

УДК 616.13-004.6:616.379-008.64-02:616-002

DOI 10.31654/2786-8478-2026-BN-1-31-38

Черевко О. О.

аспірантка кафедри біології,
Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя
olga.cherevko2016@gmail.com
orcid.org/ 0009-0005-1216-0807

ЗАПАЛЕННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ ТА ЙОГО ЗНАЧЕННЯ У РОЗВИТКУ ОБЛІТЕРУЮЧОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ II ТИПУ

Облітеруючий атеросклероз є складним мультифакторним захворюванням, що супроводжується системним ураженням артерій та характеризується прогресуючим звуженням (стенозом) або повною оклюзією судин. У пацієнтів із цукровим діабетом II типу перебіг цього процесу має більш агресивний характер, що обумовлено поєднанням метаболічних, імунних та гемодинамічних порушень. Незважаючи на значну кількість досліджень, патогенетичні механізми прискореного атерогенезу при цукровому діабеті II типу залишаються недостатньо узагальненими та потребують подальшого переосмислення. У сучасних уявленнях саме низькоінтенсивне запалення розглядається як фундаментальний механізм, що поєднує метаболічну дисфункцію з прогресуванням атеросклеротичного процесу. Хронічна помірна активація імунної відповіді на тлі гіперглікемії та інсулінорезистентності сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції, порушенню ліпідного гомеостазу та ремоделюванню судинної стінки. Метою статті є узагальнення сучасних даних щодо молекулярних і клітинних механізмів низькоінтенсивного запалення у розвитку облітеруючого атеросклерозу на тлі цукрового діабету II типу. У роботі проаналізовано результати досліджень за останні десятиліття, що демонструють взаємозалежність між гіперглікемією, оксидативним стресом, дисбалансом макрофагальних фенотипів, порушенням холестеролового ефлюксу та інсулінорезистентністю. Особливо зосереджено увагу процесам формування пінистих клітин та їх ролі у утворенні та прогресуванні атеросклеротичної бляшки. Також розглянуто внесок гладком'язових клітин судин у розвиток атеросклерозу, зокрема роль транскрипційного фактора KLF4 у процесах фенотипового перемикання та клітинного ремоделювання судинної стінки. Узагальнення наведених даних дозволяє розглядати низькоінтенсивне запалення як ключову патогенетичну ланку, що визначає особливості перебігу облітеруючого атеросклерозу у пацієнтів із цукровим діабетом II типу та відкриває перспективи для пошуку нових терапевтичних підходів.

***Ключові слова:** облітеруючий атеросклероз, цукровий діабет II тип, запалення низької інтенсивності, гіперглікемія, пінисті клітини, ендотеліальна дисфункція, макрофаги.*

Постановка проблеми. Облітеруючий атеросклероз периферичних артерій – це форма атеросклеротичного захворювання, при якій відбувається звуження чи повна облітерація артерій, що асоціюється з високим ризиком хронічної ішемії кінцівок, ампутацій і серцево-судинної летальності. За даними епідеміологічних досліджень, наявність цукрового діабету (ЦД) значно прискорює прогресування атеросклеротичного ураження судин та погіршує прогноз захворювання [1, 2]. У зв'язку з цим

поглиблене вивчення патогенетичних механізмів, що лежать в основі поєданого перебігу ЦД та облітеруючого атеросклерозу, залишається надзвичайно актуальним.

Протягом останніх років атеросклероз розглядається не лише як наслідок порушень ліпідного обміну, але і як хронічне імуннозапальне захворювання, провідну роль у патогенезі якого відіграє низькоінтенсивне запалення (low-grade inflammation, LGI) [3, 4]. LGI характеризується тривалим, субклінічним підвищенням рівнів прозапальних цитокінів та білків гострої фази, зокрема інтерлейкіну-6 (IL-6), фактора некрозу пухлин- α (TNF- α), інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) та С-реактивного білка (hs-CRP) [5]. Саме ця форма запалення є типовою для метаболічних порушень і вважається ключовою ланкою, що поєднує гіперглікемію з ураженням судинної стінки.

