

## ОБЗОРЫ

УДК 616.13:616.379-008.64

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2025.3.12 EDN: HYSIDIC

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АНГИОПАТИЙ И ПОВРЕЖДЕНИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ I ТИПА**© Молотков О.А.<sup>1</sup>, Контарез Д.В.<sup>2</sup>, Петросян Н.А.<sup>2</sup>, Халепо О.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова, Россия, 248007, Калуга, ул. С. Фёдорова, 5<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

**Цель.** Выявление ведущих механизмов формирования эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете I типа на основании анализа литературы.

**Методика.** На основании анализа литературных данных выявлены основные механизмы развития эндотелиальной дисфункции и ее последствий у больных с сахарным диабетом I типа.

**Результаты.** К основным механизмам повреждения эндотелиоцитов с нарушением продукции ими вазоактивных веществ и развития сосудистых осложнений при сахарном диабете I типа, в соответствии с данными литературы, можно отнести увеличение экспрессии молекул адгезии семейства селектинов, нарушение регуляции сосудистого тонуса вследствие дефицита инсулина, повреждающее действие окислительного стресса, неферментативное гликозилирование и снижение продукции оксида азота за счет длительной гипергликемии, что ведет к расстройствам вазомоторной, барьерной, ангиогенной функций эндотелия, снижению его тромбозостойкости.

**Заключение.** Эндотелиальная дисфункция, являющаяся предиктором сосудистых осложнений сахарного диабета I типа, в соответствии с современными литературными данными, формируется как за счет длительной гипергликемии, следствием чего является привлечение в периферическое кровообращение эндотелиальных клеток-предшественниц, так и является результатом окислительного стресса, неферментативного гликозилирования, что необходимо учитывать в патогенетической терапии диабетических ангиопатий.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, сахарный диабет I типа, ангиопатия, NO-синтаза, окислительный стресс, неферментативное гликозилирование

**PATHOGENETIC ASPECTS OF ANGIOPATHIES AND DAMAGE TO THE VASCULAR ENDOTHELIUM IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS**Molotkov O.A.<sup>1</sup>, Kontarez D.V.<sup>2</sup>, Petrosyan N.A.<sup>2</sup>, Khalepo O.V.<sup>2</sup><sup>1</sup>National Medical Research Center "Eye Microsurgery" named after academician S.N. Fedorov, 5, Svyatoslav Fedorov St., 248007, Kaluga, Russia,<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** Identification of the leading mechanisms of endothelial dysfunction formation in type I diabetes mellitus based on literature analysis.

**Methods.** Based on the analysis of literary data, the main mechanisms of endothelial dysfunction development and its consequences in patients with type I diabetes mellitus were identified.

**Results.** Based on the analysis of literature data, the main mechanisms of endothelial cell damage with impaired production of vasoactive substances and development of vascular complications in type I diabetes mellitus were studied. They include increased expression of selectin family adhesion molecules, impaired regulation of vascular tone due to insulin deficiency, damaging effects of oxidative stress, non-enzymatic glycosylation and decreased production of nitric oxide due to prolonged hyperglycemia. These damages leads to disorders of the vasomotor, barrier, angiogenic functions of the endothelium, and a decrease in its thromboresistance.

**Conclusion.** Endothelial dysfunction is a predictor of vascular complications of type I diabetes mellitus. According to modern literary data, is formed both due to prolonged hyperglycemia, which results in the recruitment of endothelial precursor cells into the peripheral circulation, and is the result of oxidative stress, non-enzymatic glycosylation, which must be taken into account in the pathogenetic therapy of diabetic angiopathies.

**Keywords:** endothelial dysfunction, type 1 diabetes mellitus, angiopathy, NO synthase, oxidative stress, non-enzymatic glycosylation

## Введение

Механизм развития ангиопатий при сахарном диабете носит многофакторный характер, но большинство исследователей сходятся во мнении, что гипергликемия, запуская комплекс патологических реакций, включает изменения уровня вазоактивных веществ, неферментативное гликозилирование и окислительный стресс, что является ключевым звеном в их возникновении [1, 13, 14].

