



РОЛЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА В ВОЗНИКНОВЕНИИ И РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

© Э.Б. Попыхова, Т.В. Степанова, Д.Д. Лагутина, Т.С. Кириязи, А.Н. Иванов*

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

Эндотелий сосудов выполняет множество функций. Он является ключевым регулятором сосудистого гомеостаза, поддерживает баланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией, ингибированием и стимулированием миграции и пролиферации клеток гладких мышц, фибринолизом и тромбообразованием, а также участвует в регуляции адгезии и агрегации тромбоцитов. Эндотелиальная дисфункция лежит в основе патогенеза сосудистых осложнений сахарного диабета. Целью настоящего обзора было рассмотрение механизмов, приводящих к возникновению эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете. В работе рассматриваются современные литературные данные, касающиеся роли гипергликемии, окислительного стресса, конечных продуктов гликирования в альтерации эндотелия. Отдельный раздел посвящен особенностям функционирования системы антиоксидантов и их значению в развитии эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете. Проведенный анализ литературы позволяет заключить, что при сахарном диабете патологическая активация путей утилизации глюкозы вызывает повреждение эндотелиальных клеток, что сопровождается нарушением всех их основных функций. Метаболические нарушения при сахарном диабете вызывают выраженный дисбаланс свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты, сопровождаемых оксидативным стрессом эндотелиоцитов, который способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции и развитию сосудистых осложнений. Многие аспекты многокомпонентных регуляторных реакций в патогенезе развития эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете до настоящего времени изучены недостаточно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет, повреждение эндотелия, эндотелиальная дисфункция, ангиопатия.

THE ROLE OF DIABETES IN THE ONSET AND DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

© Era B. Popyhova, Tatiana V. Stepanova, Dar'ya D. Lagutina, Tatiana S. Kiriazzi, Alexey N. Ivanov*

Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

The vascular endothelium performs many functions. It is a key regulator of vascular homeostasis, maintains a balance between vasodilation and vasoconstriction, inhibition and stimulation of smooth muscle cell migration and proliferation, fibrinolysis and thrombosis, and is involved to regulation of platelet adhesion and aggregation. Endothelial dysfunction (ED) plays the critical role in pathogenesis of diabetes mellitus (DM) vascular complications. The purpose of this review was to consider the mechanisms leading to the occurrence of ED in DM. The paper discusses current literature data concerning the role of hyperglycemia, oxidative stress, advanced glycation end products in endothelial alteration. A separate section is devoted to the particularities of the functioning of the antioxidant system and their significance in the development of ED in DM. The analysis of the literature allows to conclude that pathological activation of glucose utilization pathways causes damage of endothelial cells, which is accompanied by disorders of all their basic functions. Metabolic disorders in DM cause a pronounced imbalance of free radical processes and antioxidant defense, accompanied by oxidative stress of endothelial cells, which contributes to the progression of ED and the development of vascular complications. Many aspects of multi-component regulatory reactions in the pathogenesis of the development of ED in DM have not been sufficiently studied.

KEYWORDS: diabetes mellitus, endothelial damage, endothelial dysfunction, angiopathy.

ВВЕДЕНИЕ

Медико-социальная значимость сахарного диабета определяется прогрессивным нарастанием частоты заболевания, а также развитием у пациентов работоспособного возраста инвалидизирующих и снижающих качество жизни сосудистых осложнений [1]. К числу таких осложнений относят микроангиопатии, включая нефро-, ретино- и нейропатии, а также макроангиопатии, в том числе ишемическую болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания, для развития которых сахарный диабет является доказанным фактором риска [2]. Механизм развития ангиопатий при сахарном диабете носит многофактор-

ный характер, но большинство исследователей сходятся во мнении, что гипергликемия, запуская комплекс патологических реакций, включая неферментативное гликозилирование, окислительный стресс и воспаление, является ключевым звеном в их возникновении и развитии.

В настоящее время признано, что сосудистый эндотелий является многофункциональным органом. Эндотелиальные клетки метаболически активны и обладают паракринными, эндокринными и аутокринными функциями, необходимыми для поддержания гомеостаза сосудов в физиологических условиях [3, 4]. Функции эндотелия включают в себя регулирование целостности сосудов и их проницаемости, ангиогенеза, гемостаза.



Эндотелий участвует в иммунных реакциях. Он играет ключевую роль в регуляции тонуса сосудов, воспалительных реакциях, контроле тканевого кровотока, поддержании реологических свойств крови [3–7]. Являясь основным регулятором сосудистого гомеостаза, эндотелий поддерживает баланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией, ингибированием и стимулированием миграции и пролиферации клеток гладких мышц, фибринолизом и тромбообразованием, а также участвует в регуляции адгезии и агрегации тромбоцитов [4–7]. Нарушение этого регулируемого равновесия приводит к эндотелиальной дисфункции [5]. Сахарный диабет является типичным заболеванием, при котором наблюдается нарушение функции эндотелия [6]. Поэтому понимание механизмов, лежащих в основе возникновения и развития эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете, является важным направлением в профилактике и лечении сосудистых осложнений, связанных со всеми формами сахарного диабета [8, 9].

В связи с этим **целью** настоящего обзора было рассмотрение механизмов, приводящих к возникновению эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

В настоящее время выделяют 4 типовые формы дисфункции эндотелия — вазомоторную, гемостатическую, адгезионную, ангиогенную [3]. Однако случаи изолированной эндотелиальной дисфункции встречаются редко, и, как правило, при большинстве заболеваний наблюдается комбинированное нарушение функции эндотелия [3, 6].

