

Коллектив авторов 2026
УДК 616.12-092:61

Быков Ю.В.¹, Батурин В.А.¹, Воробьёва А.П.^{1,2}, Массоров В.В.²

Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, 355017, Ставрополь, улица Мира, д. 310

²ГБУЗ ГК «Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского», 355002, Ставрополь, улица Пономарёва, д. 5

Сосудистые осложнения являются частыми проявлениями сахарного диабета (СД), патогенез которых окончательно не изучен. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) рассматривается как важный патофизиологический механизм формирования макро- и микрососудистых осложнений при СД. К основным звеньям патогенеза ЭД при диабетических осложнениях относят хроническую гипергликемию, оксидативный стресс, апоптоз, аутофагию, стресс эндоплазматического ретикулума и воспалительные реакции. Эти состояния вызывают повреждение эндотелиальных клеток и зачастую действуют по синергическому механизму. Данные патологические процессы приводят к снижению вазодилатации и нарушению сосудистого гомеостаза, что вызывает васкулопатию на фоне СД 1-го и 2-го типов. В патогенезе ЭД задействовано нарушение большого количества сигнальных путей, выработка свободных радикалов, адгезия лейкоцитов к сосудистой стенке, снижение синтеза вазодилатирующих медиаторов и активация провоспалительных цитокинов. Лучшее понимание патогенеза ЭД позволит снизить риск возникновения сосудистых диабетических осложнений за счёт своевременного фармакологического воздействия на основные патогенетические процессы.

Ключевые слова: диабетические осложнения; эндотелиальная дисфункция; гипергликемия; оксидативный стресс; апоптоз; аутофагия; воспаление; стресс эндоплазматического ретикулума

Для цитирования: Быков Ю.В., Батурин В.А., Воробьёва А.П., Массоров В.В. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 187-194.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.187-194

Для корреспонденции: Быков Юрий Витальевич, e-mail: yubikov@gmail.com

Участие авторов: концепция, написание текста статьи – Быков Ю.В.; поиск и анализ научной литературы, написание текста – Воробьёва А.П., Массоров В.В.; концепция, коррективировка и редактирование – Батурин В.А. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей – все авторы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.12.2024

Принята 10.02.2026

Опубликована 30.06.2026

Bykov Yu.V.¹, Baturin V.A.¹, Vorobyova A.P.^{1,2}, Massorov V.V.²

Endothelial dysfunction in the pathogenesis of complications of diabetes mellitus

¹Stavropol State Medical University, 355017, Stavropol, Russia, Mira str., 310

²Children's City Clinical Hospital named G.K. Filippsky, 355002, Stavropol, Ponomareva str. 5

Vascular complications are common manifestations of diabetes mellitus (DM). The pathogenesis of these conditions has not been fully understood. Endothelial dysfunction (ED) is considered as an important pathogenetic mechanism for the formation of macro- and microvascular complications in DM. The main links in the pathogenesis of ED in diabetic complications include chronic hyperglycemia, oxidative stress, apoptosis, autophagy, endoplasmic reticulum stress and inflammatory reactions. These conditions cause damage to endothelial cells, often acting by a synergistic mechanism. These pathological processes lead to a decrease in vasodilation and impaired vascular homeostasis, which causes vasculopathy against the background of type 1 and type 2 diabetes. The pathogenesis of ED involves a violation of a large number of signaling pathways, the production of free radicals, the adhesion of leukocytes to the vascular wall, a decrease in the synthesis of vasodilating mediators and the activation of proinflammatory cytokines. A better understanding of the pathogenesis of ED will reduce the risk of vascular diabetic complications due to timely pharmacological effects on the main pathogenetic processes.

Keywords: diabetic complications; endothelial dysfunction; hyperglycemia; oxidative stress; apoptosis; autophagy; inflammation; stress of the endoplasmic reticulum

For Citation: Bykov Yu.V., Baturin V.A., Vorobyova A.P., Massorov V.V. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of complications of diabetes mellitus. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 187–194. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.187-194

For correspondence: Yuri V. Bykov, e-mail: yubykov@gmail.com

Author's contribution: concept, writing the text – Bykov Yu. V. search and analysis of scientific literature, writing the text – Vorobyova A.P., Massorov V.V.; concept, correction and editing – Baturin V.A. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

Information about the authors:

Bykov Yu.V., <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Baturin V.A. <https://orcid.org/0000-0002-6892-3552>