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 контролирует процессы адгезии и агрегации тромбоцитов [1, 21, 26]. Нарушение равновесия продукции вазодилататоров и вазоконстрикторов принято называть эндотелиальной дисфункцией [1, 4, 10, 34]. Сахарный диабет является типичным заболеванием, при котором наблюдается нарушение функциональной активности эндотелия [8, 15, 27]. 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 его формами [5, 8, 19, 26]. Раннее выявление эндотелиальной дисфункции имеет прогностическое значение для развития сосудистых осложнений и может быть важным в стратегиях первичной профилактики сердечно-сосудистых поражений при сахарном диабете 1 типа [1, 8, 16].

В настоящее время выделяют 4 типовые формы дисфункции эндотелия – вазомоторную, гемостатическую, адгезионную, ангиогенную. Однако случаи изолированной эндотелиальной дисфункции встречаются редко, и, как правило, при большинстве заболеваний наблюдается комбинированный механизм нарушений [1].

Цель исследования – выявление ведущих механизмов формирования эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете I типа на основании анализа литературы.

## Изменение продукции вазоактивных веществ эндотелиоцитами

При сахарном диабете I типа возникает дисбаланс между выделением сосудосуживающих и сосудорасслабляющих факторов [1, 8, 25]. У пациентов с данной патологией наблюдается снижение синтеза основных вазодилататоров, таких как оксид азота, простациклин, брадикинин, а также повышение уровня вазоконстрикторов, прежде всего эндотелина-1 [1, 24].

Еще одним механизмом принято считать увеличение экспрессии молекул адгезии семейства селектинов. Гипергликемия является одним из факторов альтерации гликокаликса эндотелиальных клеток, что сопровождается нарушением барьерной функции сосудистой стенки, и повышения ее адгезивных свойств, в частности, за счет гиперэкспрессии на поверхности эндотелиоцитов сосудистых молекул адгезии, а при отсутствии адекватного гликемического контроля – Р- и Е-селектинов [1, 7, 13].

Инсулин играет значимую роль в регуляции сосудистого тонуса и функции эндотелия. Он активирует NO-синтазу в эндотелиальных клетках, что приводит к повышению продукции оксида азота (NO), который вызывает расслабление гладкой мускулатуры сосудов [2, 12]. При недостатке инсулина или резистентности к нему наблюдается нарушение вазодилатации и увеличение сосудистого тонуса, что способствует развитию гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний [2, 12].

Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF-A) и основной фактор роста фибробластов (FGF-2) являются двумя важнейшими ангиогенными факторами. Роль VEGF в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете заключается в активации ангиогенеза, а также в регуляции пролиферации миграции и выживания эндотелиальных клеток сосудов в различных тканях [4]. Гипергликемия, высокое внутриклубочковое давление в почках, выработка

провоспалительных цитокинов повышают экспрессию VEGF [1, 7, 13]. Неблагоприятные эффекты увеличенного синтеза VEGF проявляются еще более значительно в комплексе с другими факторами роста, включая инсулиноподобные, трансформирующие, тромбоцитарные и др. [1].

FGF-2 стимулирует синтез протеаз, таких как металлопротеазы и активаторы плазминогена урокиназного типа, что способствует деградации базальной мембраны эндотелиоцитов. Таким образом, клетки могут мигрировать в новый кровеносный сосуд. FGF-2 играет важную роль в синтезе компонентов внеклеточного матрикса (ECM), что приводит к созреванию новых кровеносных сосудов [34].

### **Эндотелиальные клетки-предшественницы**

Открытие эндотелиальных клеток-предшественниц принесло новое понимание процесса ангиогенеза. Эти клетки существуют в костном мозге (КМ) и представляют собой гетерогенную группу клеток. Высоко незрелые эндотелиальные клетки (пре-ЕPC) экспрессируют ранние гемопоэтические маркеры, такие как CD117 и CD133. Ранние ЕPC могут способствовать ангиогенезу, секретируя проангиогенные факторы (в основном VEGF). Поздние ЕPC экспрессируют эндотелиальные маркеры, и рецепторы для FGF. В ответ на различные стимулы, например, ишемию, ЕPC привлекаются в периферическое кровообращение [34].

Последние исследования нарушений ангиогенной функции при сахарном диабете свидетельствуют, что гипергликемия непосредственно индуцирует пролиферацию и дифференцировку эндотелиальных клеток [7, 13, 17, 24].

### **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, имеющий большое значение в функционировании NO-синтазы и антиоксидантных систем глутатиона и витамина Е [4, 5, 7, 13]. