

Экспрессия генов метаболизма глюкозы и деструкции суставов при развитии сахарного диабета у больных остеоартритом

Четина Е.В., Шаропова Е.П., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Маркова Г.А., Алексеева Л.И., Лила А.М.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

У многих пациентов с остеоартритом (ОА) имеются коморбидные заболевания. Причем эта ассоциация чаще наблюдается по мере старения. Одной из коморбидных патологий ОА является сахарный диабет 2-го типа (СД2). В связи с увеличением распространенности и случаев сосуществования этих двух заболеваний предполагается, что гипергликемия, свойственная СД2, может неблагоприятно влиять на ткани сустава и увеличивать тяжесть ОА. Однако молекулярные механизмы возникновения СД у больных ОА неясны. Цель работы – проследить динамику развития СД2 у больных ОА на уровне экспрессии генов, ассоциированных с метаболизмом глюкозы, деструкцией суставов и общей регуляцией метаболических процессов.

Пациенты и методы. Наблюдение 3 больных ОА проводили в течение 4–6 лет, включая год начала СД2. Клиническое состояние больных анализировали раз в год. Общую РНК ежегодно выделяли из крови и использовали для определения уровня экспрессии генов в полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. Показано, что развитие СД2 у больных ОА сопровождалось увеличением экспрессии генов гликолиза, цикла Кребса, пентозофосфатного пути, матричных металлопротеиназ и регуляторов метаболизма АМРК и mTOR. Напротив, уровень регулятора гипоксии HIF1 α и генов гексозаминового пути снижался.

Выводы. Возникновение СД2 на фоне ОА, вероятно, связано с увеличением потребности клеток в энергии АТФ и сопровождается активацией путей ассимиляции глюкозы, а также увеличением экспрессии генов, ответственных за разрушение внеклеточного матрикса. Это может быть вызвано нарушением гликозилирования белков вследствие ингибирования гексозаминового пути.

Ключевые слова: остеоартрит; сахарный диабет; экспрессия генов; энергетический метаболизм; кровь.

Контакты: Елена Васильевна Четина; etchetina@mail.ru

Для ссылки: Четина ЕВ, Шаропова ЕП, Кашеварова НГ и др. Экспрессия генов метаболизма глюкозы и деструкции суставов при развитии сахарного диабета у больных остеоартритом. Современная ревматология. 2019;13(1):64–70.

Expression of genes related to glucose metabolism and joint destruction in the development of diabetes mellitus in patients with osteoarthritis
Chetina EV, Sharapova EP, Kashevarova NG, Taskina EA, Markova GA, Alekseeva LI, Lila AM.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
34A, Kashirskoye Shosse, Moscow 115522

Many patients with osteoarthritis (OA) tend to have comorbidities. This tendency is more frequently observed to increase with age. One of the comorbidities is type 2 diabetes mellitus (T2DM). Due to the higher prevalence of coexistence of these two conditions, it has been suggested that T2DM-associated hyperglycemia may adversely affect joint tissues and increase OA severity. However, the molecular mechanisms in the development of DM in patients with OA remain unclear.

Objective: to trace the dynamics of T2DM development in patients with OA at the level of the expression of genes associated with glucose metabolism, joint destruction, and general regulation of metabolic processes.

Patients and methods. Three patients with OA were followed up for 4–6 years, including the year of onset of T2DM. The clinical condition of the patients was analyzed once a year. Total RNA was annually isolated from their blood and used to determine the level of gene expression by real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. The development of T2DM was shown to be accompanied by the increased expression of genes related to glycolysis, Krebs cycle, pentose phosphate pathway, matrix metalloproteinases and regulators of AMPK and mTOR metabolism. By contrast, the level of the hypoxia regulator HIF1 α and hexosamine pathway genes was decreased.

Conclusion. The occurrence of T2DM in the presence of OA is likely to be associated with the higher needs for cells for ATP energy and is accompanied by activation of the glucose assimilation pathways, as well as by the increased expression of the genes responsible for extracellular matrix destruction. This may be caused by impaired protein glycosylation due to inhibition of the hexosamine pathway.

Keywords: osteoarthritis; diabetes mellitus; gene expression; energy metabolism; blood.

