

А.А. Дүйсенбек*, Н.Т. Аблайханова, А.Т. Қалдықараева, А.Е. Есенбекова,
Б. Мухитдин, З.Б. Есимсиитова, Л. Қожамжарова

Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан
**Хат-хабарларға арналған автор: ayaulym040917@gmail.com*

2 типті қант диабеті бар науқастарда эндотелиальды дисфункциямен байланысты тамырлы асқынулар

Мақалада қант диабеті және оның асқынуларына, эндотелиальды дисфункцияның пайда болу механизміне және олардың өзара байланысына арналған 50-ден астам әдебиеттер талданды. 2 типті қант диабеті жүрек-қан тамырлар асқынуларының қаупін едәуір арттыратын созылмалы ауру болып табылады. Эндотелиальды дисфункция, диабеттік тамырлы асқынуларды диагностикалаудың ерте көрсеткіші ретінде қарастырылады. Қант диабеті кезіндегі ЭД-нің нақты патогенетикалық механизмдері әлі де түсініксіз болғанымен, бастапқы кезеңде олар азот оксидінің синтезін, митохондрияның тотығу фосфорлануының және тағы да басқа үдерістерді іске қосатындығы белгілі болған. Басқа да әсер етуші негізгі факторларға дислипедемия, тотығу стресі және қабыну жатады. Жұмыста гипергликемия, тотығу стресі, эндотелийдің өзгеруіндегі гликирленудің соңғы өнімдері туралы қазіргі заманғы әдеби деректер қарастырылды. Жеке бөлім тотығу стресіне және олардың қант диабетіндегі эндотелий дисфункциясының дамуындағы маңыздылығына арналған. Сонымен қатар, бұл шолуда эндотелий дисфункциясының пайда болуына қатысатын негізгі механизмдерге, оттегінің белсенді формаларының (ОБФ) көп мөлшерде өндірілуі, қабыну, сондай-ақ олардың жүрек-қан тамырлары қаупінің негізгі факторларымен өзара байланысына ерекше назар аударылған.

Кілт сөздер: 2 типті қант диабеті, эндотелий дисфункциясы, тотығу стресі, метаболикалық зақымдану, диабеттік асқынулар.

Kipicne

Қазіргі уақытта қант диабеті және онымен байланысты асқынулар бүкіл әлемде ауру мен өлімнің өте кең таралған себебі болып табылады. Қант диабеті көп жағдайда гипергликемиямен байланысты, бұл қандағы глюкозаның жоғарылауын білдіреді [1].

2 типті қант диабетінің дамуында ұйқы безінің қызметі негізгі рөл атқарады, дәлірек айтсақ, 2 типті қант диабетінің себебі қандағы глюкоза деңгейінің жоғарылауымен сипатталатын, ұйқы безінің Лангерганс аралшықтарында орналасқан β -жасушалар бөліп шығаратын инсулиннің жеткіліксіздігі болуы мүмкін [2]. Нәтижесінде бұл зат алмасуының барлық түрлерінің бұзылуына, қан тамырларының зақымдалуына және қант диабетімен байланысты асқынуларға әкеледі. Мұндай микро-және макро-тамырлы асқынуларға мыналар жатады: жүрек-қан тамырлары асқынулары, диабеттік нейропатия, ретинопатия, нефропатия және бауыр, бүйрек және жүрек тарапынан болатын көптеген басқа да асқынулар [3].

Қант диабетінің дамуын және оның асқынуларының таралуын түсіну оңай емес, өйткені бұл механизмдер күрделі болып табылады [4]. Қант диабетінің тамырлы асқынуларының патогенезінде эндотелиальды дисфункция маңызды рөл атқарады [5]. Осылайша, қант диабетінің патогенезіне қатысатын эндотелий дисфункциясының механизмін түсіну диабеттің әртүрлі асқынуларынан дамиды жүрек-қан тамырлары қатерлерінің алдын алу үшін қажет.

Тамырлы эндотелий және оның қызметі

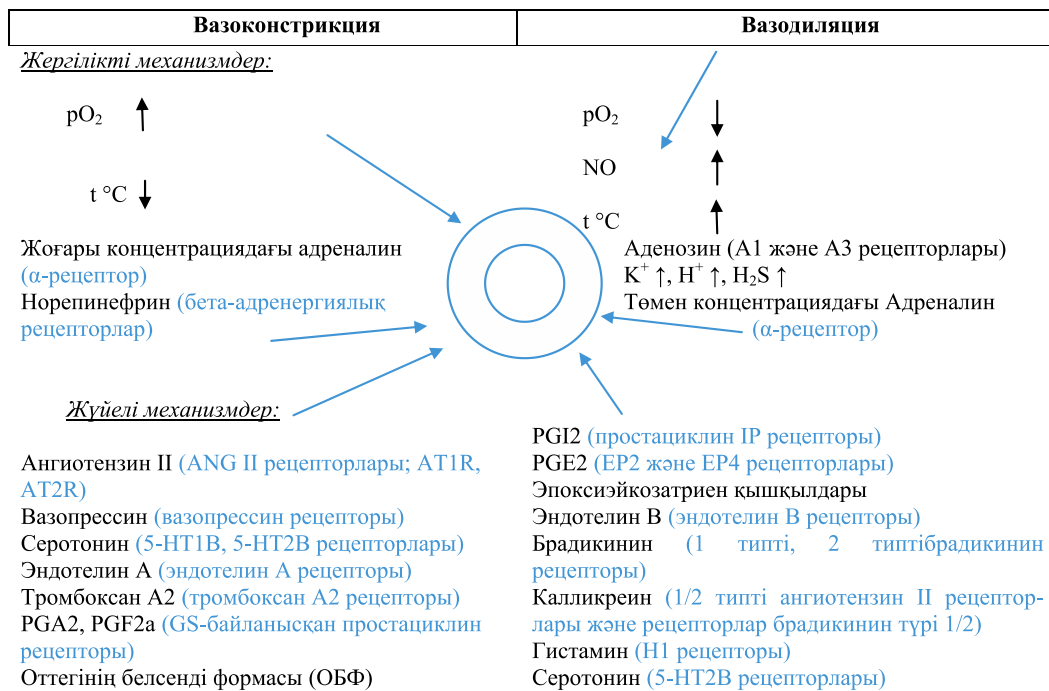
Тамырлы эндотелий — бұл қан тамырларының ішкі бетінде орналасқан құрылым [6]. Ол жұқа әрі жалпақ пішінді болып келетін жасушалар — эндотелиоциттерден құралған [7]. Тамырлы эндотелий бірқатар тіршілік үшін маңызы зор қызметтерді атқарады және көп қырлы мүше болып табылады. Shalini Jamwal & Saurabh Sharma өз зерттеулерінде тамырлы эндотелий өзінің тасымалдау және реттеу қызметтерінен басқа, метаболикалық белсенділікке ие екендігін және эндокриндік, сонымен қатар паракриндік бездер сияқты әрекет ете алатындығына дәлел келтірген [8].

