

Генная терапия сахарного диабета 2-го типа: состояние и перспективы

Ю.С. Стафеев^{1,2}, М.Ю. Меньшиков¹, Е.В. Парфенова^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Сахарный диабет 2-го типа (СД2Т) и другие метаболические заболевания представляют собой существенное звено в структуре заболеваемости и смертности в современном мире. Принятой стратегией коррекции СД2Т и инсулинорезистентности является медикаментозная терапия, направленная на доставку инсулина извне, на стимуляцию секреции собственного инсулина и снижение концентрации глюкозы крови. Однако современные исследования демонстрируют большой потенциал применения генно-терапевтических подходов для коррекции СД2Т и инсулинорезистентности. В представленном обзоре рассмотрены основные варианты плазмидной генной терапии СД2Т с использованием генов адипонектина и глюкагон-подобного пептида 1-го типа, а также основные варианты вирусной генной терапии СД2Т с использованием генов глюкагон-подобного пептида 1-го типа и лептина. Генная терапия СД2Т к настоящему времени не готова войти в рутинную клиническую практику, но, при условии совершенствования средств доставки, может стать мощным звеном комбинированной терапии СД2Т.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, генная терапия, инсулинорезистентность.

Для цитирования: Стафеев Ю.С., Меньшиков М.Ю., Парфенова Е.В. Генная терапия сахарного диабета 2-го типа: состояние и перспективы. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (2): 149–152. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000042

Gene therapy of type 2 diabetes mellitus: state of art

Yu.S. Stafeev^{1,2}, M.Yu. Menshikov¹, Ye.V. Parfyonova^{1,2}

¹National Medical Research Centre for Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and other metabolic diseases are essential links in the structure of morbidity and mortality in the modern world. The accepted strategy for the correction of T2DM and insulin resistance is drug therapy aimed at delivering insulin from the outside, stimulating the secretion of own insulin and reducing the concentration of blood glucose. However, modern studies demonstrate a great potential for the use of gene therapy approaches for the correction of T2DM and insulin resistance. In the present review, the main variants of plasmid gene therapy of T2DM using the genes of adiponectin and type 1 glucagon-like peptide, as well as the main variants of viral gene therapy of T2DM using the genes of type 1 and leptin are considered. T2DM gene therapy is currently not ready to enter into routine clinical practice, but, subject to improvements in delivery systems, it can be a powerful link in combination therapy for diabetes.

Keywords: diabetes mellitus type 2, gene therapy, insulin resistance.

For citation: Stafeev Yu.S., Menshikov M.Yu., Parfyonova Ye.V. Gene therapy of type 2 diabetes mellitus: state of art. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (2): 149–152. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000042

ААВ – аденоассоциированные вирусы
ГПП-1 – глюкагон-подобный пептид 1-го типа
ИЛ-4 – интерлейкин-4

ИР – инсулинорезистентность
СД2Т – сахарный диабет 2-го типа
FABP4 – белок, связывающий жирные кислоты

Сахарный диабет 2-го типа (СД2Т) и сопутствующие кардиометаболические нарушения представляют собой существенное звено в структуре заболеваемости и смертности в современном мире. В настоящее время разработано немало фармакологических подходов к коррекции инсулинорезистентности (ИР) и терапии СД2Т. Многие препараты способствуют снижению уровня глюкозы крови, увеличению секреции инсулина, однако обладают многочисленными побочными воздействиями. В связи с этим перспективным подходом видится использование генной терапии для коррекции ИР.

Генная терапия направлена на лечение заболеваний с использованием внесения одной или нескольких терапевтических нуклеиновых кислот в клетки пациента или путем исправления дефектных генов с помощью, например, систем редактирования генома. Генная терапия имеет потенциал для лечения ранее неизлечимых болезней (β-талассемия, миодистрофия Дюшенна и т. д.), а также для совершенствования терапии социально значимых заболеваний

(инфаркт миокарда, СД2Т и т. д.). Успешное лечение офтальмологических заболеваний и первичных иммунодефицитов способствовало интенсивному развитию данной области и было подчеркнuto как одно из основных научных достижений года журналом *Science* в 2009 г. [1, 2]. Достижения в области векторных систем для генной терапии, оптимизированных для использования *in vivo* и *ex vivo*, накопление клинического опыта использования этих технологий стали основными факторами, которые в конечном счете позволили основной терапии за рубежом стать рутинно используемым методом в клинической практике, особенно в области онкологии [3].