У пациентов с сахарным диабетом наблюдается снижение синтеза основных вазодилататоров, таких как оксид азота (nitric oxide, NO) и простагландин, а также повышение уровня вазоконстрикторов, прежде всего эндотелина-1, отражающих вазомоторную функцию эндотелия [2, 8]. При сахарном диабете наблюдается увеличение экспрессии молекул адгезии семейства селектинов и иммуноглобулинов, а также молекул адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток (platelet/endothelial cell adhesion molecule 1, PECAM-1), тромбогенных биомаркеров эндотелия — тканевого фактора (tissue factor, TF), ингибитора активатора плазминогена-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) [10, 11]. Гипергликемия является одним из факторов альтерации гликокаликса эндотелиальных клеток, что сопровождается нарушением барьерной функции сосудистой стенки [12], и повышения ее адгезивных свойств, в частности, за счет гиперэкспрессии на поверхности эндотелиоцитов сосудистых молекул адгезии (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1), а при отсутствии адекватного гликемического контроля — Р- и Е-селектинов [13].

Довольно часто эндотелиальная дисфункция за несколько лет предшествует развитию сахарного диабета, что было показано на примере повышения PAI-1 и фактора фон Виллебранда [9, 14, 15]. Следует отметить роль васкулоэндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) в возникновении и развитии ангиогенной эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете, поскольку он участвует в регуляции пролиферации эндотелиальных клеток сосудов в различных тка-

нях. Повышают экспрессию VEGF гипергликемия [16, 17], в почках — высокое внутриклубочковое давление, провоспалительные цитокины. Неблагоприятные эффекты увеличенного синтеза VEGF реализуются в регуляторном комплексе с другими факторами роста, включая инсулиноподобные, трансформирующие (transforming growth factor beta, TGF- β), тромбоцитарные и др. [18, 19]. Последние исследования нарушений ангиогенной функции при сахарном диабете свидетельствуют, что гипергликемия непосредственно индуцирует пролиферацию и дифференцировку эндотелиальных клеток [20].

РОЛЬ ГИПЕРГЛИКЕМИИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

В условиях гипергликемии активируется полиоловый путь окисления глюкозы, в котором при помощи фермента альдозоредуктазы глюкоза превращается в осмотически активные сорбитол и фруктозу, при этом расходуется клеточный мембрано-связанный мультимолекулярный ферментный комплекс (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH), имеющий большое значение в функционировании NO-синтазы (nitric oxide synthases, NOS) и антиоксидантных систем глутатиона и витамина Е [7, 21]. Дефицит NADPH обуславливает недостаточность системы антиоксидантной защиты, активацию свободнорадикального окисления и снижение синтеза NO [14, 21, 22]. В условиях гипергликемии снижается скорость диффузии NO к нижележащим гладкомышечным клеткам, уменьшается доступность L-аргинина — предшественника NO, усиливается свободнорадикальная деструкция NO и повышается инактивация других вазодилататоров [15, 22].

Результатом активации гексозаминового пути метаболизма глюкозы под влиянием гипергликемии является изменение активности транскрипционных факторов, включая специфический белок 1 (specificity protein 1, Sp1) и транскрипционный ядерный фактор каппа-би (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-kB) [21, 22]. В эндотелиальных клетках Sp1 индуцирует транскрипцию PAI-1, что снижает тромборезистентность сосудистой стенки, а NF-kB способствует выработке провоспалительных цитокинов [23, 24].

Важным механизмом альтерирующего действия гипергликемии является активация сигнального пути диацилглицерол–протеинкиназа С. При гипергликемии увеличивается концентрация в клетках промежуточного продукта гликолиза дигидроксиацетонфосфата, который, восстанавливаясь до глицерол-3-фосфата, увеличивает синтез диацилглицерола, активирующего протеинкиназу С [21]. Стимулированная гипергликемией активация протеинкиназы С индуцирует множественные внутриклеточные сигнальные механизмы, вызывающие увеличение проницаемости сосудистой стенки, нарушение эндотелийзависимой релаксации сосудов и активации окислительного стресса. Протеинкиназа С стимулирует увеличение продукции VEGF, эпидермального фактора роста и TGF- β , обуславливающих повышение ангиогенной активности эндотелиоцитов, что приводит к структурному ремоделированию микроциркуляторного русла. Активация протеинкиназы С в гладкомышечных клетках за счет активации NF-kB ингибирует экспрессию гена и подавляет активность растворимой гуанилат-

циклазы — фермента, при помощи которого NO реализует свои эффекты, в частности вазодилатацию [25, 26]. Данные литературы последних лет свидетельствуют о том, что контроль гликемии у больных сахарным диабетом позволяет уменьшить альтерацию сосудистой стенки и препятствует развитию клинических признаков ангиопатий [14, 22]. В то же время имеются данные, что адекватный гликемический контроль при сахарном диабете как 1-го, так и 2-го типа не блокирует полностью патогенетические механизмы развития эндотелиальной дисфункции, а лишь замедляет ее прогрессирование [14].

Таким образом, гипергликемия реализует несколько механизмов индукции эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете, включая активацию сигнальных реакций протеинкиназы C, метаболических путей гексозамина и полиолов.

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Окислительный стресс — это состояние дисбаланса между оксидантами и антиоксидантами в биологической системе в сторону преобладания оксидантов. В настоящее время предложена гипотеза, согласно которой окислительный стресс, вызванный гипергликемией, является универсальным патогенетическим механизмом, играющим важную роль в возникновении и развитии диабетических сосудистых осложнений [15, 21]. Ключевую роль в развитии окислительного стресса играет дисбаланс продукции и утилизации активных форм кислорода. Гиперпродукция или недостаточная утилизация активных форм кислорода сопровождается их накоплением, в результате чего они начинают оказывать повреждающее действие, индуцируя окислительную модификацию липидов, белков и нуклеиновых кислот, что вызывает нарушение функций и может приводить к гибели клеток [15, 21, 25]. Активация перекисного окисления липидов, образование модифицированных липопротеинов, увеличение их содержания в пенстых клетках являются маркерами эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете [15].