Эндотелий өте сезімтал мүше, ол алғашқылардың бірі болып ағымдағы сұйықтықтың механикалық әсеріне, бұлшық ет қабаты арқылы пайда болатын қан қысымына және басқа да

көптеген сыртқы және ішкі факторларға жауап қайтарады [9]. Адам ағзасында тамырлы эндотелий қан мен тіндер арасында тосқауыл қызметін атқарады, сонымен қатар ангиогенезде маңызды рөл атқарады [10]. Мұнымен қоса, эндотелий жасушалары үлкен қорғаныс қызметін атқарады, олар қан тамырларының қабырғасын әртүрлі сыртқы факторлардың қолайсыз әсерінен қорғайды [11]. Олар бұл қорғаныс функциясын азот монооксидін (NO) өндіру арқылы іске асырады.

Эндотелий жасушаларымен (eNOS) синтезделетін NO тромбоциттер қызметін тежейді, осылайша тромбтың пайда болуына жол бермейді. Сонымен қатар, NO бөлінуінің әсерінен лейкоциттер артерия қабырғаларына еніп, қабыну үдерісін тудыра алмайды және NO синтезі тегіс бұлшық еттің пролиферациясын тежейді, оның релаксациясына септігін тигізеді [12]. Жоғарыда айтылғандарға қосымша, NO вазодилляцияға ықпал етеді, яғни қан тамырлары ішіндегі кеңістікті кеңейтеді, осылайша тіндерге оттегінің жеткізілуін қамтамасыз етеді. Бұл эндотелийдің вазомоторлы функциясы деп аталады [13].

NO-дан басқа, эндотелий простаглицлин (PGI₂) және/немесе эндотелийдің гиперполяризация факторы сияқты бірқатар маңызды вазодилляциялық заттарды синтездейді [14]. Простаглицлиндер өз кезегінде қанның ұюын болдырмайды, қан тамырларын липидті түйіршіктердің (бляшкалардың) пайда болуынан қорғайды және жүрек-тамыр асқынуларының алдын алады [15]. Эндотелий жасушалары бөліп шығаратын вазоконстрикторлы факторларға эндотелин, тромбоксан A₂, 20-НЕТЕ (20-гидрооксидкозотетраен қышқылы), ангиотензин II жатады [16]. Сонымен қатар, тамырлардың кеңу (вазодилляция) мен тамырлардың тарылу (вазоконстрикция) белсенділігіне әсер ететін факторлар аз емес (1 сурет). Эндотелий қызметінің бұзылуы осы факторлар арасындағы тепе-теңдіктің жоғалуына әкеледі, мұның бәрі кешенде түрде эндотелий дисфункциясының пайда болуына себеп болады.



1-сурет. Тамырлардың кеңеюіне және тарылуына себеп болатын факторлар

Эндотелиальды дисфункция

Жалпы ағзаның тұрақтылығының бұзылуына және ЭК дисфункциясына әкеп соқтыратын бірнеше ынталандырушы факторлар бар: созылмалы ауырсыну жағдайлары, 2 типті қант диабеті, семіздік, дислипидемия, темекі шегу және қан айналымының бұзылуы. ЭЖ дисфункциясының өзіне тән бес негізгі механизм анықталған. Оларға қан тамырларының тұтастығын жоғалтуы, адгезия молекулаларының белсенділігінің жоғарылауы, протромботикалық фенотип, цитокиндердің өндірісі және адам лейкоциттерінің антиген молекулаларының реттелуінің жоғарылауы жатады [17].

Белгілі болғандай, ЭЖ дисфункциясы жалғыз жүретін патологиялық жағдай емес, эндотелийдің гомеостатикалық функцияларын жоғалтуға әкелетін тамырлы тонустың, өткізгіштіктің, қабынудың

патофизиологиялық гетерогенді өзгерістерімен байланысты фенотиптердің кең спектрі екені мәлімделген [18]. Өткізгіш және резистивті артерия тамырларының эндотелиальды дисфункциясы вазомоторлық реакцияларға әсерін тигізеді [19].

Эндотелиальды дисфункция трансэндотелий ағынының реттелуінің бұзылуына себеп болады, бұл интимдегі молекулалар мен жасушалардың қалыптан тыс тұндырылуына әкеледі. Сонымен қатар, ерте атеросклерозға тән белгілер, яғни, интиманың кеңеюі және жергілікті қабыну байқалады [20].

