)770-15-38.

E-mail: dr_vl@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1850-1845>.