Contact: Elena Vasilyevna Chetina; etchetina@mail.ru

For reference: Chetina EV, Sharapova EP, Kashevarova NG, et al. Expression of genes related to glucose metabolism and joint destruction in the development of diabetes mellitus in patients with osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(1):64–70.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-64-70

лактон и далее в глицеральдегид-3-фосфат в цепи превращения, включая вторую ключевую ступень цикла – транскетотазную реакцию. Кроме того, избыток глюкозо-6-фосфата может преобразовываться в гексозаминовом пути с участием его ключевого фермента глутамин-фруктозо-6-фосфатминотрансферазы (GFAT) с образованием глюкозамин-6-фосфата, который в условиях гипергликемии превращается в свое UDP-производное. Этот высокоэнергетический субстрат, используется для ковалентной модификации белков с участием второго ключевого фермента UDP-N-ацетилглюкозаминилтрансферазы (OGT), который контролирует активность многих белков путем их гликозилирования [16].

Цель исследования – учитывая, что развитие СД приводит к нарушениям основных путей метаболизма сахаров и их регуляции, которые могут обуславливать увеличение тяжести ОА и/или ускорение деструкции суставов, изучена экспрессия ключевых генов основных путей метаболизма глюкозы (гликолиз, ЦТК, ПФ- и гексозаминовый пути), их регуляторных молекул *HIF1α*, *mTOR* и *AMPKα*, а также матриксных металлопротеиназ (ММП), ответственных за разрушение внеклеточного матрикса суставного хряща, у 3 больных ОА, у которых СД2 развился в течение многолетнего наблюдения.

Пациенты и методы. В исследование включено 27 здоровых лиц (контроль) в возрасте от 42 до 74 лет (средний возраст 55,68,3 года) и 3 амбулаторные пациентки с ОА, возраст которых на момент включения составлял 62 года (больная Ж173), 53 (больная Ж211) и 55 (больная Ж203) лет. Больная Ж173 находилась под наблюдением 6 лет (с 2012 г.), а больные Ж211 и Ж203 – по 4 года (соответственно с 2013 и 2015 гг.). Все пациентки имели нормальную минеральную плотность костной ткани в осевом скелете, синовит в течение всего периода наблюдения, II рентгенологическую стадию ОА по Келлгрону–Лоуренсу, длительность заболевания более 10 лет и повышенный индекс массы тела (>30). СД2 диагностирован эндокринологом. Помимо ОА, у больных имелись сопутствующие заболевания: у пациентки Ж173 – артериальная гипертензия (АГ) и многоузловой зоб; у больной Ж211 – хронический бронхит, хронический тонзиллит, АГ, хронический гастрит и пиелонефрит; у пациентки Ж203 – ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, АГ, миома матки.

Проведены следующие исследования: выделение РНК, реакция обратной транскрипции (ОТ) и полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени.

Из собранных образцов цельной крови здоровых лиц и больных ОА выделена общая РНК, которая переведена в комплементарную ДНК посредством ОТ-реакции, как описано ранее [17]. Поскольку определялась относительная экспрессия изученных генов, то оценивалось отклонение экспрессии каждого гена у каждой больной ОА по сравнению с усредненной экспрессией того же гена у 27 здоровых лиц.

Посредством количественной ПЦР в режиме реального времени в образцах периферической крови изучали уровень экспрессии ключевых генов, связанных с основными путями получения и преобразования энергии. Использовали готовые праймеры и зонды для TaqMan метода (Applied Biosystems Int., USA):

– гликолиза: транспортера глюкозы, *Glut1* (Hs_m100197884_m1), фосфоглицераткиназы, *PGK1* (Hs99999906_m1); пируваткиназы, *PKM2*

(Hs00987255_m1); пируватдегидрогеназы α, *PDHA1* (Hs00264851_m1);
– ПФ-пути: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, *G6PD* (Hs00166169_m1); транскетотазы, *TKT* (Hs01115545_m1);
– гексозаминового пути: глутамин-фруктозо-6-фосфат-трансаминазы 1, *GFAT* (Hs00899865_m1); О-связанной N-ацетилглюкозамин-трансферазы, *OGT* (Hs00269228_m1);
– цикла Кребса: изоцитратдегидрогеназы, *IDH3G* (Hs00188065_m1); α-кетоглутаратдегидрогеназы, *OGDH* (Hs01081865_m1); сукцинатдегидрогеназы, *SDHB* (Hs01042482_m1); малатдегидрогеназы, *MDH2* (Hs00938918_m1);
– центральных регуляторов клеточного метаболизма: *mTOR* (Hs00234522_m1); *AMPKα* (Hs01562315_m1); *HIF1α* (Hs00936368_m1);
– генов, связанных с деструкцией суставов, ММП: *MMP8* (Hs01029057_m1); *MMP9* (Hs00234579_m1).

β-Actin использовали в качестве гена домашнего хозяйства. Количественную оценку уровней мРНК проводили на приборе 7300 (Applied Biosystems Int., USA), как описано ранее [8]. В системе ПЦР в реальном времени относительная экспрессия каждого гена рассчитывается по сравнению с контролем, который равен 1.

Результаты. Анализ экспрессии генов в крови 3 больных ОА в ходе развития СД2 показал закономерные изменения, обусловленные наличием коморбидности.

Больная Ж173, страдает ОА, наблюдалась в течение 1 года до начала СД2 и 5 лет после его дебюта. Результаты исследования экспрессии генов показали, что у Ж173 близкие к норме уровни гена транспортера глюкозы *Glut1* наблюдались до начала СД2, через 1 год после развития СД2 эти показатели несколько снижались, а затем значительно увеличивались и оставались высокими в последующие 3 года (рис. 2). Уровни экспрессии АТФ-генерирующих этапов гликолитического пути (*PGK1* и *PKM2*), генов ключевых ферментов ПФ-пути (*G6PD* и *TKT*), гена метаболизма пирувата (*PDHA1*), генов, кодирующих ферменты цикла Кребса (*IDH3G*, *MDH2* и *OGDH*), а также центральных регуляторов метаболизма *mTOR* и *AMPKα* имели аналогичную динамику (см. рис. 2–4).

Напротив, экспрессия гена сукцинатдегидрогеназы (*SDHB*) поддерживалась ниже уровня контроля в течение 2 лет после развития СД2 и значительно повышалась в последние 2 года наблюдения. В то же время активность гексозаминового пути, о которой судили по экспрессии гена, лимитирующего его скорость (*GFAT*), и гена, ответственного за гликозилирование белков (*OGT*), оказалась повышенной до начала СД2, далее находилась на уровне контроля в течение 2 лет и резко снижалась в последующие 3 года. Экспрессия *HIF1α* была почти вдвое ниже нормы до возникновения СД2 и еще в течение 2 лет после его дебюта, а затем оставалась на очень низком уровне в последующие 3 года. Вместе с тем экспрессия коллагеназы *MMP8* не отличалась от нормы до начала СД2, затем увеличивалась в течение 3 лет и резко возрастала в последние 2 года наблюдения. Экспрессия *MMP9* превышала уровни контроля на всех этапах наблюдения.

Больная Ж211, имеет ОА, наблюдалась в течение 2 лет до начала СД2 и 2 года после его дебюта. Результаты исследова-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