Инсулинге резистенттілік кезіндегі эндотелий дисфункциясының механизмдері

Инсулинге резистенттілік және 2 типті қант диабеті ең көп таралған метаболикалық бұзылулардың бірі және атеросклерозды және оның мерзімінен бұрын асқынуын тездететін негізгі факторлар болып табылады [21]. Эксперименттік зерттеулер көрсеткендей, eNOS тапшылығы бар жануарларда қант диабетіне тән инсулинге төзімділік және метаболикалық бұзылулар, оның ішінде триглицеридтер мен бос май қышқылдарының деңгейінің жоғарылауымен сипатталатын митохондриялық дисфункция сияқты белгілер пайда болған [22].

Семіздік, дислипидемия, гипертония және глюкоза алмасуының бұзылуы сияқты метаболикалық синдромдардың жиынтығы эндотелиальды дисфункциямен де, жүрек-тамыр аурулары және 2 типті қант диабеті қаупінің жоғарылауымен де байланысты болып келеді [23].

Кең мағынада инсулинге резистенттілік — бұл инсулинге тәуелді әртүрлі тіндердегі, соның ішінде гепатоциттер, миоциттер, май тіндері және эндотелийдегі инсулиннің метаболикалық әсеріне сезімталдықтың төмендеуі [24]. Инсулинге резистенттілік эндотелий дисфункциясының бірқатар күрделі және өзара байланысты патофизиологиялық механизмдерімен сипатталады [25]. Осы механизмдердің бірі eNOS-ті іске қосуды реттейтін сигналдық жолдарды өзгерту болып табылады [26].

Инсулинге резистенттілік эндотелий жасушаларында және басқа жасуша түрлерінде PI-3 киназа/Akt сигналдарының селективті бұзылуымен сипатталады [27]. Инсулинге резистенттілік кезінде Pi-3 киназасы/Akt арқылы eNOS активтенуі инсулинге жауап ретінде ғана емес, сонымен қатар сұйықтықтың ығысу кернеуі сияқты басқа да физиологиялық ынталандыруларға жауап ретінде де бұзылатынын атап өткен жөн, сонымен бірге инсулиннің қолайсыз вазоконстрикторлы, протромботикалық және қабынуға қарсы әсерлері шектелмеген болып қалады, бұл тамырлы аурулардың дамуына ықпал етуі мүмкін [28].

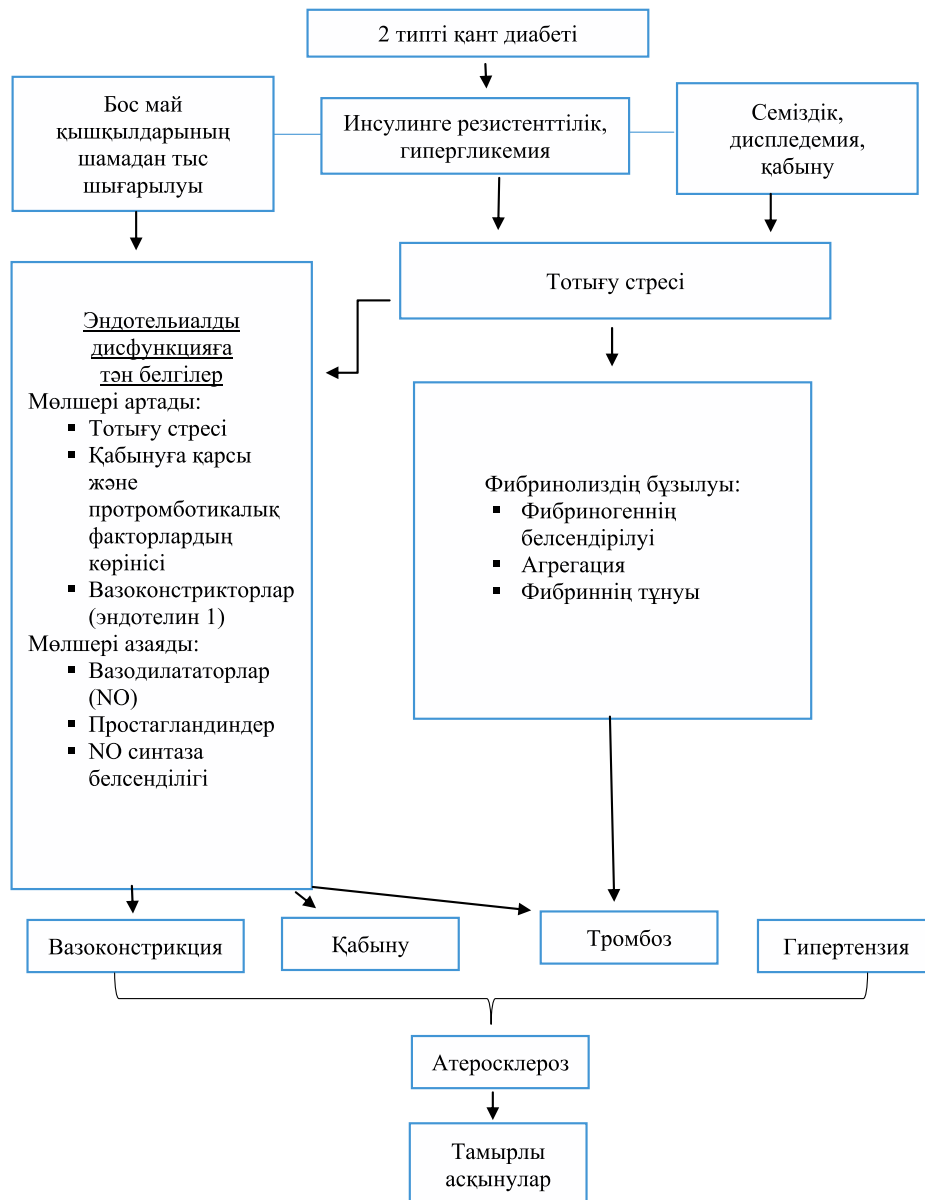
Тотығу стресі және қабыну инсулинге резистенттілік кезіндегі эндотелий дисфункциясының маңызды механизмдері болып табылады. Эндотелий жасушаларына гипергликемияның, висцеральды май тінінен босатылған май қышқылдарының, ангиотензин II және гликирленудің соңғы өнімдерінің әсер етуі супероксидтің және ОБФ-ның басқа белсенді формаларының пайда болуына әкеледі [29].