Активные формы кислорода в физиологических условиях образуются обычно в небольших количествах и выполняют в клетках, в том числе и эндотелиоцитах, ряд регуляторных функций. Источниками активных форм кислорода в клетке являются оксидазные реакции дыхательной цепи митохондрий, микросомального окисления, метаболизма пуринов, хинонов, катехоламинов, флавинов и других соединений. Выраженная активация образования активных форм кислорода, получившая название «кислородного взрыва», наблюдается в фагоцитах и выполняет защитную функцию, обеспечивая бактерицидный эффект [15, 21]. В физиологических условиях происходит быстрая детоксикация свободных радикалов в результате взаимодействия с различными восстанавливающими агентами (неферментными антиоксидантами и ферментами) [21].

При сахарном диабете в эндотелиоцитах выражено нарастает продукция активных форм кислорода. В литературе описано несколько источников повышенной продукции активных форм кислорода, в частности супероксид-аниона при сахарном диабете, включая NADPH-оксидазу, мономеры NO-синтазы, систему аль-

дозоредуктазы и митохондриальную цепь переноса электронов [18–22]. Гипергликемия индуцирует повышение экспрессии генов NADPH-оксидаз, а также стимулирует активность этой группы ферментов, что приводит к генерации супероксиданиона и истощению ресурсов NADPH — кофактора эндотелиальной NOS [21].

В физиологических условиях эндотелиальная NOS представляет собой димер, вырабатывающий NO. Мономерная форма эндотелиальной NOS обеспечивает продукцию супероксид-аниона. Димеризация NOS зависит от наличия кофактора тетрагидробиоптерина, который легко окисляется. При сахарном диабете снижается уровень тетрагидробиоптерина, что приводит к диссоциации NOS на мономеры и продукции ими супероксидных радикалов, которые, в свою очередь, окисляют тетрагидробиоптерин, замыкая порочный круг, приводящий к выраженному снижению продукции NO [22]. Снижение продукции NO eNOS обуславливает не только нарушение тромборезистентности и вазомоторной активности, но и ангиогенной и барьерной функций эндотелиоцитов [12].

Было продемонстрировано, что гипергликемия повышает продукцию супероксид-аниона в дыхательной цепи митохондрий, что повреждает митохондриальную ДНК. Альтерация митохондриальной ДНК, в свою очередь, приводит к постоянной генерации активных форм кислорода дыхательной цепью, то есть формируется порочный круг митохондриальной дисфункции, который не разрывается даже после нормализации уровня глюкозы [2, 21].

Активные формы кислорода оказывают влияние не только на генетический аппарат митохондрий, но и на ядра эндотелиоцитов, активируя NF- κ B, что в итоге вызывает изменение экспрессии генов, регулирующих продукцию цитокинов, адгезивных молекул, ангиогенных факторов, а также апоптоз [25].

Таким образом, окислительный стресс при сахарном диабете развивается сразу несколькими взаимосвязанными патологическими процессами, включая активацию NADPH-оксидаз, митохондриальную дисфункцию и структурно-функциональные изменения NOS. Результатом окислительного стресса являются альтерация эндотелиальных клеток и снижение продукции NO, что вызывает нарушение вазомоторной, барьерной, ангиогенной функций эндотелия, а также его тромборезистентности.

Механизмы защиты от окислительного стресса

Разбалансированность взаимодействия активных форм кислорода и систем антиоксидантной защиты различается в зависимости от особенностей индукции окислительного стресса [15]. Так, избыточная продукция активных форм кислорода сопровождается последовательной сменой участия одних антиоксидантных систем на другие. Система антиоксидантной цитопroteкции представлена двумя основными механизмами ферментативной и неферментативной защиты, которые функционируют в тесной ассоциации и регулируются сложным комплексом прямых и обратных связей [27]. Основные неферментативные антиоксидантные молекулы — это аскорбиновая кислота (витамин C), α -токоферол (витамин E) и глутатион, в то время как супероксид-дисмутаза (superoxide dismutase, SOD), каталаза (catalase, CAT), глутатионпероксидаза (glutathione peroxidase, GPxs), гемоксигеназа (hemoxygenase, HO), параоксоназы

(paraoxonases, PON) и тиоредоксин (thioredoxin, Trx) играют важную роль в ферментативной антиоксидантной защите, непосредственно участвуя в удалении активных форм кислорода из клетки за счет превращения их в менее реактивные формы [9, 15].

В организме человека и млекопитающих идентифицировано несколько форм SOD в зависимости от металла-кофактора: Cu, Zn-SOD, Mn-SOD. SOD является первой линией защиты клеток от действия активных форм кислорода. Она катализирует дисмутацию супероксида в кислород (O_2) и пероксид водорода (H_2O_2) [9, 21]. В сосудистой ткани были идентифицированы три различные изоформы SOD: Cu/Zn-SOD (кодируемая геном *SOD1*), расположенная в цитоплазме, Mn-SOD (кодируемая геном *SOD2*) — в митохондриях, внеклеточная SOD (кодируемая геном *SOD3*). Важность SOD как механизма антиоксидантной защиты была показана в исследованиях по переносу генов, в которых сверхэкспрессия SOD улучшала функцию эндотелия [9]. Также было показано, что сверхэкспрессия SOD2 предотвращает ассоциированную с гипергликемией продукцию O_2^- , активацию образования протеинкиназы C и конечных продуктов гликирования [9], подтверждая роль продукции митохондриальных активных форм кислорода при диабетических ангиопатиях.

CAT в основном присутствует в пероксисомах, но также функционирует и в цитоплазме. Данный фермент имеет меньшую активность при расщеплении перекиси водорода по сравнению с GPxs, но медленно инактивируется, поэтому играет важную роль в превращении H_2O_2 в H_2O после дисмутации O_2^- с помощью SOD [9]. В работе [28] было показано, что наследственный дефицит CAT связан с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Однако в работе [29] были представлены экспериментальные доказательства того, что CAT обеспечивает лишь умеренную защиту от окислительного стресса.

GPx — это семейство цитозольных и митохондриальных ферментов, активность которых возрастает при сахарном диабете. GPx катализируют восстановление гидроперекисей липидов в соответствующие спирты и посредством окисления глутатиона (γ -L-glutamyl-L-cysteinyl-glycine, GSH) восстанавливают H_2O_2 до H_2O [30]. Существует несколько изоформ глутатионпероксидазы: в тканях млекопитающих и человека широко представлена изоформа GPx1. Авторы работы [15] показали, что у мышей нарушение гена *GPx1* провоцирует повышенную восприимчивость к агентам, вызывающим окислительный стресс, тогда как было показано, что индукция этого изофермента обеспечивает защиту от окислительного повреждения эндотелиоцитов [9]. У мышей с дефицитом апоЕ дефицит GPx1 ускорял и модифицировал прогрессирование атеросклеротического поражения [31]. Кроме того, авторами в работе [32] было показано, что трансгенная сверхэкспрессия GPx1 приводит к улучшению состояния эндотелия. В работе [9] авторы показали, что дефицит GPx3 связан со снижением биодоступности NO и увеличением тромбоцитозависимого тромбоза. Мыши, нокаутированные по GPx4, проявляли нежизнеспособность и умирали во время раннего эмбрионального развития [15].

GSH является основным низкомолекулярным небелковым тиолом в клетке. В восстановленном состоянии

он выполняет множество функций, участвуя в обмене веществ, передаче сигнала и экспрессии генов [9]. GSH является донором электронов и может непосредственно инактивировать активные формы кислорода, но он также действует как кофактор в превращении H_2O_2 в H_2O с помощью GPx [28, 33].

Сходной с GPx антиоксидантной активностью обладают селенопротеины — Trx [28] и глутатион-S-трансферазы (GSTs) [21, 33]. Trx у человека и млекопитающих присутствует в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках. Он участвует в детоксикации активных форм кислорода и пероксинитрита в клетках. Trx проявляет большинство своих антиоксидантных свойств через Trx-пероксидазу (пероксиредоксин), которая использует эндогенные SH-группы в качестве восстанавливающих эквивалентов [34]. GSTs за счет конъюгации глутатиона обеспечивают восстановление окисленных мембранных фосфолипидов и детоксикацию мембранных липидных радикалов [21].

Гемоксигеназа (hemoxygenase, HO) оказывает не прямой антиоксидантный эффект за счет расщепления свободного гема и выработки монооксида углерода, а также биливердина и билирубина, которые обладают антиоксидантными свойствами [9, 16]. Существуют две изоформы этого фермента — конститутивная гемоксигеназа, HO2, которая экспрессируется в эндотелиальных клетках, и HO1, которая индуцируется в ответ на окислительный стресс и является адаптивным ответом клетки на действие активных форм кислорода. Авторы работы [35] показали, что HO1 оказывает цитопротекторный эффект, который проявляется в защите эндотелиоцитов от повреждающего действия активных форм кислорода. Генетические модели дефицита HO1 или его избыточной экспрессии позволяют предположить, что действия HO1 важны для модуляции тяжести атеросклероза [9].

PON представляет собой семейство трех ферментов. Полагают, что полиморфизм генов-представителей семейства PON 1 и 2 оказывает выраженное влияние на параметры гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, а также на прогрессирование сосудистых осложнений, в частности ретинопатии [9, 36–38]. PON 1- и 3-го типов секретируются печенью и циркулируют в крови в комплексе с липопротеинами высокой плотности. PON1 обладает способностью расщеплять гидроперекиси липидов, что препятствует их повреждающему действию на эндотелий [36, 37]. Кроме того, PON1 обеспечивает снижение генерации активных форм кислорода макрофагами, что в комплексе с расщеплением окисленных липидов обуславливает антиатерогенные эффекты [39]. Показано, что при сахарном диабете активность PON1 уменьшается [36].

PON2, в отличие от PON1 и -3, действует только внутри клеток [40–42], ее основные эффекты связаны с предотвращением митохондриальной дисфункции [36]. Было показано, что фермент снижает активные формы кислорода в эндотелиальных клетках человека и гладких мышцах сосудов [9]. У мышей с дефицитом PON2 с фоном апоЕ-/- развивалось больше атеросклеротических поражений, тогда как мыши с избыточной экспрессией PON2 были защищены от этих поражений [9, 43].

Защита мембран от перекисного окисления также обеспечивается альфа-токоферолом, который, взаимодействуя с активными формами кислорода, переходит

в феноксильный радикал, обладающий малой активностью. Интенсивное потребление неферментативных антиоксидантов, таких как глутатион и токоферол, в качестве кофакторов ферментных звеньев антиоксидантной защиты у пациентов с сахарным диабетом приводит к снижению содержания тиолов и требует постоянного восстановления окисленных форм этих соединений, которое осуществляется преимущественно за счет окисления аскорбиновой кислоты до аскорбата и дегидроаскорбата [15, 21]. Также в механизмах, обеспечивающих восстановление окисленного глутатиона, принимает участие альфа-липоевая кислота [21].

Таким образом, ликвидацию последствий окислительного стресса осуществляет многоуровневая система антиоксидантной защиты. Нарушение ее функционирования играет ключевую роль в возникновении и прогрессии сосудистых осложнений сахарного диабета в связи с выраженным негативным влиянием окислительного стресса на эндотелиоциты, обуславливающим эндотелиальную дисфункцию.