Vorobyova A.P. <https://orcid.org/0000-0002-0082-1971>

Massorov V.V. <https://orcid.org/0009-0008-4009-1783>

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 03.12.2024

Accepted 10.02.2026

Published 30.06.2026

Введение

Сахарный диабет (СД) – хроническое и тяжёлое нарушение обмена веществ, характеризующееся постоянным высоким уровнем глюкозы в крови [1–3]. Число людей, страдающих СД во всём мире, в 2021 году составляло около 537 миллионов, а по прогнозам к 2045 году их количество увеличится до 783 миллионов человек [1, 2]. В то время как лечение СД в основном является симптоматическим и сосредоточено на компенсации углеводного обмена, растущее бремя этого заболевания в основном связано с его макро- и микрососудистыми осложнениями [1–4]. СД 2 типа принципиально отличается от СД 1 типа тем, что он сопровождается периодом гиперинсулинемии на фоне инсулинорезистентности и характеризуется поздним, а не ранним началом гипергликемии [2]. При СД 1 типа сосудистые осложнения возникают в результате острой гипергликемии, тогда как при СД 2 типа эндотелиальная дисфункция (ЭД) только усугубляется, а не провоцируется гипергликемией; наиболее важными факторами здесь являются резистентность к инсулину и дислипидемия [5–7]. Целью данного обзора являлся анализ современной научной литературы по освещению патофизиологических механизмов эндотелиальной дисфункции (ЭД) в развитии сосудистых осложнений при СД.

Методы

Поиск источников для настоящего обзора проводили в электронных библиографических базах PubMed/

MEDLINE и Google Scholar; для отечественных публикаций дополнительно использовали РИНЦ (eLIBRARY.ru). Поиск выполняли по ключевым словам и их сочетаниям на русском и английском языках: «сахарный диабет», «диабетические осложнения», «эндотелиальная дисфункция» / diabetes mellitus, diabetic complications, endothelial dysfunction, а также по тематическим терминам, отражающим основные обсуждаемые механизмы: hyperglycemia, oxidative stress/ROS, apoptosis/caspase, autophagy, endoplasmic reticulum stress/UPR, inflammation/NF-κB, eNOS/NO, NADPH oxidase/NOX, protein kinase C/PKC, advanced glycation end products/AGEs, glycocalyx, VCAM-1/ICAM-1, endothelin-1/ET-1, VEGF. Глубина библиографического поиска соответствовала периоду 1999–2024 гг. (включая наиболее современные публикации последних лет); дополнительно просматривали списки литературы релевантных работ для выявления дополнительных источников по теме. В обзор включали оригинальные экспериментальные (*in vitro/in vivo*) и клинические исследования, а также систематические обзоры и обобщающие публикации, посвящённые патофизиологическим механизмам эндотелиальной дисфункции при сосудистых осложнениях сахарного диабета.

Эндотелий и эндотелиальная дисфункция

Сосудистый эндотелий, основным компонентом которого служат эндотелиальные клетки (ЭКЛ), представляет собой непрерывную оболочку внутри сосудистой системы, которая отвечает за поддержание сосудистого гоме-

остаза [1, 7–10]. ЭКл являются ключевыми участниками процесса ангиогенеза; именно они регулируют сосудистый тонус при физиологических и патологических состояниях [2]. Сосудистый эндотелий обеспечивает важные антиоксидантные, противовоспалительные и антитромботические свойства [1, 7–9], а также регулирует проницаемость сосудов, адгезию, миграцию и пролиферацию клеток [3]. ЭКл, реагируя на многочисленные механические раздражители, высвобождают различные вазодилатирующие медиаторы, такие как оксид азота (NO) и простациклин [2].

ЭД – это потеря физиологических свойств эндотелия со сдвигом в сторону вазоконстрикторного, протромботического и провоспалительного состояния, что вызывает повреждение артериальной стенки [1, 10, 11]. При ЭД уменьшается биодоступность NO (мощного вазодилатора) и выработка эндотелиальных факторов, что приводит к снижению вазодилатации, нарушению кровотока и повышению артериального давления [12]. ЭД может лежать в основе патогенеза многих заболеваний, в том числе СД и его осложнений [7, 9, 13]. Считается, что дисфункция эндотелия сосудов, которая характеризуется хроническим воспалением, повышенной проницаемостью, адгезией лейкоцитов и старением клеток, является начальной стадией васкулопатии и важным прогностическим показателем диабетических сосудистых осложнений [3]. Показано, что при СД эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS), а также ренин-ангиотензин-альдостероновая и калликреин-кининовая системы не в состоянии поддерживать нормальный сосудистый гомеостаз в условиях хронической гипергликемии и провоспалительной активации [11].

Основные звенья патогенеза эндотелиальной дисфункции при осложнениях сахарного диабета

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития ЭД при СД 1 и 2 типов, сложны и включают в себя хроническую гипергликемию, оксидативный стресс (ОС), воспаление, нарушения процессов аутофагии и другие факторы [11]. Рассмотрим их более подробно.

Хроническая гипергликемия

Считается, что главным и ведущим фактором повреждения ЭКл при СД является хроническая гипергликемия, в результате чего нарушается барьерная функция сосудистой стенки [1, 3, 13–16]. Основные патогенетические звенья, связанные с диабетическими сосудистыми осложнениями, вызванными гипергликемией, в основном сосредоточены на активации четырёх механизмов:

образование конечных продуктов гликирования (КПГ), активация протеинкиназы C (PKC), нарушение полиолового и гексозаминового путей [3, 16]. Известно, что КПГ при диабетических осложнениях усиливают проявления ОС [1, 3, 13–15]. Например, показано, что выраженность ЭД пропорциональна уровню КПГ в плазме крови у пациентов с СД 2 типа и коронарным атеросклерозом [3]. Гипергликемия вызывает повышенную продукцию активных форм кислорода (АФК), что приводит к повреждению митохондриальной ДНК в ЭКл [16]. АФК на фоне хронической гипергликемии также нарушают метаболизм и функционирование сигнальных систем ЭКл за счёт изменения активности ферментов (например, PKC), что вызывает нарушение миграции, пролиферации и выживаемости клеток [9, 14]. Высокий уровень глюкозы стимулирует сигнальный путь PKC β -p66shc, вызывая активацию транскрипционного фактора NF- κ B, повышение экспрессии межклеточных молекул адгезии-1 (ICAM-1), что провоцирует прогрессию диабетических осложнений (например, появление диабетической стопы) [17]. Помимо этого, вызванная гипергликемией активация пути PKC- δ в ЭКл снижает эффект фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [3].

В экспериментах *in vivo* показано, что среда с высоким содержанием глюкозы приводит к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатационной способности и снижению выработки eNOS [9, 15, 18]. ЭД на фоне хронической гипергликемии может возникнуть вследствие нарушения синтеза НАДФН-оксидазы 1 и 2 (NOX₁ и NOX₂) [18]. Например, избыточная продукция супероксида NOX₁ и NOX₂ в ответ на высокий уровень глюкозы приводит к нарушению эндотелиальной функции и резистентности к инсулину [18]. Помимо этого, гипергликемия вызывает хроническое сосудистое воспаление, поддерживаемое усиленной выработкой провоспалительных цитокинов, таких как: фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6), моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1), и активацией пути фактора NF- κ B, что приводит к апоптозу ЭКл [19].

Оксидативный стресс

Чрезмерная выработка свободных радикалов (АФК) и сниженная активность антиоксидантных ферментов вызывают ОС [1, 16]. Исследования показывают, что ОС способствует выраженной ЭД и сосудистым осложнениям при СД [2]. Высокий уровень выработки АФК и/или низкая антиокислительная активность могут привести к дисфункции эндотелиальных митохондрий [20]. ОС увеличивает проницаемость сосудов, способству-

ет адгезии лейкоцитов на стенках кровеносных сосудов, вызывает изменения в эндотелиальной сигнальной трансдукции и редокс-регулируемых факторах транскрипции [16]. Результатом ОС в ЭКл являются ингибирование выработки eNOS, уменьшение продукции и биодоступности NO, что приводит к нарушению вазомоторной функции [9].

На фоне ОС нарушаются основные факторы, регулирующие функции ЭКл: ангиопоэтин-1 (Ang-1), молекулы адгезии эндотелиальных клеток (ESAM), эндотелин-1 (ET-1) и другие [3]. Например, уровни ET-1 в плазме крови повышаются у пациентов с диабетическими сосудистыми осложнениями, а сверхэкспрессия ET-1 напрямую ингибирует высвобождение eNOS и NO, что вызывает вазоконстрикцию [21]. Кроме того, активная продукция ET-1 на фоне ОС способствует развитию атеросклероза при СД [22].

Известно, что АФК в первую очередь вырабатываются семейством NOX в фагоцитарных клетках [1]. Количество NOX₁ и NOX₄ было повышено в сосудистой стенке у животных с СД 1 и 2 типов [23, 24]. Ангиотензинпревращающий фермент-2 (ACE2) способствует сосудистой вазодилатации и может ингибировать продукцию АФК, вызванную NOX в ЭКл [1], однако при диабетическом поражении почек у мышей количество этого фермента резко снижено [25].

АФК связаны с окислением липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), генерируя окисленные липопротеины низкой плотности (ок-ЛПНП), которые удаляются из системного кровотока путём связывания с рецепторами на поверхности макрофагов [16]. Ок-ЛПНП стимулируют активацию каспаз (протеолитические ферменты, играющие важную роль в процессах некроза и воспаления) и апоптоз ЭКл [16]. Известно, что митохондриальный белок поглощения кальция 1 (MICU₁) во внутренней мембране митохондрий регулирует поглощение кальция и поддерживает его гомеостаз [1]. Эндотелиальная экспрессия MICU₁ снижается при сосудистых осложнениях СД, включая диабетическую кардиомиопатию [1]. Ингибирование MICU₁ приводит к увеличению продукции митохондриальных АФК [26]. Дисфункция митохондрий на фоне ОС вызывает повышенное окисление пальмитоилкарнитина (производное карнитина, участвующее в метаболизме жирных кислот), снижение окисления пирувата и уменьшение выработки разобщающего белка 2 – UCP2 (белок внутренней мембраны митохондрий) [1]. Эти результаты свидетельствуют о том, что хроническая гипергликемия может вызывать чрезмерное образование митохондриальных АФК за счёт увеличения окислительного повреждения жирных кислот

или нарушения системы окислительного фосфорилирования митохондрий [27].

Апоптоз

Апоптоз, и особенно апоптоз ЭКл, может иметь большое значение в развитии ЭД и сосудистых осложнений при СД [3, 15]. Недавнее исследование показало, что у мышей с СД, связанным с дефицитом лиганда, индуцирующего TNF-α, наблюдалась усиленная инфильтрация макрофагов и апоптоз в островках поджелудочной железы (ПЖ) [28]. Кроме того, известно, что подавление ядерного фактора эритроидного происхождения 2 (Nrf2) увеличивает апоптоз и риск развития сосудистых диабетических осложнений у животных [1]. Показано, что высокий уровень глюкозы вызывает апоптоз ЭКл посредством последовательной активации Jun N-концевой киназы (JNKs) и каспазы-3 [2]. Исследования показывают, что каспаза-12, медиатор апоптоза в ответ на стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР), может активировать каспазу-3, усиливая тем самым процессы апоптоза [29]. TNF-α, ещё один известный активатор пути JNK и индуктор апоптоза ЭКл, усиливает ОС на фоне хронической гипергликемии и ингибирует выработку eNOS [30, 31]. Антиапоптотические эффекты могут быть опосредованы такими механизмами, как нитрозилирование и инактивация каспазы 1, 3, 8 и 12 [3]. NO ингибирует апоптоз в ряде типов клеток, включая ЭКл [3]. Другие механизмы включают повышение регуляции антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-XL [3].

Аутофагия

Аутофагия – относительно консервативный каталитический процесс, который обеспечивает обновление органелл, а также метаболические потребности, и играет важную роль в ЭКл, поддерживая эндотелиальный гомеостаз [32, 33]. Нарушение процессов аутофагии связано с ЭД при макро- и микрососудистых осложнениях СД [33]. Аутофагия может быть вызвана повреждением ДНК, ОС, стрессом ЭР и другими факторами [32]. Процесс регуляции аутофагии достаточно сложен и включает в себя контроль таких сигнальных путей, как мишень рапамицина млекопитающих (mTOR), митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK), сиртуины (SIRT) и другие [1].

КПГ на фоне хронической гипергликемии активирует различные сигнальные пути, включая янус-киназу и сигнальный белок-трансдуктор (JAK-STAT), фосфоинозитид-3-киназу (PI3K), MAPK или внеклеточные сигнально-регулируемые киназы (ERKs), которые запускают процессы аутофагии [32, 34]. Однако в боль-

шинстве случаев аутофагия является адаптивной реакцией и действует как защитный клеточный механизм для стабилизации внутриклеточной среды во время дебюта сосудистых диабетических осложнений [32, 35]. Например, активация аутофагии в ЭКл аорты может уменьшить воспаление в зоне сосудистой стенки, ускорить регенерацию на фоне атеросклероза у крыс с СД, что указывает на то, что аутофагия защищает от сосудистых поражений при СД [36]. Напротив, другой механизм эндотелиального повреждения, вызванного гипергликемией, достигается путём снижения регуляции аутофагии [37]. Обнаружено, что инсулинорезистентность и активация воспалительного ответа могут вызывать аутофагию ЭК, которая запускает прогрессию сосудистых диабетических осложнений [38]. В связи с этим на данный момент пока неясно, может ли активация или инактивация аутофагии ингибировать или способствовать процессу повреждения эндотелия сосудов при СД [36].

Стресс эндоплазматического ретикулаума

ЭР играет ключевую роль в качестве центральной эукариотической мембранной органеллы, отвечающей за синтез и созревание мембранных и секретируемых белков, биосинтез липидов и хранение кальция [2]. Различные патологические клеточные процессы (ишемия, гипоксия, ОС и повышенный синтез белка) приводят к нарушению функции ЭР и создают состояние, характеризующееся как «стресс ЭР», которое приводит к активации сложной сигнальной сети, называемой «ответом на развёрнутые белки» (UPR) [2, 39]. Реакция UPR и стресс ЭР имеют решающее значение для нормального клеточного гомеостаза, а также играют важную роль в патогенезе многих заболеваний, в том числе при сосудистых осложнениях СД [40]. Стресс ЭР рассматривается как одно из звеньев патогенеза, которое объясняет связь между резистентностью к инсулину и дисфункцией сосудистого эндотелия [39]. Некоторые исследования выявили возможную связь между стрессом ЭР на фоне СД и дисфункцией ЭКл [2].

У мышей с инактивацией PERK-сигнального пути, у которых развивается тяжёлая гипергликемия, наблюдались дефектная пролиферация островков ПЖ и повышенный апоптоз, вызванный стрессом ЭР [2]. Известно, что ожирение – одна из основных причин СД 2 типа, вызывает стресс ЭР в периферических тканях за счёт активации JNK-зависимого серинового фосфорилирования IRS, что приводит к инсулинорезистентности [41]. Повышенный уровень TNF- α в ЭКл провоцирует стресс ЭР, который ингибирует сигнализацию IRS с помощью

механизмов, зависящих от JNK и ядерного фактора каппа В (NF- κ B) [39]. Также важно отметить, что ингибирование выработки eNOS, которое происходит в условиях хронической гипергликемии и ОС, также может вызывать стресс ЭР в ЭКл [39].

Воспаление

Повышенная воспалительная активация связана с диабетическими сосудистыми осложнениями, в связи с тем, что хроническая гипергликемия может активировать различные пути и провоспалительные факторы, которые вызывают ЭД [1, 2]. Некоторые исследования выявили разрушительное провоспалительное действие NF- κ B, TNF- α и IL-6 на ЭД при СД [15, 42]. Известно, что TNF- α может активировать внутриклеточные сигнальные пути в различных воспалительных сигнальных системах, таких как JNK и ингибитор β -субъединицы киназы ядерного фактора каппа-В (IKK β), что приводит к нарушению действия инсулина [43]. В нормальных условиях инсулин активирует путь PI3K, который фосфорилирует eNOS в Ser 1177 в ЭКл для выработки NO и поддержания нормальной эндотелиальной функции [44]. В состоянии резистентности к инсулину этот механизм нарушается, что приводит к дисбалансу между путями PI3K/PKB и MAPK/(ERK) [1]. Активация пути MAPK может высвобождать воспалительные медиаторы, такие как белок адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1), молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), Е-селектин и ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), которые могут нарушить нормальную функцию эндотелия [45]. У пациентов с СД наблюдается повышение количества VCAM-1 и ICAM-1 (молекулы адгезии лейкоцитов) в сыворотке крови, что связано с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [2]. Кроме того, провоспалительные факторы транскрипции NF- κ B, JNK, MAPK, регулируются клеточным окислительно-восстановительным состоянием, и их выработка увеличивается на фоне ОС при СД [11]. Кроме того, уровни VEGF были существенно выше при воспалительной реакции у пациентов с СД и играют важную роль в прогрессии микрососудистых осложнений [46].

Хроническое воздействие глюкоксичности и липотоксичности при СД вызывает провоспалительный фенотип в макрофагах, находящихся или проникающих в жировую ткань и сосудистую сеть [11]. Сосудистый эндотелий может усиливать адгезию лейкоцитов и привлечение воспалительных клеток к артериальной стенке, в первую очередь через хемокин CCL2, тем самым способствуя отложению липидов и облегчая образова-

ние атеросклеротических бляшек [11]. Проатерогенные факторы при ожирении и СД 2 типа, такие как окисленные липиды и ангиотензин II, повышают активность NF-κB и MAPK в ЭКл и способствуют активации провоспалительных цитокинов (например, IL-6), хемокинов (например, CCL2, IL-8), экспрессии молекул адгезии (ICAM-1) и активации индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) [11]. Человеческие аортальные эндотелиальные клетки (HAECs) на фоне гипергликемии продемонстрировали эпигенетические изменения в субъединице p65 гена NF-κB с повышенной экспрессией провоспалительных медиаторов: моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), VCAM-1, ICAM-1 и IL-6 [47].

Заключение

ЭД играет важную роль в патогенезе сосудистых осложнений СД 1 и 2 типов. Ведущим триггером в поражении ЭКл является хроническая гипергликемия, которая в последующем запускает процессы ОС, апоптоза, стресса ЭР и воспаления. Патогенетические звенья возникновения и развития ЭД являются последовательными и синергическими процессами, которые приводят к возникновению макро- и микрососудистых диабетических осложнений. Своевременная диагностика и коррекция патогенетических нарушений уменьшат выраженность и снижат риск возникновения сосудистых осложнений при СД.

Литература

(п.п. 1–5; 7–8; 10–12; 14–47 см References)

6. Воробьева А.П., Быков Ю.В., Батурин В.А., Муравьева А.А. Маркеры повреждения гликокаликса при осложнениях сахарного диабета. *Современные проблемы науки и образования*. 2023; (4): 141. <https://doi.org/10.17513/spno.32783>
9. Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д. и др. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции.

Проблемы эндокринологии. 2020; 66(1): 47–55. <https://doi.org/10.14341/probl12212>

13. Воробьева А.П., Быков Ю.В., Батурин В.А., Массоров В.В. Роль гликокаликса в патогенезе осложнений сахарного диабета. *Забайкальский медицинский вестник*. 2024; (2): 80–9. https://doi.org/10.52485/19986173_2024_2_80

References

1. Yang D.R., Wang M.Y., Zhang C.L., Wang Y. Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: a comprehensive review of mechanisms and implications. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2024; 15: 1359255. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1359255>
2. Basha B., Samuel S.M., Triggler C.R., Ding H. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: possible involvement of endoplasmic reticulum stress? *Exp. Diabetes. Res.* 2012; 2012(1): 481840. <https://doi.org/10.1155/2012/481840>
3. An Y., Xu B.T., Wan S.R. et al. The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction. *Cardiovasc. Diabetol.* 2023; 22(1): 237. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01965-7>
4. Tomic D., Shaw J.E., Magliano D.J. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2022; 18(9): 525–39. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00690-7>
5. Bakker W., Eringa E.C., Sipkema P., Van Hinsbergh V.W.M. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. *Cell and Tissue Research*. 2009; 335(1): 165–89. <https://doi.org/10.1007/s00441-008-0685-6>
6. Vorobyeva A.P., Bykov Yu.V., Baturin V.A., Muravyeva A.A. Markers of glycocalyx damage in complications of diabetes mellitus. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya (Modern problems of science and education)*. 2023; (4) 141. (In Russian) <https://doi.org/10.17513/spno.32783>
7. Dubsky M., Veleba J., Sojakova D. et al. Endothelial Dysfunction in Diabetes Mellitus: New Insights. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(13): 10705. <https://doi.org/10.3390/ijms241310705>
8. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: Testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007; 115(10): 1285–95. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859>
9. Popyhova E.B., Stepanova T.V., Lagutina D.D. et al. The role of diabetes mellitus in the occurrence and development of endothelial dysfunction. *Problemy`e`ndokrinologii (Problems of Endocrinology)*. 2020; 66(1): 47–55. (In Russian) <https://doi.org/10.14341/probl12212>
10. Triggler C.R., Ding H. A review of endothelial dysfunction in diabetes: a focus on the contribution of a dysfunctional eNOS. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2010; 4(3): 102–15. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2010.02.004>
11. Sena C.M., Carrilho F., Seica R.M. “Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes: Targeting Inflammation”, *Endothelial Dysfunction – Old Concepts and New Challenges*, ed. by Lenasi H. London: IntechOpen, 2018. <https://doi.org/10.5772/intechopen.76994>
12. Godo S., Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2017; 37(9): e108–14. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309813>

13. Vorobyova A.P., Bykov Yu.V., Baturin V.A., Massorov V.V. The role of glycocalyx in the pathogenesis of diabetes mellitus diseases. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik (Transbaikalian Medical Bulletin)*. 2024; (2): 80–9. (In Russian) https://doi.org/10.52485/19986173_2024_2_80
14. Hemling P., Zibrova D., Strutz J. et al. Hyperglycemia-induced endothelial dysfunction is alleviated by thioredoxin mimetic peptides through the restoration of VEGFR-2-induced responses and improved cell survival. *Int. J. Cardiol.* 2020; 308: 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.12.065>
15. Xu S., Ilyas I., Little P.J. et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies. *Pharmacol. Rev.* 2021; 73(3): 924–67. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000096>
16. Scioli M.G., Storti G., D'Amico F. et al. Oxidative Stress and New Pathogenetic Mechanisms in Endothelial Dysfunction: Potential Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets. *J. Clin. Med.* 2020; 9(6): 1995. <https://doi.org/10.3390/jcm9061995>
17. Liu Z., Hu L., Zhang T. et al. PKC β increases ROS levels leading to vascular endothelial injury in diabetic foot ulcers. *Am. J. Transl. Res.* 2020; 12(10): 6409–21. PMID: 33194039
18. Meza C.A., La Favor J.D., Kim D.H., Hickner R.C. Endothelial Dysfunction: Is There a Hyperglycemia-Induced Imbalance of NOX and NOS? *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(15): 3775. <https://doi.org/10.3390/ijms20153775>
19. Evans J.L., Goldfine I.D. A new road for treating the vascular complications of diabetes: So let's step on the gas. *Diabetes*. 2016; 65(2): 346–8. <https://doi.org/10.2337/dbi15-0029>
20. Shenouda S.M., Widlansky M.E., Chen K. et al. Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation*. 2011; 124(4): 444–53. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014506>
21. Idris-Khodja N., Ouerd S., Mian M.O.R. et al. Endothelin-1 overexpression exaggerates Diabetes-Induced endothelial dysfunction by altering oxidative stress. *Am. J. Hypertens.* 2016; 29(11): 1245–51. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw078>
22. Ouerd S., Idris-Khodja N., Trindade M. et al. Endothelin-1 overexpression in type 1 diabetes worsens atherosclerosis and immune cell infiltration via NOX1. *Cardiovasc. Res.* 2021; 117(4): 1144–53. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa168>
23. Liang C.F., Liu J.T., Wang Y. et al. Toll-like receptor 4 mutation protects obese mice against endothelial dysfunction by decreasing NADPH oxidase isoforms 1 and 4. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013; 33(4): 777–84. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.301087>
24. Njeim R., Braych K., Ghadieh H.E. et al. VEGF-A: A novel mechanistic link between CYP2C-derived EETs and nox4 in diabetic kidney disease. *Diabetes*. 2023; 72(7): 947–57. <https://doi.org/10.2337/db22-0636>
25. Lovren F., Pan Y., Quan A. et al. Angiotensin converting enzyme-2 confers endothelial protection and attenuates atherosclerosis. *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.* 2008; 295(4): H1377–84. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00331.2008>
26. Shi X., Liu C., Chen J. et al. Endothelial MICU1 alleviates diabetic cardiomyopathy by attenuating nitrative stress-mediated cardiac microvascular injury. *Cardiovasc. Diabetol.* 2023; 22(1): 216. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01941-1>
27. Broniarek I., Koziel A., Jarmuszkiewicz W. The effect of chronic exposure to high palmitic acid concentrations on the aerobic metabolism of human endothelial EA.hy926 cells. *Pflügers Arch. – Eur. J. Physiol.* 2016; 468(9): 1541–54. <https://doi.org/10.1007/s00424-016-1856-z>
28. Di Bartolo B.A., Chan J., Bennett M.R. et al. TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) protects against diabetes and atherosclerosis in *Apoe*^{-/-} mice. *Diabetologia*. 2011; 54(12): 3157–67. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2308-0>
29. Rao R.V., Ellerby H.M., Bredesen D.E. Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program. *Cell Death and Differentiation*. 2004; 11(4): 372–80. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401378>
30. Quan Y., Jiang C.T., Xue B. et al. High glucose stimulates TNF α and MCP-1 expression in rat microglia via ROS and NF- κ B pathways. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2011; 32(2): 188–93. <https://doi.org/10.1038/aps.2010.174>
31. Zhang H., Zhang J., Ungvari Z., Zhang C. Resveratrol improves endothelial function: role of TNF α and vascular oxidative stress. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2009; 29(8): 1164–71. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.187146>
32. Shen J., San W., Zheng Y. et al. Different types of cell death in diabetic endothelial dysfunction. *Biomed Pharmacother.* 2023; 168: 115802. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115802>
33. Salemkour Y., Lenoir O. Endothelial Autophagy Dysregulation in Diabetes. *Cells*. 2023; 12(6): 947. <https://doi.org/10.3390/cells12060947>
34. Sruthi C.R., Raghu K.G. Advanced glycation end products and their adverse effects: The role of autophagy. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2021; 35(4): e22710. <https://doi.org/10.1002/jbt.22710>
35. Maiuolo J., Gliozzi M., Musolino V. et al. From Metabolic Syndrome to Neurological Diseases: Role of Autophagy. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021; 9: 651021. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.651021>
36. Liu H., Wang X., Gao H. et al. Physiological and pathological characteristics of vascular endothelial injury in diabetes and the regulatory mechanism of autophagy. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023; 14: 1191426. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1191426>
37. Niu C., Chen Z., Kim K.T. et al. Metformin alleviates hyperglycemia-induced endothelial impairment by downregulating autophagy via the hedgehog pathway. *Autophagy*. 2019; 15(5): 843–70. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1569913>
38. D'Onofrio N., Prattichizzo F., Marfella R. et al. SIRT3 mediates the effects of PCSK9 inhibitors on inflammation, autophagy, and oxidative stress in endothelial cells. *Theranostics*. 2023; 13(2): 531–2. <https://doi.org/10.7150/thno.80289>
39. Kassan M., Galán M., Choi S.K., Matrougui K. Endoplasmic Reticulum Stress and Microvascular Endothelial Dysfunction in Diabetes. *J. Diabetes Metab.* 2011; 2(9): 108e. <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000108e>
40. Hummasti S., Hotamisligil G.S. Endoplasmic reticulum stress and inflammation in obesity and diabetes. *Circulation Research*. 2010; 107(5): 579–91. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.225698>
41. Özcan U., Cao Q., Yilmaz E. et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*. 2004; 306(5695): 457–61. <https://doi.org/10.1126/science.1103160>