Оттегінің белсенді формалары NO-мен өзара әрекеттесе отырып, пероксинитрит түзеді, ол липидтер, ақуыздар және ДНҚ-ны қоса алғанда әртүрлі жасушалық компоненттерге зиянды әсер ететін улы қосылыс болып табылады [30]. Пероксинитрит сонымен қатар, eNOS белсенділігін тежейді және қан тамырларының тегіс бұлшық етті жасушаларының NO-ға сезімталдығын төмендетеді [31]. Тетрагидробиптериннің тотығуы (eNOS үшін негізгі кофактор) eNOS-тің синтезіне әкеледі және оның ОБФ генераторына айналуына жағдай жасайды. Бұл тотығу стресінің күшеюін ынталандырады, ал ОБФ деңгейінің жоғарылауы эндотелий дисфункциясы мен апоптозды тудырады, қабынуға ықпал етеді және қан тамырларының тегіс бұлшық етті жасушаларының пролиферациясын белсендіреді [32].

Цитокиндер, атап айтқанда, α ісік некрозының факторы, эндотелин-1 өндірісін және NF- κ B экспрессиясын жоғарылату арқылы eNOS белсенділігін төмендететіні анықталған [33]. NF- κ B ядролық факторы — эндотелий жасушаларының фенотипін қабынуға қарсы және протромботикалық түрге айналдыруда маңызды рөл атқаратын ген экспрессиясының негізгі реттегіші болып табылады [34]. Бір қызығы, NF- κ B активтенуі инсулинге бұрыннан қалыптасқан резистенттілікті одан әрі күшейтуі мүмкін [35].

Гипергликемия NADPH-оксидазаның және ОБФ түзілуіне жауапты басқа да ферменттердің белсенділігін арттырады [36]. Сонымен қатар, созылмалы гипергликемия жасушалық рецепторлармен өзара әрекеттесетін қанттардың, липидтердің және ақуыздардың қайтымсыз өзара байланысқан гетерогенді туындыларының, соның ішінде ең көп зерттелгені, гликирленудің соңғы өнімдерінің пайда болуына әкеледі [37].

Көптеген жағдайларда инсулинге резистенттілік семіздікпен және липопротеин метаболизмінің протерогенді бұзылуымен сипатталады (2 сурет) [38].



2-сурет. 2 типті қант диабетімен қатар жүретін тамырлы асқынулардың даму механизмі

Тотығу стресі және диабеттен болатын асқынулар

Тотығу стресі инсулинге резистенттіліктің дамуында және қант диабетінің микро және макро-тамырлы асқынуларында маңызды рөл атқарады [39]. Сонымен қатар, диабеттің пайда болуы жасуша компоненттерінің деградациясына қатысатын жасушалық аутофагияның бұзылуымен де байланысты болып келеді [40]. Аутофагия және тотығу стресі бір-бірімен тығыз байланысты, өйткені аутофагия ОБФ түзілетін орындардың, яғни, митохондрия сияқты органеллалардың деградациясына жауап береді [41]. Аутофагияның бұзылуы іс жүзінде дисфункционалды митохондриялардың жинақталуын тудырады, бұл ОБФ өндірісінің ұлғаюына әкеледі. Демек, қант диабетімен байланысты аутофагияның бұзылуы ОБФ мөлшерін жоғарылатуда негізгі рөл атқарады [42].

Диабеттік жағдайларда, шын мәнінде, үлкен және кіші тамырлардың эндотелий жасушаларында, сондай-ақ миокардта митохондриялық супероксидтің шамадан тыс көбеюі байқалады [43]. Супероксид өндірісі қант диабетінің асқынуларының патогенезіне қатысатын бес негізгі жолды белсендіруге жауап береді: полиол жолының ағымы, гликирленудің соңғы өнімдерінің түзілуі,

олардың рецепторларының және оны белсендіруші лигандтардың жоғарылауы, протеинкиназа сизоформаларының активтенуі және гексозамин жолының гиперактивтілігі [44]. Осы жолдар арқылы жасушаішілік ОБФ-ның ұлғаюы ишемияға жауап ретінде ангиогенездің бұзылуын тудырады, бірқатар қабынуға қарсы жолдарды белсендіреді және ұзақ эпигенетикалық өзгерістерді тудырады [45].

2 типті қант диабеті кезіндегі атеросклероз және кардиомиопатия ішінара инсулинге селективті резистенттіліктен туындайды, бұл бос май қышқылдарынан митохондриялық ОБФ-ның өндірілуін арттырады [46]. Шынында да, қант диабеті бар трансгенді егеуқұйрықтарға жүргізілген зерттеулер супероксидті дисмутазааның шамадан тыс экспрессиясы диабеттік ретинопатия, нефропатия және кардиомиопатияның алдын алатындығын көрсеткен [47]. Инсулинге резистенттілікті қалыптастыруда Nrf2 факторымен байланысты NF-E2 транскрипцияның тотығу факторы маңызды рөл атқарады [48].