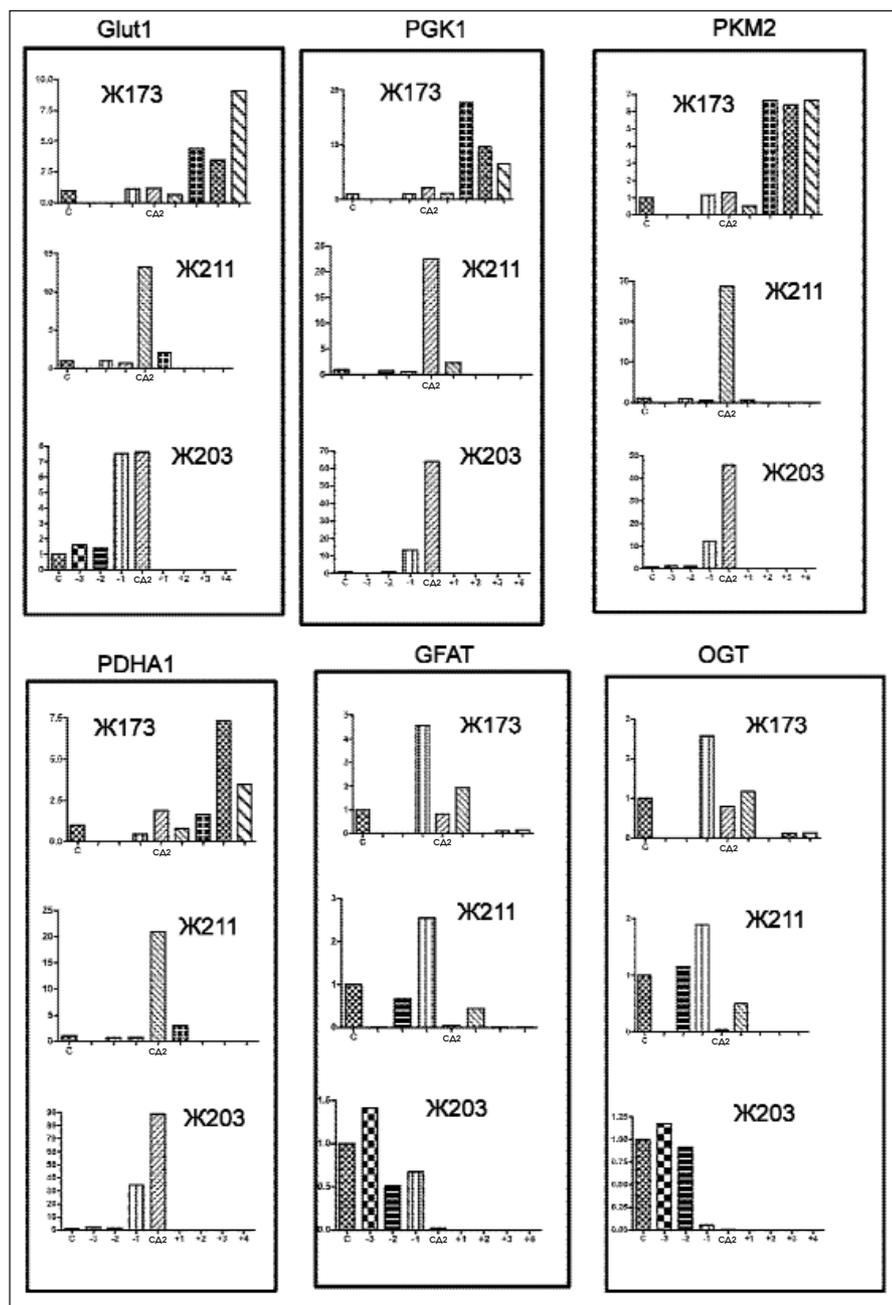


Рис. 2. Относительная экспрессия генов, ответственных за транспорт глюкозы, гликолиз и гексозаминовый путь, у больных Ж173, Ж211 и Ж203. Здесь и на рис. 3, 4: по оси ординат — относительная экспрессия генов; по оси абсцисс — годы до и после начала СД2. С — уровень экспрессии генов у здоровых лиц

тического гена *PKM2* и коллагеназы *MMP8* повышалась только в год начала СД2, а в остальные годы была ниже (*PKM2*) или на уровне (*MMP8*) контроля. Экспрессия генов гексозаминового пути увеличивалась в год перед началом СД2, резко снижалась в год развития коморбидного заболевания и далее снижалась по сравнению с уровнем контроля. Экспрессия *HIF1α* оказалась ниже таковой в контроле на всем протяжении наблюдения, значительно уменьшаясь в год дебюта СД2.

Больная Ж203, страдает ОА, наблюдалась 3 года до и в течение 1 года после возникновения СД2. Экспрессия *Glut1*, *PGK1*, *PKM2*, *PDHA1*, генов, кодирующих ферменты ЦТК, ПФ-пути, *tTOR*, *AMPK1α*, и *MMP9*, не превышала нормальные показатели в течение первых 2 лет наблюдения, резко возрастала в год перед началом СД2 и сохранялась высокой в первый год его возникновения (см. рис. 2–4). Напротив, экспрессия *HIF1α*, *GFAT* и *OGT* постепенно снижалась, особенно за год до начала СД2, а в год его дебюта была чрезвычайно низкой.

Обсуждение. На примере 3 больных ОА можно проследить общие тенденции в изменении экспрессии генов в ходе развития СД2. В частности, экспрессия транспортера *Glut1*, ферментов гликолиза *PDHA1*, ПФ-пути, ЦТК и центральных регуляторов метаболизма *tTOR* и *AMPKα* у больных ОА колебалась вблизи уровня нормы, однако резко возрастала и оставалась таковой в процессе развития СД2. Напротив, экспрессия *HIF1α* у больных ОА была ниже, чем у здоровых, и значительно уменьшалась на фоне развития СД2. Аналогичные изменения уровня перечисленных генов также наблюдались в ряде исследований у пациентов с СД2 без суставных проявлений [10, 12]. Уникальность наших результатов состоит в том, что у 3 больных ОА выявлены сходные изменения экспрессии всех 17 изученных генов, несмотря на высокую чувствительность метода ОТ-ПЦР в реальном времени, которая может приводить к значительной флуктуации значений. Кроме того, несмотря на координированное увеличение экспрессии большинства исследованных генов, экспрессия трех генов *GFAT*, *OGT* и *HIF1α* уменьшалась. Более того, хотя все больные имели разнообразные сопутствующие заболевания, наблюдалось координированное изменение экспрессии исследованных генов, что может свидетельствовать либо о ключевой роли метаболических нарушений в случае развития СД2 на фоне

ний экспрессии генов показали, что до развития СД2 у пациентки также определялся близкий к норме уровень гена транспортера глюкозы (*Glut1*), который значительно увеличивался в год дебюта СД2 и оставался повышенным в последующий год (см. рис. 2). Экспрессия *PGK1*, генов ключевых ферментов ПФ-пути (*G6PD* и *TKT*), гена метаболизма пирувата (*PDHA1*), генов, кодирующих ферменты цикла Кребса (*IDH3G*, *MDH2*, *SDHB* и *OGDH*), *MMP9*, а также центральных регуляторов метаболизма *tTOR*, *AMPKα* характеризовалась аналогичной динамикой (см. рис. 2–4). Однако экспрессия гликоли-

ных генов, несмотря на высокую чувствительность метода ОТ-ПЦР в реальном времени, которая может приводить к значительной флуктуации значений. Кроме того, несмотря на координированное увеличение экспрессии большинства исследованных генов, экспрессия трех генов *GFAT*, *OGT* и *HIF1α* уменьшалась. Более того, хотя все больные имели разнообразные сопутствующие заболевания, наблюдалось координированное изменение экспрессии исследованных генов, что может свидетельствовать либо о ключевой роли метаболических нарушений в случае развития СД2 на фоне

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

других коморбидных заболеваний, либо о типичных изменениях метаболизма при появлении дополнительной коморбидной патологии. Для выяснения этого необходимы дальнейшие исследования.

На увеличение экспрессии генов, связанных с синтезом АТФ в гликолизе и цикле Кребса, указывает то, что в процессе развития СД2 клетки крови больных испытывают возросшие потребности в энергетическом субстрате – АТФ. Это также подтверждает увеличение экспрессии сенсора концентрации АТФ в клетке – *AMPKα*, тогда как у больных СД2 без суставных проявлений наблюдается снижение экспрессии *AMPK* [11]. Повышение потребности в АТФ в условиях коморбидности при ОА может быть обусловлено активацией иммунной системы, как и в случае других ревматических заболеваний [18].

Развитие СД2 на фоне ОА сопровождалось повышением экспрессии коллагеназы (*MMP8*) и *MMP9*, что может впоследствии на уровне белка-фермента вызывать усиление деструкции суставного хряща. На это также указывает повышение экспрессии гена *mTOR*, которое мы ранее наблюдали у всех больных ОА на поздней стадии перед артропластикой [9]. Кроме того, разрушение сустава может быть также связано с недостаточной активностью процессов регенерации, которая контролируется *HIF1α*, поскольку у всех обследованных отмечалось постепенное понижение экспрессии *HIF1α* в период преддиабета и его резкий спад при наступлении СД2. В то же время ранее мы установили, что увеличение экспрессии *HIF1α* сопровождается повышением уровня коллагена 2-го типа – главного коллагена гиалинового хряща [8]. О низкой экспрессии *HIF1α* у больных СД2, неотягощенных ОА, сообщалось и в ряде других исследований [12].

Повышение экспрессии генов ПФ-пути наблюдалось в начале СД2 у 2 больных ОА и через 1 год после его дебюта у третьей больной. Это может быть обусловлено увеличением транспорта глюкозы в клетку с участием транспортера глюкозы, кодируемого геном *Glut1*, экспрессия которого изменялась аналогичным образом.

Отличительной чертой развития СД2 на фоне ОА является динамика концентрации генов гексозаминового пути *GFAT* и *OGT*, которая может повышаться при ОА, однако значительно снижалась и оставалась низкой после развития СД2, тогда как у больных СД2 без суставных

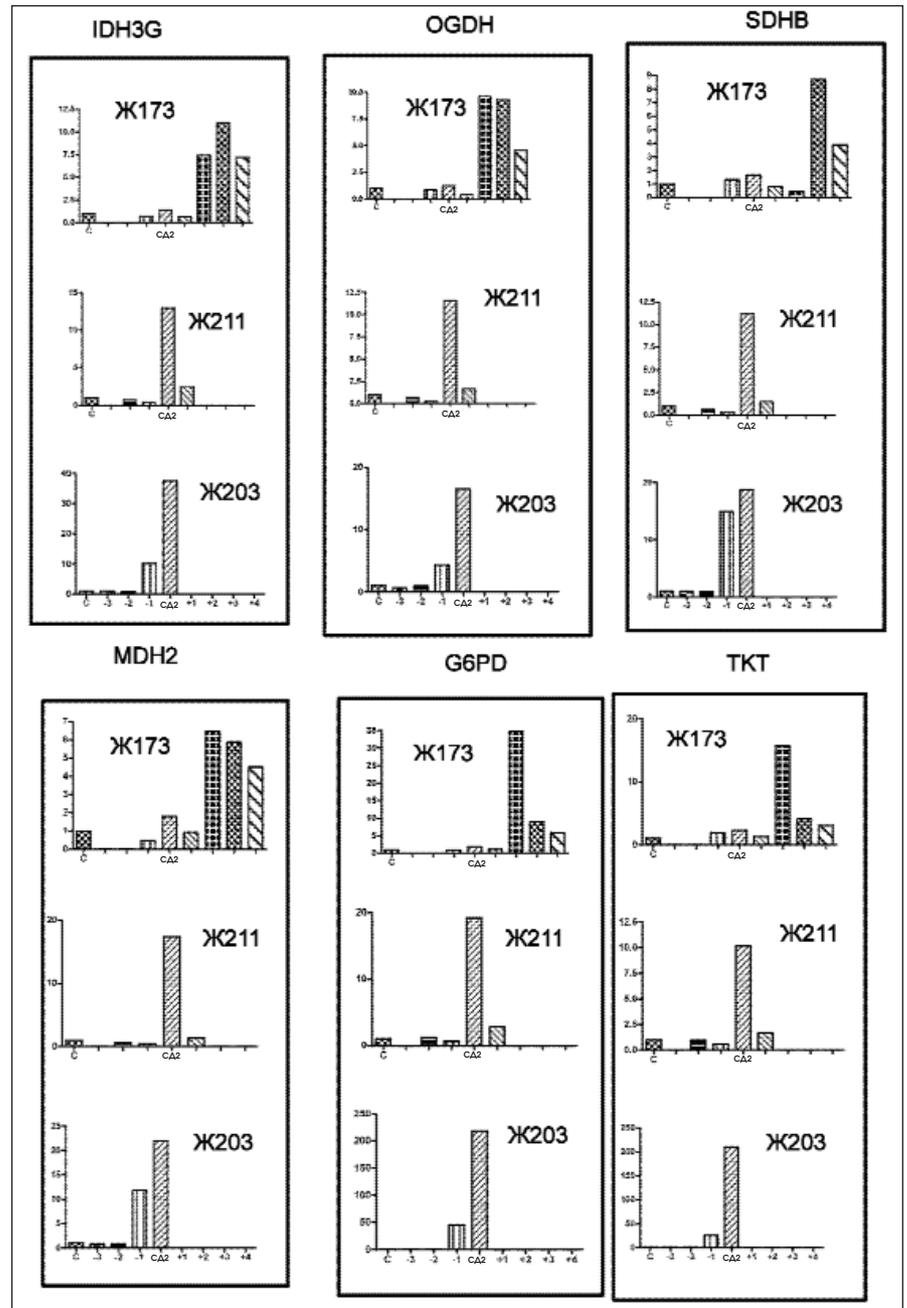


Рис. 3. Относительная экспрессия генов ЦТК и ПФ-пути у больных Ж173, Ж211 и Ж203

проявлений гипергликемия приводила к повышению активности гексозаминового пути и предположительно обуславливала увеличение экспрессии некоторых регуляторных молекул, таких как *TGFβ1* [19]. Поскольку гликозилирование определяет биологическую и функциональную активность белков [16], отмеченное в данном исследовании снижение экспрессии генов *GFAT* и *OGT* одновременно с увеличением уровня большинства исследованных генов может быть связано с нарушением этого процесса. Представленные наблюдения подтверждают предположение о том, что коморбидность не является простой суммой клинических, биохимических, иммунологических