Эффективные стратегии клинической генной терапии основаны либо на доставке гена *in vivo* в постмитотические клетки-мишени, либо на *ex vivo* доставке генов в аутологичные клетки, за которыми следует перенос модифицированных клеток обратно пациенту. В *in vivo* генной терапии наибольший успех продемонстрировали плазмидные конструкции и аденоассоциированные вирусы (ААВ). Успешность

применения плазмидных конструкций обуславливает простота их производства, а также эпизодическая доставка генетического материала. Успешность применения ААВ обусловлена также эпизодической доставкой генетического материала и высоким разнообразием серотипов и вариантов капсидов, что позволяет использовать ААВ для таргетной генной терапии *in vivo*. *Ex vivo* генная терапия в первую очередь направлена на доставку генов в аутологичные гематопозитивные стволовые клетки (лечение гематологических патологий), а также в дифференцированные клетки (Т-лимфоциты). Для *ex vivo* генной терапии применяются преимущественно лентивирусы, которые показывают лучший доклинический профиль безопасности и более высокую эффективность доставки генов в неделяющиеся клетки, по сравнению с γ -ретровирусами. Тем не менее лентивирусные конструкции также используются для экспериментальных работ в области генной терапии, так как лентивирусы обладают наивысшей эффективностью заражения неделящихся клеток, по сравнению с остальными вирусными векторами. Далее в обзоре мы рассмотрим основные преимущества и недостатки использования двух основных видов генной терапии для коррекции ИР и СД2Т.

Плазмидная генная терапия сахарного диабета 2-го типа

Плазида является простейшей формой вектора для транспорта ДНК в ядро клетки. Плазида представляет собой кольцевую двухцепочечную ДНК, длина варьирует от 1000 до 200 тыс. пар оснований (п. о.). В природе плазмиды обнаруживаются практически у всех видов бактерий, где они обычно кодируют белки устойчивости к антибиотикам. В общем виде плазида для использования в генной терапии несет ген для устойчивости к антибиотикам, регулируемый прокариотическим промотором; прокариотический ориджин репликации, поддерживающий экспрессию плазмиды; кассету экспрессии, содержащую промотор для инициации транскрипции трансгена, кодирующего терапевтический белок, сам трансген и сигнал полиаденилирования, необходимый для ядерного экспорта мРНК [4]. Большинство плазмид содержат только один трансген, но полицистронные экспрессионные кассеты могут кодировать несколько целевых белков без существенных ограничений по размеру кассеты. По сравнению с рекомбинантными вирусными векторами, плазмиды просты в производстве и легко получают в больших количествах. Плазмиды имеют отличный профиль безопасности, низкую иммуногенность, вероятность канцерогенеза крайне мала (геномная интеграция крайне неэффективна). Плазмиды обладают очень большой емкостью для упаковки ДНК и могут использоваться для размещения больших фрагментов геномной ДНК. Плазмиды легки в клиническом использовании, оставаясь стабильными при комнатной температуре. Однако при работе с плазмидами есть несколько существенных ограничений, среди которых основные – крайне низкоэффективная доставка гена, а также отсутствие возможности использовать таргетную до-

ставку гена, за исключением местного применения, например в офтальмологии [5].