Диабеттік ретинопатия бүкіләлемдегі еңбекке қабілетті жастағы ересектер мен қарт адамдар арасында диабетпен байланысты асқынулардың немесе көру қабілетінің жоғалуының негізгі себебі болып табылады [49]. ОБФ шамадан тыс жинақталуы митохондрияның дисфункциясына, жасушалық апоптозға, қабынуға, липидтердің асқын тотығуына, сондай-ақ көздің торлы қабығындағы құрылымдық және функционалдық өзгерістерге әкеледі. Диабеттік ретинопатияның дамуына әкеп соқтыратын тотығу стресімен байланысты механизмдер күрделі болып табылады [50]. Торлы қабықтың тотығу стресіне сезімтал болып келуі тек қана жарық немесе ультрафиолет сәулелерінің тұрақты әсеріне ғана байланысты емес, сонымен қатар торлы фоторецепторлардың сыртқы сегменттерінің мембраналарында оңай тотығатын поликанықпаған май қышқылдарының көптеп кездесуіне байланысты [51]. Адам көзінің торлы қабығында фоторецепторлардың сыртқы сегменттерінде орналасқан негізгі поликанықпаған май қышқылдары құрамында докозагексаен қышқылы, арахидон қышқылы және олеин қышқылы болады және осы үш ПМҚ сәйкесінше май қышқылдарының жалпы мөлшерінің шамамен 50 %, 8 % және 10 % құрайды [52]. Демек, ОБФ өндірісін тежеу торлы қабықты гипергликемия әсерінен туындайтын тотығу стресінен қорғайды.

Көптеген дәлелдер гипергликемия тотығу стресінің жоғарылауына әкелетінін дәлелдейді, бұл өз кезегінде, эндотелий, тор, мезангиальды және жүйке жасушаларына зақым келтіру арқылы диабеттік нейропатияның дамуында маңызды рөл атқарады [53]. Митохондриядағы глюкозаның тотығуының бұзылуы қант диабеті кезінде ОБФ түзілуінің негізгі көзі болып табылады деп саналады [54]. Алайда, диабеттік жағдайда глюкоза метаболизмінің бұзылуы глюкозаны немесе аралық гликолиз өнімдерін басқа метаболикалық және метаболикалық емес жолдарға ауыстырады, нәтижесінде митохондрияға протондардың митохондрияға оралу жылдамдығы жоғарылап, АТФ түзілуі тежеледі [55]. Аксондар жүйкелерді қанмен тікелей қамтамасыз ете алатын митохондрияға бай болып келеді [56]. Нейронның артық ОБФ-ын детоксикациялай алмауы, АТФ-тің жеткіліксіз өндірілуімен қатар, аксондарды гипергликемия кезінде АФК-мен туындаған зақымға сезімтал етеді, бұл өз кезегінде аксондардың дегенерацияға ұшырауын тездетеді [57]. Тотығу стресінің нәтижесінде эндотелий жасушаларының өзгеруі және NO өндірісі төмендейді, бұл көптеген метаболикалық бұзылыстарды, соның ішінде қант диабетінің түрлі асқынуларын тудырады [58].

Қорытынды

Қорытындылай келе, біздің шолуымызда қант диабеті асқынуларына, эндотелальды дисфункцияның пайда болу механизміне және олардың өзара байланысына арналған 50-ден астам әдебиеттер талданды. Осылайша, қант диабеті кезіндегі эндотелий дисфункциясының патогенезі көп компонентті екендігі және оның аспектілерін жан-жақты нақтылау қажеттігі анықталды. Әдебиеттерді талдау қант диабетінде глюкозаны утилиздеу жолдарының патологиялық белсендірілуі эндотелий жасушаларына зақым келтіреді, бұл олардың барлық негізгі функцияларының бұзылуымен бірге жүреді деген қорытынды жасауға мүмкіндік береді. Қант диабетіндегі метаболикалық бұзылулар эндотелиоциттердің тотығу стресімен бірге жүретін еркін радикалды үдерістер мен антиоксиданттық қорғаныстың айқын теңгерімсіздігін тудырады, бұл эндотелий дисфункциясының және тамырлы асқынулардың дамуына ықпал етеді.

Әдебиеттер тізімі

- 1 Monje, A., Catena, A., & Borgnakke, W. S. (2017). Association between diabetes mellitus/hyperglycaemia and peri-implant diseases: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.*, 44 (6); 636–648. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12724>
- 2 Banerjee, I., Salomon-Estebanez, M., Shah, P., Nicholson, J., Cosgrove, K.E., & Dunne, M.J. (2019). Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabet Med.*, 36 (1); 9–21. <https://doi.org/10.1111/dme.13823>
- 3 Pourhanifeh, M.H., Hosseinzadeh, A., Dehdashtian, E., Hemati, K., & Mehrzadi, S. (2020). Melatonin: new insights on its therapeutic properties in diabetic complications. *Diabetol Metab Syndr.*, 12 (30). <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00537-z>
- 4 Cole, J.B., & Florez, J.C. (2020). Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol.*, 16 (7); 377–390. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0278-5>
- 5 Shi, Y., & Vanhoutte, P.M. (2017). Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes.*, 9 (5); 434–449. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12521>
- 6 Krüger-Genge, A., Blocki, A., Franke, R.P., & Jung, F. (2019). Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *Int J Mol Sci.*, 20 (18); 4411. <https://doi.org/10.3390/ijms20184411>
- 7 Eelen, G., de Zeeuw, P., & Treps, L. (2019). Endothelial Cell Metabolism. *Physiol Rev.*, 98 (1); 3–58. <https://doi.org/10.1152/physrev.00001.2017>
- 8 Jamwal, S., & Sharma, S. (2018). Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders. *Inflamm Res.*, 67(5); 391–405. <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1129-8>
- 9 Dalal, P.J., Muller, W.A., & Sullivan, D.P. (2020). Endothelial Cell Calcium Signaling during Barrier Function and Inflammation. *Am J Pathol.*, 190 (3); 535–542. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.11.004>
- 10 Paone, S., Baxter, A.A., Hulett, M.D., & Poon, I. (2019). Endothelial cell apoptosis and the role of endothelial cell-derived extracellular vesicles in the progression of atherosclerosis. *Cell. Mol. Life Sci.*, 76 (6); 1093–1106. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2983-9>
- 11 Zein, S., Rachidi, S., & Hininger-Favier, I. (2014). Is oxidative stress induced by iron status associated with gestational diabetes mellitus? *J Trace Elem Med Biol.*, 28 (1); 65–69. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2013.09.009>
- 12 Cyr, A.R., Huckaby, L.V., Shiva, S.S., & Zuckerbraun, B.S. (2020). Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin.*, 36 (2); 307–321. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.009>
- 13 Kluge, M.A., Fetterman, J.L., & Vita, J.A. (2013). Mitochondria and endothelial function. *Circ Res.*, 112 (8); 1171–1188. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.300233>
- 14 Alexander, Y., Osto, E., Schmidt-Trucksäss, A., et al. (2021). Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. *Cardiovasc Res.*, 117 (1); 29–42. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa085>
- 15 Joffre, J., Hellman, J., Ince, C., & Ait-Oufella, H. (2020). Endothelial Responses in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.*, 202 (3); 361–370. <https://doi.org/10.1164/rccm.201910-1911TR>
- 16 Go, E., & Yoder, M.C. (2021). Identification of Endothelial Cells and Their Progenitors. *Methods Mol Biol.*, 2206; 27–37. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0916-3_3
- 17 Hlatky, M.A., Greenland, P., Arnett, D.K., Ballantyne, C.M., Criqui, M.H., Elkind, M.S., Go, A.S., Harrell, F.E., Jr, Hong, Y., Howard, B.V., Howard, V.J., Hsue, P.Y., Kramer, C.M., McConnell, J.P., Normand, S.L., O'Donnell, C.J., Smith, S.C., Jr, Wilson, P.W., & American Heart Association Expert Panel on Subclinical Atherosclerotic Diseases and Emerging Risk Factors and the Stroke Council (2009). Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 119(17), 2408–2416.
- 18 Premer, C., Kanelidis, A.J., Hare, J.M., & Schulman, I.H. (2019). Rethinking Endothelial Dysfunction as a Crucial Target in Fighting Heart Failure. *Mayo Clin Procnov Qual Outcomes.*, 3 (1); 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2018.12.006>
- 19 Norata, G.D., Grigore, L., Raselli, S., Radaelli, L., Hamsten, A., Maggi, F., Eriksson, P., & Catapano, A.L. (2007). Postprandial endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic subjects: molecular mechanisms and gene expression studies. *Atherosclerosis.*, 193; 321–327.
- 20 Mundi, S., Massaro, M., Scoditti, E., Carluccio, M.A., van Hinsbergh, V., Iruela-Arispe, M.L., & De Caterina, R. (2018). Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors—a review. *Cardiovasc Res.*, 114; 35–52.
- 21 Gluvic, Z., Zaric, B., Resanovic, I., Obradovic, M., Mitrovic, A., Radak, D.J., & Isenovic, E.R. (2017). Link between Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *Curr Vasc Pharmacol.*, 15 (1); 30–39. <https://doi.org/10.2174/1570161114666161007164510>
- 22 Wang, Y., Yu, Q., & Chen, Y. (2013). Pathophysiology and therapeutics of cardiovascular disease in metabolic syndrome. *Curr Pharm Des.*, 19 (27); 4799–4805. <https://doi.org/10.2174/1381612811319270002>
- 23 Yunusova, N.V., Dandarova, E.E., Denisov, N.S., Kostromitsky, D.N., Patysheva, M.R., Cheremisina, O.V., & Spirina, L.V. (2021). Production and internalization of extracellular vesicles in normal and under conditions of hyperglycemia and insulin resistance. *Biomed Khim.*, 67 (6); 465–474. <https://doi.org/10.18097/PBMC20216706465>
- 24 Grandl, G., & Wolfrum, C. (2018). Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Semin Immunopathol.*, 40 (2); 215–224. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0666-5>