Хронічна гіперглікемія є не тільки центральною патофізіологічною ознакою цукрового діабету, але і виступає потужним тригером запальних процесів. Підвищений рівень глюкози призводить до утворення кінцевих продуктів глікозилювання (AGEs), активації поліолового та гексозамінового шляхів, а також до інтенсифікації оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції [6, 7]. Ці механізми спричиняють активацію внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, зокрема NF- κ B та NLRP3-інфламасоми, що стимулює секрецію прозапальних цитокінів і підтримує стан хронічного запалення [8].

У судинній стінці LGI сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції, підвищенню експресії молекул адгезії та посиленій міграції моноцитів у інтиму артерій. Подальша диференціація моноцитів у макрофаги та формування пінистих клітин у субендотеліальному шарі є ключовими етапами атерогенезу [9, 10]. Умови хронічного запалення також стимулюють проліферацію гладеньком'язових клітин, ремоделювання позаклітинного матриксу та дестабілізацію атеросклеротичних бляшок, що особливо характерно для пацієнтів із цукровим діабетом [11]. LGI має особливе клінічне значення у межах концепції «залишкового запального ризику». Незважаючи на умови адекватного контролю рівня глюкози крові та ліпідного профілю, у значної частини пацієнтів зберігається підвищена запальна активність, що асоціюється з прогресуванням атеросклерозу та виникненням ускладнень [12, 13]. Тому LGI потрібно розглядати не тільки як патогенетичний механізм, але і як потенційну терапевтичну ціль.

Таким чином, формується цілісна модель «гіперглікемія ↔ запалення ↔ атеросклероз», яка є принципово важливою для розуміння механізмів розвитку облітеруючого атеросклерозу на тлі цукрового діабету та пошуку нових підходів до профілактики й лікування судинних ускладнень [14, 15].

Метою роботи було проаналізувати сучасні уявлення про роль запалення низької інтенсивності у розвитку облітеруючого атеросклерозу на тлі цукрового діабету II типу.

Виклад основного матеріалу. Цукровий діабет II типу (ЦД II типу) – класичний приклад метаболічного захворювання, перебіг якого супроводжується хронічним LGI. На сучасному етапі ЦД II типу розглядається не лише як порушення вуглеводного обміну, а і як системне запально-метаболічне захворювання, у патогенезі якого тісно переплітаються гіперглікемія, інсулінорезистентність, дисфункція жирової тканини та активація вродженого імунітету [14, 16].

Одним із ключових механізмів розвитку LGI при ЦД II типу є інсулінорезистентність. Інсулін у нормі має частково протизапальний ефект (пригнічує активність NF- κ B, зменшує експресію прозапальних цитокінів та підтримує ендотеліальну функцію), але при розвитку інсулінорезистентності ці механізми втрачаються. Це призводить до активації прозапальних внутрішньоклітинних сигнальних шляхів у печінці, скелетних м'язах і жировій тканині. Порушення інсулінового сигналіngu спричинює ініціювання транскрипційного фактора NF- κ B та посилення експресії прозапальних цитокінів, зокрема TNF- α та IL-6 (блокують передачу сигналу інсуліну через фосфорилювання субстрату інсулінового рецептора (IRS-1)), що, у свою чергу, ще більше поглиблює інсулінорезистентність, формуючи замкнене патологічне коло [17, 18].

Особливу роль у розвитку LGI відіграє вісцеральна жирова тканина. У нормі вона виконує функцію накопичення тригліцеридів, однак при ЦД II типу набуває властивостей активного ендокринного органа: адипоцити гіпертрофуються, наростає гіпоксія жирової тканини та активуються макрофаги (відбувається перехід до прозапального фенотипу M1). У результаті продукуються прозапальні адипокіни (лептин, резистин) та знижується секреція адипонектину, що має протизапальні властивості. Це сприяє формуванню системного запального середовища [19, 20].

Хронічна гіперглікемія є ще одним важливим тригером LGI. Підвищена концентрація глюкози стимулює утворення кінцевих продуктів глікозилювання (AGEs), які взаємодіють зі своїми рецепторами (RAGE) на поверхні ендотеліальних клітин, мезангіальних клітинах та макрофагах, індуюючи рецептор-опосередковане виробництво активних форм кисню. Активація осі «AGEs-RAGE» призводить до посилення оксидативного стресу та активації запальних каскадів, зокрема NF-κB, що зумовлює стійку продукцію прозапальних медіаторів [21, 22]. Таким чином формується проатерогенне мікросередовище.