В современной диабетологии ведутся работы по созданию плазмидных генно-терапевтических препаратов для лечения СД2Т. Среди основных генов-мишеней – глюкагон-подобный пептид 1-го типа (ГПП-1), компонент инкретиновой системы со многими антидиабетическими эффектами: снижение массы тела, снижение активности желудка, рост секреции инсулина, дифференцировка новых бета-клеток и т. д. [6–8]; адипонектин, адипокин, обладающий антидиабетическим, противовоспалительным и кардиопротективным действиями [9–11]. Плазмидная экспрессия ГПП-1 активно используется для коррекции СД2Т в животных моделях и планируется к выходу на клинические испытания в 2018–2020 гг. [12–14]. Однако использование генно-терапевтических аналогов ГПП-1 не выглядит крайне перспективным в связи с тем, что в настоящее время существуют препараты на основе лираглутида – химического аналога ГПП-1, которые действуют системно и обладают хорошим антидиабетическим действием, а также способствуют снижению массы тела [15–17]. Иными словами, генно-терапевтический ГПП-1 на настоящий момент не имеет существенных преимуществ перед препаратами на основе лираглутида. Тем не менее интересным направлением в этой области выглядит применение генной терапии с использованием регуляторов природной экспрессии ГПП-1. Существуют работы по генной терапии с использованием эксендина-4, нативного стимулятора экспрессии ГПП-1; применение плазмидной генной терапии на основе эксендина-4 значительно улучшает показание инсулиновой чувствительности животных [18].

Использование в качестве антидиабетических препаратов плазмид с геном адипонектина выглядит более перспективным направлением, так как адипонектин обладает комплексным системным антидиабетическим, противовоспалительным и кардиопротективным действием. Плазмидная генная терапия с использованием гена адипонектина обладает позитивными эффектами на инсулиновую чувствительность, секрецию инсулина, а также уровень системного воспаления [19–21]. Основная проблема плазмидной генной терапии с использованием гена адипонектина – низкая эффективность сборки эффекторного высокомолекулярного адипонектина. С гена адипонектина экспрессируется низкомолекулярная форма адипонектина, которая затем в адипоцитах претерпевает олигомеризацию с формированием высокомолекулярной формы адипонектина, которая и реализует антидиабетические и кардиопротективные эффекты адипонектина. Несмотря на это плазмидная терапия с использованием гена адипонектина является перспективной стратегией для коррекции СД2Т.

Последние экспериментальные данные указывают на перспективу плазмидной экспрессии регуляторов аутофагии, в частности белка р62, для коррекции ИР и СД2Т [22]. Однако системная регуляция аутофагии, которую обеспечивает плазмидная экспрессия р62, может иметь массу побочных эффектов. Таким образом, применение плазмидной терапии для коррекции ИР и СД2Т возможно при условии, что продукт целевого гена способен оказывать системные эффекты на регуляцию углеводного обмена.

Сведения об авторах:

Меньшиков Михаил Юрьевич – д.б.н., в.н.с. лаб. ангиогенеза НИИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Парфенова Елена Викторовна – д.м.н., зав. лаб. ангиогенеза и директор НИИЭК «ФГБУ НМИЦ кардиологии», зав. лаб. постгеномных технологий в медицине факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Контактная информация:

Стафеев Юрий Сергеевич – м.н.с. лаб. ангиогенеза НИИЭК ФГБУ НМИЦ кардиологии, аспирант кафедры биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»; тел.: +7(985)273-85-15; e-mail: yuristafeev@gmail.com

Вирусная генная терапия сахарного диабета 2-го типа

Как обсуждалось ранее, для вирусной генной терапии используется два основных типа вирусных векторов: лентивирусы и ААВ. Лентивирусы используются в основном для исследовательских целей, в животных моделях и для *ex vivo* терапии. ААВ используются в основном для *in vivo* переноса генов в клетки. Тем не менее использование ААВ-векторов имеет ряд проблем, среди которых низкая эффективность сборки вирусных частиц, а также существенные ограничения на размер вставки (не более 3500 п. о.). Лентивирусы обладают значительно более высокой эффективностью сборки вирусных частиц, заражения неделящихся клеток, к которым относятся и адипоциты, а также более значительным объемом вставки (до 9000 п. о.).

Вирусные векторы в генной терапии позволяют использовать таргетную доставку с использованием тканеспецифичных промоторов, вирусов разной тропности, а также вставлением кассет антисмысловых олигонуклеотидов к микроРНК неспецифично трансдуцируемых тканей. Данные подходы успешно реализуются в экспериментальных статьях, применительно к жировой ткани [23–25].

Среди используемых таргетных генов в ААВ-векторах для коррекции СД2Т – ГПП-1 и лептин. Потенциал таргетной генной терапии с использованием гена ГПП-1 для стимуляции регенерации бета-клеток островков Лангерганса во время тяжелых поражений поджелудочной железы при длительном СД2Т чрезвычайно высок [26]. Помимо этого используется системное вирусное введение ГПП-1, что улучшает инсулиновую чувствительность животных [27, 28], однако, как говорилось выше, данный подход не имеет существенных преимуществ перед фармакологическими аналогами ГПП-1. Другой важной мишенью для системной генной терапии является адипокин лептин, который обладает анорексигенным и термогенным действиями, снижая массу тела и улучшая инсулиновую чувствительность. Так как лептин является гормоном жировой ткани, действующим системно, то системная вирусная генная терапия с использованием гена лептина демонстрирует позитивные эффекты на регуляцию инсулиновой чувствительности животных [29, 30].

Перспективным направлением видится применение гена интерлейкина-4 (*ИЛ-4*) в таргетной вирусной терапии СД2Т для коррекции ИР жировой ткани [31–33]. Доставка

ИЛ-4 может реализовываться с использованием нескольких уровней таргетности доставки. В случае использования ААВ-векторов, обладающих тропностью к жировой ткани (8-й и 9-й серотипы ААВ), в сочетании с адипоспецифичными промоторами (промоторы адипонектина, FАВР4 и т. д.) и антисмысловыми кассетами к микроРНК неспецифично трансдуцируемых данными серотипами ААВ тканям (антисмысловые кассеты к микроРНК, специфичным для кардиомиоцитов и гепатоцитов), можно достичь максимальной специфичности введения гена *ИЛ-4* в адипоциты для коррекции латентного воспаления и ИР жировой ткани. Таким образом, вирусная генная терапия способна высоко-специфично корректировать инсулиновую чувствительность всех инсулин-зависимых тканей, однако для создания конкретных препаратов необходимо значительное усовершенствование систем доставки генетических конструкций.

Заключение

Безусловно, состояние генной терапии СД2Т в настоящее время не позволяет говорить о серьезном выходе в клиническую практику. Только некоторая часть плазмидных конструкций с антидиабетическим потенциалом находится сейчас на стадии клинических испытаний в Европе и Северной Америке и пока что не готова конкурировать с комплексным подходом к комбинированной медикаментозной терапии, рекомендованной American Diabetes Association и European Association for Study of Diabetes. Однако стоит заметить, что генно-терапевтический подход обладает значительным преимуществом перед медикаментозной терапией СД2Т – отсутствием необходимости постоянно с небольшими интервалами времени принимать препарат, что, в сочетании с высокой специфичностью и, как следствие, широкими возможностями регуляции гомеостаза инсулин-зависимых тканей, делает генно-терапевтический подход к коррекции СД2Т перспективнейшим направлением исследований.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Фонда поддержки научно-проектной деятельности студентов, аспирантов и молодых ученых «Национальное интеллектуальное развитие» в рамках научного проекта № 17-34-80026 «мол_эв_а» и НИР в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения России №125.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Naldini L. Medicine. A comeback for gene therapy. *Science*. 2009;326:805-6. doi: 10.1126/science.1181937
- Herzog RW, Cao O, Srivastava A. Two decades of clinical gene therapy – success is finally mounting. *Discov Med*. 2010;9:105-11.
- Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science*. 2013;342:1432-3. doi: 10.1126/science.342.6165.1432
- Williams PD, Kingston PA. Plasmid-mediated gene therapy for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2011;91:565-76. doi: 10.1093/cvr/cvr197
- Laitinen M, Pakkanen T, Donetti E, Baetta R, Luoma J, Lehtolainen P, Viita H, Agrawal R, Miyanojara A, Friedmann T, Risau W, Martin JF, Soma M, Ylä-Herttua S. Gene transfer into the carotid artery using an adventitial collar: comparison of the effectiveness of the plasmid-liposome complexes, retroviruses, pseudotyped retroviruses, and adenoviruses. *Hum Gene Ther*. 1997;8:1645-50. doi: 10.1089/hum.1997.8.14-1645
- Edwards CM. GLP-1: target for a new class of antidiabetic agents? *J R Soc Med*. 2004;97:270-4.
- Herzberg-Schäfer S, Heni M, Stefan N, Häring HU, Fritsche A. Impairment of GLP1-induced insulin secretion: role of genetic background, insulin resistance and hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:85-90. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01648.x
- Domínguez Avila JA, Rodrigo García J, González Aguilar GA, de la Rosa LA. The antidiabetic mechanisms of polyphenols related to increased glucagon-like peptide-1 (GLP1) and insulin signaling. *Molecules*. 2017;22:E933. doi: 10.3390/molecules22060903
- Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, Makishima M, Shimomura I. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes*. 2003;52:1655-63. doi: 10.2337/diabetes.52.7.1655
- Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006;116:1784-92. doi: 10.1172/JCI29126
- Fisman EZ, Tenenbaum A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:103. doi: 10.1186/1475-2840-13-103

12. Choi S, Oh S, Lee M, Kim SW. Glucagon-like peptide-1 plasmid construction and delivery for the treatment of type 2 diabetes. *Mol Ther.* 2005;12:885-91. doi: 10.1016/j.ymthe.2005.03.039
13. Parsons GB, Souza DW, Wu H, Yu D, Wadsworth SG, Gregory RJ, Armentano D. Ectopic expression of glucagon-like peptide 1 for gene therapy of type II diabetes. *Gene Ther.* 2007;14:38-48. doi: 10.1038/sj.gt.3302842
14. Jean M, Alameh M, Buschmann MD, Merzouki A. Effective and safe gene-based delivery of GLP-1 using chitosan/plasmid-DNA therapeutic nanocomplexes in an animal model of type 2 diabetes. *Gene Ther.* 2011;18:807-16. doi: 10.1038/gt.2011.25
15. Vilsboll T. Liraglutide: a new treatment for type 2 diabetes. *Drugs Today (Barc.)*. 2009;45:101-13. doi: 10.1358/dot.2009.45.2.1336104
16. Verges B, Bonnard C, Renard E. Beyond glucose lowering: glucagon-like peptide-1 receptor agonists, body weight and the cardiovascular system. *Diabetes Metab.* 2011;37:477-88. doi: 10.1016/j.diabet.2011.07.001
17. Garber AJ. Liraglutide in oral antidiabetic drug combination therapy. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:13-9. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01574.x
18. Kim PH, Lee V, Nam K, Kim SW. Enhanced incretin effects of exendin-4 expressing chimeric plasmid based on two-step transcription amplification system with dendritic bioreducible polymer for the treatment of type 2 diabetes. *J Gene Ther.* 2013;1:7-15. doi: 10.13188/2381-3326.1000002
19. Park JH, Lee M, Kim SW. Non-viral adiponectin gene therapy into obese type 2 diabetic mice ameliorates insulin resistance. *J Control Release.* 2006;114:118-25. doi: 10.1016/j.jconrel.2006.05.008
20. Nan MH, Park JS, Myung CS. Construction of adiponectin-encoding plasmid DNA and gene therapy of non-obese type 2 diabetes mellitus. *J Drug Target.* 2010;18:67-77. doi: 10.3109/10611860903225719
21. Kandasamy AD, Sung MM, Boisvenue JJ, Barr AJ, Dyck JR. Adiponectin gene therapy ameliorates high-fat, high-sucrose diet-induced metabolic perturbations in mice. *Nutr Diabetes.* 2012;2:e45. doi: 10.1038/nu.2012.18
22. Halenova T, Savchuk O, Ostapchenko L, Chursov A, Fridlyand N, Komissarov A, Venanzi F, Kolesnikov I, Sufianov A, Sherman M, Gabai L, Schneider A. P62 plasmid can alleviate diet-induced obesity and metabolic dysfunctions. *Oncotarget.* 2017;8:56030-40. doi: 10.18632/oncotarget.19840
23. Jimenez V, Muñoz S, Casana E, Mallol C, Elias I, Jambrina C, Ribera A, Ferre T, Franckhauser S, Bosch F. In vivo adeno-associated viral vector-mediated genetic engineering of white and brown adipose tissue in adult mice. *Diabetes.* 2013;62:4012-22. doi: 10.2337/db13-0311