- 25 Guerrero-Oriach, J.L., Escalona Belmonte, J.J., Ramirez Fernandez, A., Ramirez Aliaga, M., Rubio Navarro, M., & Cruz Manas, J. (2017). Cardioprotection with halogenated gases: how does it occur? *Drug Des Devel Ther.*, *16* (11); 837–849. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S127916>
- 26 Chen, G., Xu, C., Gillette, T.G., Huang, T., Huang, P., Li, Q., Li, X., Li, Q., Ning, Y., Tang, R., Huang, C., Xiong, Y., Tian, X., Xu, J., Xu, J., Chang, L., Wei, C., Jin, C., Hill, J.A., & Yang, Y. (2020). Cardiomyocyte-derived small extracellular vesicles can signal eNOS activation in cardiac microvascular endothelial cells to protect against Ischemia/Reperfusion injury. *Theranostics.*, *10* (25); 11754–11774. <https://doi.org/10.7150/thno.43163>
- 27 Guo, Q., Li, H., Xu, L., Wu, Sh., Sun, H., & Zhou, B. (2017). Undercarboxylated osteocalcin reverts insulin resistance induced by endoplasmic reticulum stress in human umbilical vein endothelial cells. *Sci Rep.*, *7* (1); 46. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00163-2>
- 28 Poblete-Aro, C., Russell-Guzmán, J., Parra, P., Soto-Muñoz, M., Villegas-González, B., Cofré-Bolados, C., Herrera-Valenzuela, T. (2017). Exercise and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Rev Med Chil.*, *146* (3); 362–372. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000300362>
- 29 Gerber, P.A., & Rutter, G.A. (2017). The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Antioxid Redox Signal.*, *26* (10); 501–518. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6755>
- 30 Zorov, D.B., Juhaszova, M., & Sollott, S. (2014). Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol Rev.*, *94* (3); 909–950. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2013>
- 31 Radulović, S., Gottschalk, B., Hörl, G., Zardoya-Laguardia, P., Schilcher, I., Hallström, S., Vujić, N., Schmidt, K., Trieb, M., Graier, W.F., Malli, R., Kratky, D., Marsche, G., & Frank, S. (2020). Endothelial lipase increases eNOS activating capacity of high-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, *1865* (4); 158612. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158612>
- 32 Incalza, M.A., D'Oria, R., Natalicchio, A., Perrini, S., Laviola, L., & Giorgino, F. (2018). Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol.*, *100*; 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005>
- 33 Engin, A. (2017). Endothelial Dysfunction in Obesity. *Adv Exp Med Biol.*, *960*; 345–379. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_15
- 34 Thoma, A., & Lightfoot, A.P. (2018). NF-κB and Inflammatory Cytokine Signalling: Role in Skeletal Muscle Atrophy. *Adv Exp Med Biol.*, *1088*; 267–279. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1435-3_12
- 35 Liang, W.J., Yang, H.W., & Liu, H.N. (2020). HMGB1 upregulates NF-κB by inhibiting IκB-α and associates with diabetic retinopathy. *Life Sci.*, *241*; 117146. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117146>
- 36 Volpe, C.M.O., Villar-Delfino, P.H., Dos Anjos, P.M.F., & Nogueira-Machado, J.A. (2018). Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. *Cell Death Dis.*, *9* (2); 119. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0135-z>
- 37 Papachristoforou, E., Lambadiari, V., Maratou, E., & Makrilakis, K. (2020). Association of Glycemic Indices (Hyperglycemia, Glucose Variability, and Hypoglycemia) with Oxidative Stress and Diabetic Complications. *J Diabetes Res.*, *2020*; 7489795. <https://doi.org/10.1155/2020/7489795>
- 38 Barazzon, R., Gortan Cappellari, G., Ragni, M., & Nisoli, E. (2018). Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord.*, *23* (2); 149–157. <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0481-6>
- 39 Yaribeygi, H., Sathyapalan, T., Atkin, S.L., & Sahebkar, A. (2020). Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev.*, *2020*; 8609213. <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>
- 40 Muriach, M., Flores-Bellver, M., Romero, F.J., & Barcia, J.M. (2014). Diabetes and the brain: oxidative stress, inflammation, and autophagy. *Oxid Med Cell Longev.*, *2014*; 102158. <https://doi.org/10.1155/2014/102158>
- 41 El-Refaei, M.F., Abduljawad, S.H., & Alghamdi, A.H. (2014). Alternative Medicine in Diabetes - Role of Angiogenesis, Oxidative Stress, and Chronic Inflammation. *Rev Diabet Stud.*, *11* (3–4); 231–244. <https://doi.org/10.1900/RDS.2014.11.231>
- 42 Rovira-Llopis, S., Bañuls, C., Diaz-Morales, N., Hernandez-Mijares, A., Rocha, M., & Victor, V.M. (2017). Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: Pathophysiological implications. *Redox Biol.*, *11*; 637–645. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.01.013>
- 43 Sun, J., Huang, X., Niu, C., Wang, X., Li, W., Liu, M., Wang, Y., Huang, S., Chen, X., Li, X., Wang, Y., Jin, L., Xiao, J., & Cong, W. (2021). aFGF alleviates diabetic endothelial dysfunction by decreasing oxidative stress via Wnt/β-catenin-mediated upregulation of HXK2. *Redox Biol.*, *39*; 101811. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101811>
- 44 Moldogazieva, N.T., Mokhosoev, I.M., Mel'nikova, T.I., Porozov, Y.B., & Terentiev, A.A. (2019). Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev.*, *2019*; 3085756. <https://doi.org/10.1155/2019/3085756>
- 45 Krylatov, A.V., Maslov, L.N., Voronkov, N.S., Boshchenko, A.A., Popov, S.V., Gomez, L., Wang, H., Jaggi, A.S., & Downey, J.M. (2018). Reactive Oxygen Species as Intracellular Signaling Molecules in the Cardiovascular System. *Curr Cardiol Rev.*, *14* (4); 290–300. <https://doi.org/10.2174/1573403X14666180702152436>
- 46 Haas, A.V., & McDonnell, M.E. (2018). Pathogenesis of Cardiovascular Disease in Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, *47* (1); 51–63. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.10.010>
- 47 Giacco, F., & Brownlee, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.*, *107* (9); 1058–1070. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223545>
- 48 Wang, X., Chen, H., Liu, J., Ouyang, Y., Wang, D., Bao, W., & Liu, L. (2015). Association between the NF-E2 Related Factor 2 Gene Polymorphism and Oxidative Stress, Anti-Oxidative Status, and Newly-Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus in a Chinese Population. *Int J Mol Sci.*, *16* (7); 16483–16496. <https://doi.org/10.3390/ijms160716483>