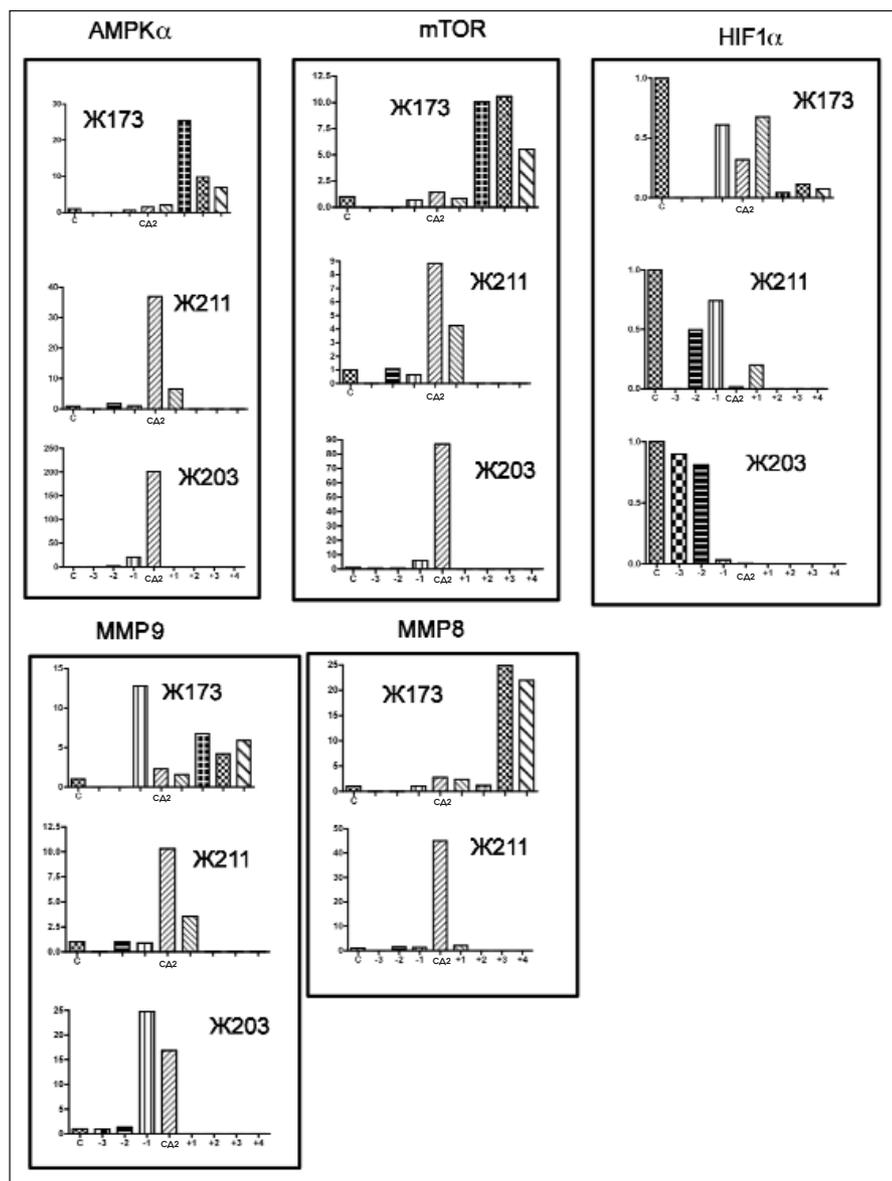


Рис. 4. Относительная экспрессия генов главных регуляторов метаболизма и MMP у больных Ж173, Ж211 и Ж203

или других проявлений отдельных заболеваний [20, 21].

В целом сходство профиля экспрессии у пациентов с коморбидностью и у больных ОА на поздней стадии заболевания перед эндопротезированием [9] позволяет предположить последующее усиление тяжести заболевания (деструкции суставов) при наличии коморбидности.