РОЛЬ НЕФЕРМЕНТАТИВНОГО ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ В РАЗВИТИИ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

В 1987 г. S. Wolff с соавт. одними из первых показали, что в условиях нарушения углеводного обмена неферментативное аутоокислительное гликозилирование и окислительный стресс играют ключевую роль в развитии сосудистых осложнений [19]. Реакция гликозилирования обусловлена способностью глюкозы связываться с аминокислотными остатками белков и образовывать соединения, участвующие в обменных процессах. Эти соединения являются субстратом для образования конечных продуктов гликирования, которые обладают более длительным, по сравнению с белками, периодом полураспада и, в свою очередь, сами могут быть источниками активных форм кислорода. Чем выше гликемия, тем больше образуется конечных продуктов гликирования, которые накапливаются в тканях и сохраняются в них даже при достижении нормогликемии [14, 22, 44].

В процессе неферментативного гликозилирования образуются гликозилированные формы практически всех белков — гемоглобина, альбумина, липопroteидов, коллагена, белков хрусталика глаза. Следует отметить, что гликозилирование вызывает нарушение их структуры и функций [21]. В частности, гликозилирование гемоглобина увеличивает его сродство к кислороду, что затрудняет трансапиплярный обмен и способствует развитию гипоксии в тканях [21]. Гликозилирование альбумина приводит к нарушению транспорта билирубина, жирных кислот и лекарственных веществ. Необходимо отметить, что гликозилированный альбумин способен накапливаться в базальной мембране почечных клубочков и провоцировать развитие диабетической нефропатии [18, 19, 45]. Гликозилирование белков хрусталика нарушает светопропускание и ведет к развитию диабетической катаракты [46]. Гликозилирование липопroteидов приводит к тому, что соответствующие рецепторы перестают их распознавать, что, в свою очередь, вызывает увеличение времени их циркуляции в сосудистом русле, и, как следствие, наблюдается прогрессия атероскле-

ротического повреждения сосудистой стенки [22, 44]. Гликозилирование коллагена вызывает изменение его физико-химических свойств, которые проявляются меньшей растворимостью и большей устойчивостью к действию коллагеназы [21].

Конечные продукты гликирования оказывают выраженное влияние на состояние сосудистой стенки несколькими механизмами, которые могут быть разделены на рецепторные и нерецепторные. Первая группа связана со взаимодействием конечных продуктов гликирования с рецепторами эндотелиоцитов, вторая группа механизмов осуществляется за счет изменения конформации и активности ферментов, неспецифического связывания рецепторов и изменения их аффинитета и внутренней активности. Конечные продукты гликирования вызывают нарушение барьерной функции сосудистой стенки, повышают экспрессию адгезивных молекул, индуцируют образование активных форм кислорода, выработку провоспалительных цитокинов, повышают экспрессию индуцибельной NOS, что блокирует активность эндотелиальной NOS и снижает биодоступность NO, то есть в конечном итоге приводят к эндотелиальной дисфункции [47–49]. При этом показано, что конечные продукты гликирования оказывают непосредственное ингибирующее влияние на антиоксидантные ферменты, в частности PON2, что способствует развитию оксидативного стресса [50]. Кроме того, воздействие конечных продуктов гликирования на КЛГ-рецепторы моноцитов и макрофагов вызывает их активацию и запускает экспрессию ими провоспалительных цитокинов, которые являются важным патогенетическим звеном в возникновении и развитии сосудистого воспаления и атерогенеза [14, 16].

Накопление конечных продуктов гликирования при прогрессировании диабета способствует структурному ремоделированию сосудистой стенки, что проявляется, в частности, увеличением толщины интимы и меди сонных артерий [51].

Таким образом, накопление конечных продуктов гликирования является одним из пусковых механизмов в возникновении эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете. Эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, играет иницирующую роль в каскаде последовательных процессов, происходящих в сосудистой стенке и приводящих к ее морфологическим изменениям.

ВЫВОДЫ

Эндотелиальная функция играет важную роль в поддержании гомеостаза организма, и на сегодняшний день сформулирована концепция, согласно которой эндотелиальная дисфункция является центральным звеном в патогенезе многих заболеваний, включая сахарный диабет. Проведенный анализ литературы свидетельствует, что развитие эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете складывается из нескольких ключевых аспектов, которые могут быть представлены в виде схемы (рис.) Так, представленные данные позволяют выделить среди основных факторов, иницирующих альтерацию эндотелиальных клеток, гипергликемию и накопление конечных продуктов гликирования. Гипергликемия, обуславливающая активацию полиолового и гексозаминового путей, а также накопление продуктов гликолиза



Рис. Схема патогенеза эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете

Примечания. КПГ — конечные продукты гликирования; PKC — протеинкиназа C; NOS — NO-синтаза; O_2^- — супероксидный анион; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена; NO — оксид азота.

в совокупности с рецепторным и нерецепторным воздействием конечных продуктов гликирования нарушают метаболизм и функционирование сигнальных систем эндотелиоцитов как за счет изменения активности ферментов, в частности протеинкиназы C, эндотелиальной NOS, так и за счет изменения экспрессии ряда генов, в том числе гиперэкспрессии генов NADPH-оксидаз, PAI-1, VEGF, индуцибельной NOS, провоспалительных цитокинов.

Наиболее значимыми проявлениями дисметаболизма эндотелиоцитов при сахарном диабете следует считать оксидативный стресс и нарушения цикла оксида азота. Оксидативный стресс эндотелиоцитов при сахарном диабете сопряжен с формированием патогенетических порочных кругов, включая митохондриальную дисфункцию и мономеризацию эндотелиальной NOS, приводящих к стойкой гиперпродукции активных форм кислорода, которая при функциональной недостаточности антиоксидантных систем обеспечивает прогрессирующее повреждение и дисфункцию эндотелия. Следовательно, патогенетическая коррекция эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете должна быть направлена не только на обеспечение адекватного гликемического контроля, но и на устранение явлений оксидативного стресса. В этой связи в качестве мишени таргетной терапии и профилактики ангиопатий может выступать система неферментных и ферментных антиоксидантов.