- 49 Moreno, A., Lozano, M., & Salinas, P. (2013). Diabetic retinopathy. *Nutr Hosp.*, 28, 2; 53–56. <https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.sup2.6714>
- 50 Hammes, H.P. (2018). Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond. *Diabetologia*, 61 (1); 29–38. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4435-8>
- 51 Brown, E.E., DeWeerd, A.J., Ildefonso, C.J., Lewin, A.S., & Ash, J.D. (2019). Mitochondrial oxidative stress in the retinal pigment epithelium (RPE) led to metabolic dysfunction in both the RPE and retinal photoreceptors. *Redox Biol.*, 24; 101201. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101201>
- 52 Simón, M.V., Agnolazza, D.L., German, O.L., Garelli, A., Politi, L., Agbaga, M.P., Anderson, R.E., & Rotstein, N.P. (2016). Synthesis of docosahexaenoic acid from eicosapentaenoic acid in retina neurons protects photoreceptors from oxidative stress. *J Neurochem.*, 136 (5); 931–946. <https://doi.org/10.1111/jnc.13487>
- 53 Sztanek, F., Molnár, A., & Balogh, Z. (2016). The role of oxidative stress in the development of diabetic neuropathy. *Orv Hetil.*, 157 (49); 1939–1946. <https://doi.org/10.1556/650.2016.30609>
- 54 Wada, J., & Nakatsuka, A. (2016). Mitochondrial Dynamics and Mitochondrial Dysfunction in Diabetes. *Acta Med Okayama.*, 70 (3); 151–158. <https://doi.org/10.18926/AMO/54413>
- 55 Rendra, E., Riabov, V., Mossel, D.M., Sevastyanova, T., Harmsen, M.C., & Kzhyshkowska, J. (2019). Reactive oxygen species (ROS) in macrophage activation and function in diabetes. *Immunobiology*, 224 (2); 242–253. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2018.11.010>
- 56 Volpe, C.M.O., Villar-Delfino, P.H., Dos Anjos, P.M.F., & Nogueira-Machado, J.A. (2018). Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. *Cell Death Dis.*, 9 (2); 119. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0135-z>
- 57 Sandireddy, R., Yerra, V.G., Areti, A., Komirishetty, P., & Kumar, A. (2014). Neuroinflammation and oxidative stress in diabetic neuropathy: futuristic strategies based on these targets. *Int J Endocrinol.*, 674987. <https://doi.org/10.1155/2014/674987>
- 58 Petrie, J.R., Guzik, T.J., & Touyz, R.M. (2018). Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol.*, 34 (5); 575–584. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>

А.А. Дүйсенбек*, Н.Т. Аблайханова, А.Т. Қалдықараева, А.Е. Есенбекова,
Б. Мухитдин, З.Б. Есимсиитова, Л. Қожамжарова

Сосудистые осложнения, связанные с эндотелиальной дисфункцией, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

В статье проанализировано более 50 источников литературы, посвященных сахарному диабету и его осложнениям, механизму возникновения эндотелиальной дисфункции и их взаимосвязи. Диабет 2 типа является хроническим заболеванием, которое значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений. Эндотелиальная дисфункция рассматривается как ранний показатель диагностики диабетических сосудистых осложнений. Хотя точные патогенетические механизмы ЭД при сахарном диабете до сих пор неясны, на начальном этапе выяснилось, что они запускают синтез оксида азота, окислительное фосфорилирование митохондрий и другие процессы. Последующими основными факторами, влияющими на активацию данного процесса, являются дислипидемия, окислительный стресс и воспаление. Авторами рассмотрены современные литературные данные о гипергликемии, окислительном стрессе, конечных продуктах гликирования при изменении эндотелия. Отдельный раздел посвящен окислительному стрессу и их значению в развитии эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете. Кроме того, в данном обзоре особое внимание уделено основным механизмам, участвующим в возникновении эндотелиальной дисфункции, выработке в больших количествах активных форм кислорода (АФК), воспалению, а также их взаимосвязи с основными факторами сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, дисфункция эндотелия, окислительный стресс, метаболические повреждения, диабетические осложнения.

A.A. Duisenbek, N.T. Ablaihanova, A.T. Kaldykarayeva,
A.E. Yessenbekova, B. Mukhitdin, Z.B. Yessimsiitova, L. Kozhamzharova

Vascular complications in combination with endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes

This article presents information on diabetes mellitus and its complications and its relationship with the mechanism of endothelial dysfunction based on previous studies. Type 2 diabetes is a chronic disease that significantly increases the risk of cardiovascular complications. Endothelial dysfunction is considered an early indicator of the diagnosis of diabetic vascular complications. Although the exact pathogenetic

mechanisms of ED in diabetes mellitus are still unclear, at the initial stage it turned out that they trigger the synthesis of nitric oxide, oxidative phosphorylation of mitochondria, and other processes. The subsequent main factors influencing the activation of this process are dyslipidemia, oxidative processes, and inflammation. The paper considers current literature data on hyperglycemia, oxidative stress, and glycation end products with endothelial changes. A separate section is devoted to oxidative stress and their significance in the development of endothelial dysfunction in diabetes mellitus. In addition, in this review, special attention is paid to the main mechanisms involved in the occurrence of endothelial dysfunction, the production of large amounts of reactive oxygen species (ROS), inflammation, as well as their relationship with the main factors of cardiovascular risk.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, endothelial dysfunction, oxidative stress, metabolic damage, diabetic complications.