42. Meyerovich K., Ortis F., Cardozo A.K. The non-canonical NF- κ B pathway and its contribution to β -cell failure in diabetes. *J. Mol. Endocrinol.* 2018; 61(2): F1–6 <https://doi.org/10.1530/jme-16-0183>
43. Arkan M.C., Hevener A.L., Greten F.R. et al. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat. Med.* 2005; 11(2): 191–8. <https://doi.org/10.1038/nm1185>
44. Dimmeler S., Fleming I., Fisslthaler B. et al. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature.* 1999; 399(6736): 601–5. <https://doi.org/10.1038/21224>
45. Janus A., Szahidewicz-Krupska E., Mazur G., Doroszkowski A. Insulin resistance and endothelial dysfunction constitute a common therapeutic target in cardiometabolic disorders. *Mediators of Inflammation.* 2016; 2016(1): 3634948. <https://doi.org/10.1155/2016/3634948>
46. Zhang Q., Fang W., Ma L. et al. VEGF levels in plasma in relation to metabolic control, inflammation, and microvascular complications in type-2 diabetes: A cohort study. *Medicine.* 2018; 97(15): e0415. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010415>
47. Brasacchio D., Okabe J., Tikellis C. et al. Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail. *Diabetes.* 2009; 58(5): 1229–36. <https://doi.org/10.2337/db08-1666>

Сведения об авторах:

Быков Юрий Витальевич, канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета Минздрава России, e-mail: yubykov@gmail.com

Батурин Владимир Александрович, докт. мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета Минздрава России, e-mail: prof.baturin@gmail.com

Воробьева Анна Павловна, асс. каф. скорой и неотложной медицинской помощи с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета, Минздрава России, e-mail: a.v.955@yandex.ru

Массоров Владислав Викторович, врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ СК «Ставропольская детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского», e-mail: vladislav.massorov@yandex.ru