Результатом оксидативного стресса эндотелиальных клеток являются ингибирование эндотелиальной NOS, уменьшение продукции и биодоступности NO, что обуславливает снижение его способности эффективно оказывать паракринные дилататорные эффекты на гладкомышечные клетки, обуславливая нарушение вазомоторной функции, а следовательно, сосудистого тонуса и артери-

ального давления. Кроме того, снижение биодоступности NO, в том числе изменение паракринных взаимодействий с тромбоцитами и лейкоцитами, а также гиперэкспрессия PAI-1 нарушают тромборезистентность эндотелия, что может вызывать внутрисосудистые нарушения микроциркуляции, которые неизбежно приводят к гипоксии, еще больше усугубляющей эндотелиальную дисфункцию. Нарушение аутокринных регуляторных эффектов NO в сочетании с гиперэкспрессией VEGF и провоспалительных цитокинов вызывает изменения барьерной и ангиогенной функций эндотелиоцитов, что обуславливает структурное ремоделирование сосудистого русла, приводящее к развитию ангиопатий. Следовательно, эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете проявляется нарушением всех основных функций эндотелия, включая барьерную, вазомоторную, ангиогенную и тромборезистентность. Ряд эффективных терапевтических стратегий, используемых в настоящее время для лечения пациентов с диабетическими ангиопатиями, направлены на коррекцию отдельных функций эндотелиальных клеток (лечение вазодилататорами, антиагрегантами, антикоагулянтами; антиангиогенная терапия). Для повышения эффективности подобных схем лечения необходимы дальнейшие исследования сложных взаимосвязей указанных нарушений при развитии эндотелиальной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патогенез эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете многокомпонентный и многие его аспекты нуждаются в уточнении. Для эффективной профилактики и лечения диабетических ангиопатий

требуется разработка комплексных патогенетически обоснованных лечебных схем, включающих адекватный гликемический контроль, подавление оксидативного стресса и коррекцию нарушенных функций эндотелиальных клеток.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Разработка технологий медикаментозной и немедикаментозной коррекции микроциркуляторных нарушений при сахарном диабете, сопровожда-

ющемся абсолютной недостаточностью инсулина, в условиях эксперимента» (регистрационный номер АААА-А19-119021190053-0).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: Э.Б. Попыхова — анализ источников литературы, написание текста статьи; Т.В. Степанова — подбор источников литературы, оформление статьи; Д.Д. Лагутина — подбор источников литературы, подготовка иллюстраций; Т.С. Кириязи — подбор и анализ источников литературы; А.Н. Иванов — разработка концепции, редактирование текста статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Куликов Д.А., Глазков А.А., Ковалева Ю.А., и др. Перспективы использования лазерной доплерографической флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т.20. — №4. — С. 279–285. [Kulikov DA, Glazkov AA, Kovaleva YuA, et al. Prospects of laser doppler flowmetry application in assessment of skin microcirculation in diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(4):279–285. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM8014>
- Гоженко А.И., Кузнецова А.С., Кузнецова Е.С., и др. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета. Сообщение I. Эндотелиальная дисфункция: этиология, патогенез и методы диагностики // *Эндокринология*. — 2017. — Т.22. — №2. — С. 171–181. [Gozhenko AI, Kuznetsova AS, Kuznetsova ES, et al. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetes complications. The message I. Endothelial dysfunction: etiology, pathogenesis and diagnostic methods. *Endokrinologiya*. 2017;22(2):171–181. (In Russ).]
- Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. — 2017. — Т.16. — №1. — С. 4–15. [Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Markers of endothelial dysfunction. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017;16(1):4–15. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15>
- Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор) // *Артериальная гипертензия*. — 2017. — Т.23. — №2. — С. 88–102. [Vasina LV, Vlasov TD, Petrishchev NN. Functional heterogeneity of the endothelium (the review). *Arterial hypertension*. 2017;23(2):88–102. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102>
- Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // *Казанский медицинский журнал*. — 2015. — Т.96. — №4. — С. 659–665. [Mel'nikova JuS, Makarova TP. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazan Medical Journal*. 2015;96(4):659–665. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-659>
- Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. — 2019. — Т.18. — №2. — С. 19–27. [Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA. Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the «Old Paradigm»? *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2019;18(2):19–27. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27>
- Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2019. — Т.64. — №1. — С. 34–41. [Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, et al. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2019;64(1):34–41. (In Russ).]
- Torimoto K, Okada Y, Tanaka Y. Type 2 diabetes and vascular endothelial dysfunction. *J Uoeh*. 2018;40(1):65–75. doi: <https://doi.org/10.7888/juoeh.40.65>
- Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction — a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochimica Biophysica Acta*. 2013;1832:2216–2231.
- Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):121. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0763-3>
- Zhang H, Dellsperger KC, Zhang C. The link between metabolic abnormalities and endothelial dysfunction in type 2 diabetes: an update. *Basic Res Cardiol*. 2012;107(1):237. doi: <https://doi.org/10.1007/s00395-011-0237-1>
- Иванов А.Н., Пучиньян Д.М., Норкин И.А. Барьерная функция эндотелия, механизмы ее регуляции и нарушения // *Успехи физиологических наук*. — 2015. — Т.46. — №2. — С. 72–96. [Ivanov AN, Puchinyan DM, Norkin IA. Vascular endothelial barrier function. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2015;46(2):72–96. (In Russ).]
- Parella E, Cimino R, Pullano SA, et al. Laboratory parameters of hemostasis, adhesion molecules, and inflammation in type 2 diabetes mellitus: correlation with glycemic control. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(1):E300. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17010300>
- Sena CM, Carrilho F, Seica RM. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes: targeting inflammation. In: Lenasi H, editor. *Endothelial dysfunction — old concepts and new challenges*. London: Intechopen; 2018. P. 231–249. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.76994>
- Sena CM, Leandro A, Azul L, et al. Vascular oxidative stress: impact and therapeutic approaches. *Front Physiol*. 2018;9:1668. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01668>
- Roberts AC, Porter KE. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(6):472–482. doi: <https://doi.org/10.1177/1479164113500680>
- Попыхова Э.Б., Иванов А.Н., Степанова Т.В., и др. Взаимосвязь нарушений углеводного обмена и маркеров дисфункции эндотелия у животных с абсолютной недостаточностью инсулина при биостимуляции аутоотрансплантацией кожного лоскута // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2019. — Т.15. — №2. — С. 379–382. [Popykhova EB, Ivanov AN, Stepanova TV, et al. The relation of carbohydrate metabolism disorders and markers of endothelial dysfunction in animals with absolute insulin deficiency at biostimulation by autotransplantation of the skin flap. *Saratov journal of medical scientific research*. 2019;15(2):379–382. (In Russ).]
- Лебедева Н.О., Викулова О.К. Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2012. — №2. — С. 38–45. [Lebedeva NO, Vikulova OK. Pre-clinical markers for diagnosis of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2012;(2):38–45. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5517>
- Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: возможности прогнозирования, ранней диагностики и нефропротекции в XXI веке // *Терапевтический архив*. — 2016. — №6. — С. 84–88. [Shestakova MV. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: Possibilities of prediction, early diagnosis, and nephroprotection in the 21st century. *Ter Arch*. 2016;(6):84–88. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201688684-88>

20. Sasso FC, Zuchegna C, Tecce MF, et al. High glucose concentration produces a short-term increase in pERK1/2 and p85 proteins, having a direct angiogenic effect by an action similar to VEGF. *Acta Diabetol*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01501-z>
21. Занозина О.В., Боровков Н.Н., Щербатюк Т.Г. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности // *Современные технологии в медицине*. — 2010. — №3. — С. 104–112. [Zanozina OV, Borovkov NN, Sherbatyuk TG. Free-radical oxidation at a diabetes mellitus of the 2 type: sources of formation, components, pathogenetic mechanisms of toxicity. *Modern technologies in medicine*. 2010;(3):104–112. (In Russ).]
22. Gero D. Hyperglycemia-induced endothelial dysfunction. In: Lenasi H, editor. *Endothelial dysfunction — old concepts and new challenges*. London: Intechopen; 2018. P. 179–210. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.76994>
23. Goldberg HJ, Whiteside CI, Fantus IG. The hexosamine pathway regulates the plasminogen activator inhibitor-1 gene promoter and sp1 transcriptional activation through protein kinase C-beta I and -delta. *J Biol Chem*. 2002; 277: 33833–33841.
24. Худякова Н.В., Иванов Н.В., Пчелин И.Ю., и др. Диабетическая нейропатия: молекулярные механизмы развития и возможности патогенетической терапии // *Juvenis Scientia*. — 2019. — №4. — С. 8–12. [Hudiyakova NV, Ivanov NV, Pchelin IYu, et al. Diabetic neuropathy: molecular mechanisms of development and possibilities for pathogenetic therapy. *Juvenis Scientia*. 2019;(4):8–12. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.32415/jscientia.2019.04.02>
25. Заводник И.Б., Дремза И.К., Лапшина Е.А., Чешевик В.Т. Сахарный диабет: метаболические эффекты и окислительный стресс // *Биологические мембраны*. — 2011. — Т.28. — №2. — С. 83–94. [Zavodnik IB, Dremza IK, Lapshina EA, Cheshchek VT. Diabetes mellitus: metabolic effects and oxidative stress. *Biochemistry (Moscow) Supplement. Series A: Membrane and Cell Biology*. 2011;28(2):83–94. (In Russ).]
26. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Слиецанс А.А., и др. Антиоксидантная терапия эндотелиальной дисфункции // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. — 2013. — Т.11. — №1. — С. 14–25. [Tyurenkov IN, Voronkov AV, Slieczans AA, et al. Antioksidantnaia terapiia endotelial'noi disfunktsii. *Obzory poklinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2013;11(1):14–25. (In Russ).]
27. Куликов В.Ю. Роль окислительного стресса в регуляции метаболической активности внеклеточного матрикса соединительной ткани (обзор) // *Медицина и образование в Сибири*. — 2009. — №4. — С. 1–16. [Kulikov VYu. The metabolic activity role of oxidizing stress regulation in non-cellular matrix connective tissue (review). *J Siberian Med Scien*. 2009;(4):1–16. (In Russ).]
28. Leopold JA, Loscalzo J. Oxidative enzymopathies and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(7):1332–1340. doi: <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000163846.51473.09>
29. Muzykantov VR. Targeting of superoxide dismutase and catalase to vascular endothelium. *J Control Release*. 2001;71(1):1–21. doi: [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(01\)00215-2](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(01)00215-2)
30. Zhang Y, Handy DE, Loscalzo J. Adenosine-dependent induction of glutathione peroxidase 1 in human primary endothelial cells and protection against oxidative stress. *Circ Res*. 2005;96(8):831–837. doi: <https://doi.org/10.1161/01.res.0000164401.21929.cf>
31. Lewis P, Stefanovic N, Pete J, et al. Lack of the antioxidant enzyme glutathione peroxidase-1 accelerates atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2007;115(16):2178–2187. doi: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.664250>
32. Weiss N, Zhang YY, Heydrick S, et al. Overexpression of cellular glutathione peroxidase rescues homocyst(e)ine-induced endothelial dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(22):12503–12508. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.231428998>
33. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45(1):51–88. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857>
34. Maulik N, Das DK. Emerging potential of thioredoxin and thioredoxin interacting proteins in various disease conditions. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1780(11):1368–1382. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2007.12.008>
35. Marcantoni E, Di Francesco L, Dovizio M, et al. Novel insights into the vasoprotective role of heme oxygenase-1. *Int J Hypertens*. 2012;2012:127910. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/127910>
36. Боровкова Е.И., Антипова Н.В., Корнеев Т.В., и др. Параоксоназа: универсальный фактор антиоксидантной защиты организма человека // *Вестник РАМН*. — 2017. — Т.72. — №1. — С. 5–10. [Borovkova EI, Antipova NV, Korneenko TV, et al. Paraoxonase: the universal factor of antioxidant defense in human body. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(1):5–10. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn764>
37. Kulka M. A review of paraoxonase 1 properties and diagnostic applications. *Polish J Veterinary Sciences*. 2016;19(1):225–232. doi: <https://doi.org/10.1515/pjvs-2016-0028>