24. O'Neill SM, Hinkle C, Chen SJ, Sandhu A, Hovhannisyan R, Stephan S, Lagor WR, Ahima RS, Johnston JC, Reilly MP. Targeting adipose tissue via systemic gene therapy. *Gene Ther.* 2014;21:653-61. doi: 10.1038/gt.2014.38
25. Gomez-Banoy N, Lo JC. Genetic manipulation with viral vectors to assess metabolism and adipose tissue function. *Meth Mol Biol.* 2017;1566:109-24. doi: 10.1007/978-1-4939-6820-6_11
26. Riedel MJ, Gaddy DF, Asadi A, Robbins PD, Kieffer TJ. DsAAV8-mediated expression of glucagon-like peptide-1 in pancreatic beta-cells ameliorates streptozotocin-induced diabetes. *Gene Ther.* 2010;17:171-80. doi: 10.1038/gt.2009.143
27. Lee Y, Kwon MK, Kang ES, Park YM, Choi SH, Ahn CW, Kim KS, Park CW, Cha BS, Kim SW, Sung JK, Lee EJ, Lee HC. Adenoviral vector-mediated glucagon-like peptide 1 gene therapy improves glucose homeostasis in Zucker diabetic fatty rats. *J Gene Med.* 2008;10:260-8. doi: 10.1002/jgm.1153
28. Tasyurek HM, Altunbas HA, Balci MK, Griffith TS, Sanlioglu S. Therapeutic potential of lentivirus-mediated glucagon-like peptide-1 gene therapy for diabetes. *Hum Gene Ther.* 2018;29:802-15. doi: 10.1089/hum.2017.180
29. Kojima S, Asakawa A, Amitani H, Sakoguchi T, Ueno N, Inui A, Kalra SP. Central leptin gene therapy, a substitute for insulin therapy to ameliorate hyperglycemia and hyperphagia, and promote survival in insulin-deficient diabetic mice. *Peptides.* 2009;30:962-6. doi: 10.1016/j.peptides.2009.01.007
30. Wang Y, Asakawa A, Inui A, Kosai K. Leptin gene therapy in the fight against diabetes. *Expert Opin Biol Ther.* 2010;10:1405-14. doi: 10.1517/14712598.2010.512286
31. Lee MW, Odegaard JI, Mukundan L, Qiu Y, Molofsky AB, Nussbaum JC, Yun K, Locksley RM, Chawla A. Activated type 2 innate lymphoid cells regulate beige fat biogenesis. *Cell.* 2015;160:74-87. doi: 10.1016/j.cell.2014.12.011
32. Stafeev IS, Michurina SS, Podkuychenko NV, Vorotnikov AV, Menshikov MY, Parfyonova YeV. Interleukin-4 restores insulin sensitivity in lipid-induced insulin resistant adipocytes. *Biochemistry (Mosc).* 2018;83:498-506. doi: 10.1134/S0006297918050036
33. Michurina S, Stafeev I, Beloglazova I, Molokotina Y, Shevchenko E, Vorotnikov A, Menshikov M, Parfyonova Ye. Lentiviral transfer of interleukin 4 gene to 3T3-L1 adipocytes prevents development of lipid-induced insulin resistance. *Eur Heart J.* 2018;39:492. doi: 10.1093/eurheartj/ehy565.P2524

Поступила 21.09.2018