Важливим компонентом LGI при ЦД II типу є активація NLRP3-інфламасоми, яка реагує на метаболічні сигнали пошкодження, такі як надлишок глюкози, вільних жирних кислот та реактивних форм кисню. Активація інфламасоми призводить до каспазо-залежного утворення активних форм IL-1β та IL-18, які відіграють ключову роль у системному запаленні, порушенні функції β-клітин підшлункової залози (зменшується секреція інсуліну) та ендотеліальній дисфункції [8, 23].

Оксидативний стрес та мітохондріальна дисфункція також тісно пов'язані з LGI. Надлишкове утворення реактивних форм кисню сприяє ушкодженню клітинних структур, активації запальних сигнальних шляхів та підтриманню хронічного запального стану. Ці процеси мають системний характер і залучають як метаболічні (β-клітин підшлункової залози, адипоцити, міоцити), так і судинні клітини (ендотеліоцити, макрофаги) [7, 24].

Таким чином, LGI при ЦД II типу є результатом складної взаємодії інсуліно-резистентності, гіперглікемії, дисфункції жирової тканини, оксидативного стресу та активації вродженого імунітету. Саме ці патогенетичні механізми створюють підґрунтя для розвитку судинних ускладнень, зокрема облітеруючого атеросклерозу [11, 25, 26].

За всіх вищезазначених умов, відбувається активація ендотелію з підвищеною експресією молекул адгезії (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin), що сприяє рекрутуванню циркулюючих моноцитів у субендотеліальний простір [3, 27]. Після адгезії до ендотелію моноцити мігрують у інтиму артерії під дією хемокінів, зокрема MCP-1, та диференціюються в макрофаги [28]. При ЦД II типу переважає поляризація макрофагів у фенотип M1. І саме дисбаланс між фенотипами M1 та M2 сприяє хронізації запалення, порушення ефероцитозу та прогресуванню атеросклеротичного ураження [29, 30].

Ключовим етапом атерогенезу є формування пінистих клітин. Під впливом оксидативного стресу ліпопротеїни низької щільності окиснюються і захоплюються макрофагами через scavenger-рецептори (CD36, SR-A1, LOX-1) [31, 32]. Ці рецептори на відміну від рецептора до ліпопротеїну низької щільності не регулюються зворотним зв'язком холестеролу [31]. Після захоплення модифікованих ліпопротеїнів низької щільності, макрофаги транспортують їх всередину клітини до ендолізосомальної системи [28, 32]. У лізосомах холестеролові ефіри гідролізуються під дією лізосомальної кислотної ліпази та утворюється вільний холестерол [31]. Вільний холестерол транспортується до ендоплазматичного ретикулуму, де фермент АХАТ-1 (ацил-КоА: холестерол-ацилтрансфераза-1) повторно естерифікує його з утворенням холестеролових ефірів [33]. Ці ефіри акумулюються у вигляді цитоплазматичних ліпідних крапель, завдяки цьому макрофаг і набуває характерного «пінистого» вигляду. За участю транспортерів ABCA1 та ABCG1, які забезпечують передачу вільного холестеролу на ліпопротеїни високої щільності, у нормі макрофаги здатні здійснювати зворотний транспорт холестеролу. Але в умовах інсулінорезистентності та LGI порушується

баланс між надходженням холестеролу та його виведенням. Експресія ABCA1/ABCG1 знижується під впливом прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β), що порушує холестероловий ефлюкс [34, 35]. Надлишковий вільний холестерол є цитотоксичним: він інтегрується у мембрани, порушує їхню текучість, порушує мікродомени, змінює функцію мембранних білків та спричиняє стрес ендоплазматичного ретикулума (активація сигналів апоптозу) [36, 37]. Акумуляція холестеролу в лізосомах призводить до утворення гострих мікрокристалів, які фізично ушкоджують цілісність внутрішньоклітинних структур та активують NLRP3-інфламасому завдяки виходу катепсину В у цитозоль. Інфламасома активує каспазу-1, яка перетворює неактивні попередники цитокінів у їхні активні форми: IL-1 β та IL-18 і підтримує локальне запалення в атеросклеротичній бляшці [38]. Отже, внутрішньоклітинне накопичення холестеролу не лише формує морфологічний фенотип пінистої клітини, але й запускає каскад прозапальних сигналів, що прискорюють прогресування атеросклерозу. А ЦД II типу тільки посилює вищеописані процеси через глікацію ліпопротеїнів високої щільності та підвищення експресії CD36 [39].

Накопичення пінистих клітин формує жирові смужки – ранні морфологічні прояви атеросклерозу. Подальша загибель макрофагів і неефективний ефероцитоз сприяють утворенню некротичного ядра бляшки [40, 41].

Окрім макрофагів, у формуванні бляшки беруть участь гладком'язові клітини судин (VSMC), які під впливом прозапальних сигналів можуть набувати фенотипу, подібного до макрофагального. Центральним механізмом вищезазначеного механізму є активація транскрипційного фактора KLF4. Під його впливом гладком'язові клітини судин починають експресувати макрофагальні маркери (CD68) та здатні активно захоплювати окислені ліпопротеїни низької щільності. У результаті відбувається внутрішньоклітинне накопичення холестеролових ефірів і формування пінистих клітин. Окрім цього, KLF4 впливає на стабільність атеросклеротичної бляшки, за рахунок зменшення продукції колагену та еластину, що призводить до послаблення фіброзної покритишки та підвищення ризику її розриву [42, 43, 44]. У контексті низькоінтенсивного запалення навіть помірна, але тривала активація KLF4 може сприяти поступовому ремоделюванню судинної стінки та прогресуванню облітеруючого атеросклерозу.

Висновки. Отже, LGI є не вторинним феноменом, а центральним механізмом атерогенезу при цукровому діабеті, що доводить доцільність його розгляду як терапевтичної мішені для профілактики та сповільнення прогресування облітеруючого атеросклерозу. Гіперглікемія, інсулінорезистентність, оксидативний стрес на тлі хронічної помірної активації імунної відповіді формують проатерогенне середовище. Аналіз досліджень демонструє, що LGI об'єднує метаболічні та запальні механізми через активацію NF- κ B-залежних сигнальних шляхів, дисбаланс макрофагальних фенотипів, порушення холестеролового ефлюксу та утворенням пінистих клітин. Одну з ключових ролей у прогресуванні атеросклеротичного ураження відіграє фенотипова пластичність гладком'язових клітин судин, зокрема KLF4-опосередковане клітинне перепрограмування, що призводить до дестабілізації бляшки та повній оклюзії артерії. Активація NLRP3-інфламасоми підтримує хронічне запальне мікросередовище. Тому облітеруючий атеросклероз при ЦД II типу слід розглядати як результат взаємозв'язку хронічного низькоінтенсивного запалення та метаболічної дисфункції. Розуміння молекулярних та клітинних механізмів LGI збільшує можливості ранньої стратифікації ризику, пошуку нових біомаркерів та розробки нових протизапальних терапевтичних стратегій профілактики та лікування облітеруючого атеросклерозу.

Література

1. Fowkes F.G.R., Aboyans V., Fowkes F.J.I. et al. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2017. Т. 14. С. 156–170.
2. Thiruvoipati T., Kielhorn C.E., Armstrong E.J. Peripheral artery disease in patients with diabetes: epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes.* 2015. Т. 6(7). С. 961–969.

3. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021. T. 592. C. 524–533.
4. Hansson G.K., Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol*. 2021. T. 22. C. 204–212.
5. Sproston N.R., Ashworth J.J. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol*. 2018. T. 9. 754.
6. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. *Diabetes*. 2020. T. 69. C. 198–205.
7. Fiorentino T.V., Prioletta A., Zuo P., Folli F. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des*. 2019. T. 25. C. 569–580.
8. Sharma B.R., Kanneganti T.D. NLRP3 inflammasome in diabetes and metabolic diseases. *Nat Immunol*. 2021. T. 22. C. 802–829.
9. Tabas I., Bornfeldt K.E. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis. *Circ Res*. 2020. T. 118. C. 653–667.
10. Libby P., Buring J.E., Badimon L. et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019. T. 5. 56.
11. Beckman J.A., Creager M.A. Vascular complications of diabetes. *Circ Res*. 2016. T. 118. C. 1771–1785.
12. Ridker P.M. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J*. 2016. T. 37. C. 1720–1722.
13. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T. et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017. T. 377. C. 1119–1131.
14. Donath M.Y., Shoelson S.E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2011. T. 19. C. 734–744.
15. Ajoolabady A., Aslkhodapasandhokmabad H., Libby P. et al. Inflammation in atherosclerosis: mechanisms and therapeutic approaches. *Cell Death Dis*. 2024. T. 15. 117.
16. Hotamisligil G.S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017. T. 542. C. 177–185.
17. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2021. T. 131(1). e134125.
18. Saltiel A.R., Olefsky J.M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017. T. 127. C. 1–4.
19. Chait A., den Hartigh L.J. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences. *J Lipid Res*. 2020. T. 61. C. 1133–1147.
20. Wensveen F.M., Valentić S., Šestan M. et al. The “big bang” in obese fat: events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. *Eur J Immunol*. 2019. T. 45. C. 2446–2456.
21. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001. T. 414. C. 813–820.
22. Singh V.P., Bali A., Singh N., Jaggi A.S. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2019. T. 18. C. 1–14.
23. Masters S.L., Latz E., O’Neill L.A.J. The inflammasome in type 2 diabetes and atherosclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2019. T. 15. C. 383–397.
24. Newsholme P., Cruzat V.F., Keane K.N. et al. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *Biochem J*. 2016. T. 473. C. 4527–4550.
25. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021. T. 41. C. 1–14.
26. Ajoolabady A., Libby P., Tuomilehto J. et al. Metabolic inflammation and cardiovascular disease. *Cell Death Dis*. 2024. T. 15. 117.
27. Gimbrone M.A., García-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res*. 2021;118(4):620–636.
28. Moore K.J., Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*. 2019;145(3):341–355.
29. Murray P.J. Macrophage polarization. *Annu Rev Physiol*. 2019;79:541–566.

30. Kojima Y. et al. Defective efferocytosis in atherosclerosis. *J Clin Invest.* 2020;130(2):915–927.
31. Yu X.H. et al. Foam cells in atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:54–63.
32. Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L. LOX-1 in atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:655212.
33. Li A.C., Glass C.K. The macrophage foam cell as a target for therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;1(5):331–340.
34. Westerterp M. et al. Cholesterol efflux pathways in macrophages. *Circ Res.* 2019;124(8):1129–1141.
35. Tall A.R., Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2019;15(2):104–116.
36. Tabas I. Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications. *Journal of Clinical Investigation.* 2002. Vol. 110, no. 7. P. 905–911.
37. Cholesterol-induced toxicity: An integrated view of the role of cholesterol in multiple diseases / Y. Song et al. *Cell Metabolism.* 2021. Oct 5; 33(10):1911-1925.
38. Swanson K.V., Deng M., Ting J.P. The NLRP3 inflammasome. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(8):477–489.
39. Bornfeldt K.E., Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metab.* 2021;14(5):575–585.
40. Kojima Y. et al. Defective efferocytosis in atherosclerosis. *J Clin Invest.* 2020;130(2):915–927.
41. Martinet W., Coornaert I., Puylaert P., De Meyer G.R.Y. Macrophage death as a pharmacological target in atherosclerosis. *Br J Pharmacol.* 2019;176(9):1307–1318.
42. Basatemur G.L. et al. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(12):727–744.
43. Grootaert M.O.J., Bennett M.R. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis: time for a re-assessment. *Cardiovasc Res.* 2021;117(11):2326–2339.
44. Ghaleb A. M., Yang V. W. Krüppel-like factor 4 (KLF4): What we currently know. *Gene.* 2017. Vol. 611. P. 27–37.

References

1. Fowkes, F. G. R., Aboyans, V., Fowkes, F. J. I., et al. (2017). Peripheral artery disease: Epidemiology and global perspectives. *Nature Reviews Cardiology*, 14, 156–170. [in English].
2. Thiruvoipati, T., Kielhorn, C. E., & Armstrong, E. J. (2015). Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World Journal of Diabetes*, 6(7), 961–969. [in English].
3. Libby, P. (2021). The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*, 592, 524–533.
4. Hansson, G. K., & Hermansson, A. (2021). The immune system in atherosclerosis. *Nature Immunology*, 22, 204–212. [in English].
5. Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in Immunology*, 9, 754. [in English].
6. Brownlee, M. (2020). The pathobiology of diabetic complications. *Diabetes*, 69, 198–205. [in English].
7. Fiorentino, T. V., Prioletta, A., Zuo, P., & Folli, F. (2019). Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases. *Current Pharmaceutical Design*, 25, 569–580. [in English].
8. Sharma, B. R., & Kanneganti, T. D. (2021). NLRP3 inflammasome in diabetes and metabolic diseases. *Nature Immunology*, 22, 802–829. [in English].
9. Tabas, I., & Bornfeldt, K. E. (2020). Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis. *Circulation Research*, 118, 653–667. [in English].
10. Libby, P., Buring, J. E., Badimon, L., et al. (2019). Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 5, 56. [in English].
11. Beckman, J. A., & Creager, M. A. (2016). Vascular complications of diabetes. *Circulation Research*, 118, 1771–1785. [in English].
12. Ridker, P. M. (2016). Residual inflammatory risk: Addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *European Heart Journal*, 37, 1720–1722. [in English].

13. Ridker, P. M., Everett, B. M., Thuren, T., et al. (2017). Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *New England Journal of Medicine*, 377, 1119–1131. [in English].
14. Donath, M. Y., & Shoelson, S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 11, 98–107. [in English].
15. Ajoolahady, A., Aslkhodapasandhokmabad, H., Libby, P., et al. (2024). Inflammation in atherosclerosis: Mechanisms and therapeutic approaches. *Cell Death & Disease*, 15, 117. [in English].
16. Hotamisligil, G. S. (2017). Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, 542, 177–185. [in English].
17. Shoelson, S. E., Lee, J., & Goldfine, A. B. (2021). Inflammation and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 131(1), e134125. [in English].
18. Sattiel, A. R., & Olefsky, J. M. (2017). Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*, 127, 1–4. [in English].
19. Chait, A., & den Hartigh, L. J. (2020). Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences. *Journal of Lipid Research*, 61, 1133–1147. [in English].
20. Wensveen, F. M., Valentić, S., Šestan, M., et al. (2019). The “big bang” in obese fat: Events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. *European Journal of Immunology*, 45, 2446–2456. [in English].
21. Brownlee, M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414, 813–820. [in English].
22. Singh, V. P., Bali, A., Singh, N., & Jaggi, A. S. (2014). Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 18, 1–14. [in English].
23. Masters, S. L., Latz, E., & O'Neill, L. A. J. (2015). The inflammasome in type 2 diabetes and atherosclerosis. *Nature Reviews Immunology*, 15, 383–397. [in English].
24. Newsholme, P., Cruzat, V. F., Keane, K. N., et al. (2016). Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *Biochemical Journal*, 473, 4527–4550. [in English].
25. Libby, P. (2021). Inflammation in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 41, 1–14. [in English].
26. Ajoolahady, A., Libby, P., Tuomilehto, J., et al. (2024). Metabolic inflammation and cardiovascular disease. *Cell Death & Disease*, 15, 117. [in English].
27. Gimbrone, M. A., & García-Cardeña, G. (2016). Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circulation Research*, 118(4), 620–636. [in English].
28. Moore, K. J., & Tabas, I. (2011). Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*, 145(3), 341–355. [in English].
29. Murray, P. J. (2017). Macrophage polarization. *Annual Review of Physiology*, 79, 541–566. [in English].
30. Kojima, Y., et al. (2020). Defective efferocytosis in atherosclerosis. *Journal of Clinical Investigation*, 130(2), 915–927. [in English].
31. Yu, X.-H., et al. (2020). Foam cells in atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta*, 506, 54–63. [in English].
32. Pirillo, A., Norata, G. D., & Catapano, A. L. (2021). LOX-1 in atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 655212. [in English].
33. Li, A. C., & Glass, C. K. (2002). The macrophage foam cell as a target for therapeutic intervention. *Nature Reviews Drug Discovery*, 1(5), 331–340. [in English].
34. Westerterp, M., et al. (2019). Cholesterol efflux pathways in macrophages. *Circulation Research*, 124(8), 1129–1141. [in English].
35. Tall, A. R., & Yvan-Charvet, L. (2015). Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, 15(2), 104–116. [in English].
36. Tabas, I. (2002). Consequences of cellular cholesterol accumulation: Basic concepts and physiological implications. *Journal of Clinical Investigation*, 110(7), 905–911. [in English].
37. Song, Y., et al. (2021). Cholesterol-induced toxicity: An integrated view of the role of cholesterol in multiple diseases. *Cell Metabolism*. Oct 5; 33(10):1911-1925. [in English].
38. Swanson, K. V., Deng, M., & Ting, J. P. (2019). The NLRP3 inflammasome. *Nature Reviews Immunology*, 19(8), 477–489. [in English].

39. Bornfeldt, K. E., & Tabas, I. (2011). Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metabolism*, 14(5), 575–585. [in English].
40. Kojima, Y., et al. (2020). Defective efferocytosis in atherosclerosis. *Journal of Clinical Investigation*, 130(2), 915–927. [in English].
41. Martinet, W., Coornaert, I., Puylaert, P., & De Meyer, G. R. Y. (2019). Macrophage death as a pharmacological target in atherosclerosis. *British Journal of Pharmacology*, 176(9), 1307–1318. [in English].
42. Basatemur, G. L., et al. (2019). Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, 16(12), 727–744. [in English].
43. Grootaert, M. O. J., & Bennett, M. R. (2021). Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis: Time for a re-assessment. *Cardiovascular Research*, 117(11), 2326–2339. [in English].
44. Ghaleb, A. M., & Yang, V. W. (2017). Krüppel-like factor 4 (KLF4): What we currently know. *Gene*, 611, 27–37. [in English].

Cherevko O.

PhD student, Department of Biology,
Nizhyn Mykola Gogol State University
olga.cherevko2016@gmail.com
orcid.org/0009-0005-1216-0807

**LOW-GRADE INFLAMMATION AND ITS ROLE IN THE DEVELOPMENT OF
OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS IN DIABETES MELLITUS TYPE 2**

Obliterative atherosclerosis is a complex, multifactorial disease characterised by systemic arterial involvement and marked by progressive narrowing (stenosis) or complete occlusion of the blood vessels. In patients with type 2 diabetes mellitus, the course of this process is more aggressive, due to a combination of metabolic, immune and haemodynamic disturbances. Despite a significant number of studies, the pathogenetic mechanisms of accelerated atherogenesis in type 2 diabetes mellitus remain insufficiently understood and require further re-evaluation. According to current understanding, it is low-grade inflammation that is regarded as the fundamental mechanism linking metabolic dysfunction with the progression of the atherosclerotic process. Chronic moderate activation of the immune response against a background of hyperglycaemia and insulin resistance contributes to the development of endothelial dysfunction, disruption of lipid homeostasis, and remodelling of the vascular wall. The aim of this review article is to summarise current data on the molecular and cellular mechanisms of low-grade inflammation in the development of obliterated atherosclerosis against a background of type 2 diabetes mellitus. The paper analyses research findings from the past decades demonstrating the interrelationship between hyperglycaemia, oxidative stress, an imbalance in macrophage phenotypes, impaired cholesterol efflux and insulin resistance. Particular attention is paid to the processes involved in the formation of foam cells and their role in the development and progression of atherosclerotic plaques. The contribution of vascular smooth muscle cells to the development of atherosclerosis is also examined, in particular the role of the transcription factor KLF4 in the processes of phenotypic switching and cellular remodelling of the vascular wall. A synthesis of the data presented allows low-grade inflammation to be considered a key pathogenetic link that determines the characteristics of the course of obliterated atherosclerosis in patients with type 2 diabetes and opens up prospects for the search for new therapeutic approaches.

Key words: obliterated atherosclerosis, type II diabetes mellitus, low-intensity inflammation, hyperglycaemia, foam cells, endothelial dysfunction, macrophages.

**Стаття до редакції надійшла 03.02.2026 року
Рецензія на статтю надійшла 24.02.2026 року**