38. Rajković GM, Rumora L, Barišić K. The paraoxonase 1, 2 and 3 in humans. *Biochem Med (Zagreb)*. 2011;21(2):122–130. doi: <https://doi.org/10.11613/bm.2011.020>
39. Rozenberg O, Shih DM, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) attenuates macrophage oxidative status: studies in PON1 transfected cells and in PON1 transgenic mice. *Atherosclerosis*. 2005;181(1):9–18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.12.030>
40. Altenhofer S, Witte I, Teiber JF. One enzyme, two functions: PON2 prevents mitochondrial superoxide formation and apoptosis independent from its lactonase activity. *J Biol Chem*. 2010;285(32):24398–24403. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.m110.118604>
41. Devarajan A, Bourquard N, Hama S. Paraoxonase 2 deficiency alters mitochondrial function and exacerbates the development of atherosclerosis. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14(3):341–351. doi: <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3430>
42. Giordano G, Cole TB, Furlong CE, Costa LG. Paraoxonase 2 (PON2) in the mouse central nervous system: a neuroprotective role? *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011;256(3):369–378. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.02.014>
43. Bourquard N, Ng CJ, Reddy ST. Impaired hepatic insulin signalling in PON2-deficient mice: a novel role for the PON2/ apoE axis on the macrophage inflammatory response. *Biochem J*. 2011;436(1):91–100. doi: <https://doi.org/10.1042/bj20101891>
44. Dhananjayan R, Koundinya KS, Malati T, Kutala VK. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Clin Biochem*. 2016;31(4):372–379. doi: <https://doi.org/10.1007/s12291-015-0516-y>
45. Худякова Н.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с гематологическими нарушениями и сердечно-сосудистыми осложнениями при диабетической нефропатии // *Научный аспект*. — 2015. — №3. — С. 271–281. [Hudiyakova NV, Pchelin IYu, Shishkin AN. Vzaimosvyaz' gipergomotsisteinonii s gematologicheskimi narusheniyami i serdechno-sosudistymi oslozhneniyami pri diabeticheskoi nefropatii. *Nauchnii aspekt*. 2015;(2):271–281. (In Russ).]
46. Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, et al. Biomarkers in diabetic retinopathy. *Rev Diabet Stud*. 2015;12(1–2):159–195. doi: <https://doi.org/10.1900/RDS.2015.12.159>
47. Stirban A, Gawlowski T, Roden M. Vascular effects of advanced glycation endproducts: clinical effects and molecular mechanisms. *Mol Metab*. 2013;3(2):94–108. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2013.11.006>
48. Ahmad S, Siddiqui Z, Rehman S, et al. A glycation angle to look into the diabetic vasculopathy: cause and cure. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(4):352–364. doi: <https://doi.org/10.2174/1570161115666170327162639>
49. Kohata Y, Ohara M, Nagaike H, et al. Association of hemoglobin A1c, 1,5-anhydro-D-glucitol and glycated albumin with oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study. *Diabetes Ther*. 2020;11(3):655–665. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00772-7>
50. Ravi R, Ragavachetty NN, Subramaniam RB. Effect of advanced glycation end product on paraoxonase 2 expression: Its impact on endoplasmic reticulum stress and inflammation in HUVECs. *Life Sci*. 2020;246:117397. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117397>
51. De la Cruz-Ares S, Cardelo MP, Gutiérrez-Mariscal FM, et al. Endothelial dysfunction and advanced glycation end products in patients with newly diagnosed versus established diabetes: from the CORDIOPREV study. *Nutrients*. 2020;12(1):E238. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12010238>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Иванов Алексей Николаевич**, д.м.н., доцент [**Alexey N. Ivanov**, Sc.D.]; адрес: Россия, 410054, Саратов, ул. Большая Садовая, д. 137 [address: 137 Bol'shaya Sadovaya street, 410054 Saratov, Russia]; e-mail: lex558452@gmail.com, SPIN-код: 3397-1840, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4061-5221>

Попыхова Эра Борисовна, к.б.н. [Era B. Popyhova, PhD]; e-mail: PopyhovaEB@mail.ru, SPIN-код: 7810-3930, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7662-4755>

Степанова Татьяна Вячеславовна [Tatiana V. Stepanova]; e-mail: cnil-sgmu@mail.ru, SPIN-код: 2744-9679, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8439-8033>

Лагутина Дарья Дмитриевна [Dar'ya D. Lagutina]; e-mail: cnil-sgmu@mail.ru; SPIN-код: 5786-2514, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6219-3846>

Кириязи Татьяна Святославовна, к.б.н. [Tatiana S. Kiriazzi, PhD]; e-mail: fev.6171@yandex.ru, SPIN-код: 5010-4870, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6332-5249>

ЦИТИРОВАТЬ:

Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д., Кириязи Т.С., Иванов А.Н. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 47-55. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.14341/probl12212>

TO CITE THIS ARTICLE:

Popyhova EB, Stepanova TV, Lagutina DD, Kiriazzi TS, Ivanov AN. The Role of Diabetes in the Onset and Development of Endothelial Dysfunction. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):47-55. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.14341/probl12212>