Выводы. Анализ экспрессии генов у 3 пациенток с ОА показал, что развитие СД2 сопровождается увеличением экспрессии генов, связанных с генерацией энергии (в гликолизе и ЦТК), транспорта глюкозы в клетку и ее альтернативного преобразования в ПФ-пути, уровня главного регулятора роста и пролиферации клеток (ген *mTOR*) и MMP, вызывающих деструкцию суставов, а также снижением экспрессии регулятора регенерационных процессов в ткани (*HIF1α*). Кроме того, в отличие от СД2 без суставных проявлений развитие СД при ОА характеризуется снижением экспрессии генов гексоаминового пути и увеличением экспрессии главного регулятора энергетического метаболизма *AMPK1α*. Полученные данные об экспрессии генов позволяют лучше понять молекулярные механизмы влияния СД2 на метаболизм глюкозы при ОА у больных с коморбидностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Courties A, Sellam J. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are the links? *Diabetes Res Clin Pract.* 2016 Dec;122:198-206. doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.021. Epub 2016 Nov 5.
2. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet.* 2011 Jun 18;377(9783):2115-26. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
3. Felson DT. Clinical practice. Osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2006 Feb 23;354(8):841-8.
4. Zullig LL, Bosworth HB, Jeffreys AS, et al. The association of comorbid conditions with patient-reported outcomes in Veterans with hip and knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2015 Aug;34(8):1435-41. doi: 10.1007/s10067-014-2707-y. Epub 2014 Jun 12.
5. Parkinson L, Waters DL, Franck L. Systematic review of the impact of osteoarthritis on health outcomes for comorbid disease in older people. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017 Nov;25(11):1751-1770. doi: 10.1016/j.joca.2017.07.008. Epub 2017 Jul 11.
6. Singh JA, Lewallen DG. Time trends in the characteristics of patients undergoing primary total knee arthroplasty. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Jun;66(6):897-906. doi: 10.1002/acr.22233.
7. Berenbaum F, Griffin TM, Liu-Bryan R. Metabolic Regulation of Inflammation in Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jan; 69(1):9-21. doi: 10.1002/art.39842.
8. Tchetina EV, Markova GA, Poole AR, et al. Deferoxamine suppresses collagen cleavage, protease, cytokine, COL10A1 expression and upregulates AMPK and Krebs cycle genes in human osteoarthritic cartilage. *Int J Rheumatol.* 2016;2016:6432867. doi: 10.1155/2016/6432867. Epub 2016 Nov 30.
9. Tchetina EV, Poole AR, Zaitseva EM, et al. Differences in mTOR (mammalian target of rapamycin) gene expression in the peripheral blood and articular cartilages of osteoarthritic patients and disease activity. *Arthritis.* 2013; 2013:461486. doi: 10.1155/2013/461486. Epub 2013 Jun 25.

10. Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. (2011) *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2011; 12(1):21-35. doi: 10.1038/nrm3025.
11. Jeon SM. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Exp Mol Med.* 2016 Jul 15;48(7):e245. doi: 10.1038/emmm.2016.81.
12. Xiao H, Gu Z, Wang G, et al. The possible mechanisms underlying the impairment of HIF-1 α pathway signaling in hyperglycemia and the beneficial effects of certain therapies. *Int J Med Sci.* 2013 Aug 22;10(10):1412-21. doi: 10.7150/ijms.5630. eCollection 2013.
13. Kim J. Regulation of Immune Cell Functions by Metabolic Reprogramming. *J Immunol Res.* 2018 Feb 13;2018:8605471. doi: 10.1155/2018/8605471. eCollection 2018.
14. Yang Z, Matteson EL, Goronzy JJ, et al. T-cell metabolism in autoimmune disease. *Arthritis Res Ther.* 2015 Feb 11;17:29. doi: 10.1186/s13075-015-0542-4.
15. Herbel C, Patsoukis N, Bardhan K, et al. Clinical significance of T cell metabolic reprogramming in cancer. *Clin Transl Med.* 2016 Dec;5(1):29. doi: 10.1186/s40169-016-0110-9. Epub 2016 Aug 10.
16. Marshall S. Role of insulin, adipocyte hormones, and nutrient-sensing pathways in regulating fuel metabolism and energy homeostasis: a nutritional perspective of diabetes, obesity, and cancer. *Sci STKE.* 2006 Aug 1; 2006(346):re7.
17. Четина ЕВ, ДиБатиста Д, Пул АР. Роль простагландина Е2 в ингибировании разрушения коллагена суставного хряща больных остеоартрозом. Научно-практическая ревматология. 2009;47(3):18-24. [Chetina EV, DiBatista D, Pul AR. Prostaglandin E2 role in inhibition of joint cartilage collagen destruction in patients with osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(3):18-24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-1308
18. Straub RH, Cutolo M, Buttgerit F, et al. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med.* 2010 Jun;267(6):543-60. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02218.x. Epub 2010 Jan 28.
19. Vallon V, Komers R. Pathophysiology of the diabetic kidney. *Compr Physiol.* 2011 Jul; 1(3):1175-232. doi: 10.1002/cphy.c100049.
20. Ширинский ВС, Ширинский ИВ. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины. Сибирский медицинский журнал. 2014;29(1):7-12. [Shirinskii VS, Shirinskii IV. Comorbid diseases—the actual problem of clinical medicine. *Sibirskii meditsinskii zhurnal.* 2014; 29(1):7-12. (In Russ.)].
21. Ленинджер А. Основы биохимии. Москва: Мир; 1985. 367 с. [Leninger A. *Osnovy biokhimii* [Basics of biochemistry]. Moscow: Mir; 1985. 367 p.]

Поступила 22.02.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.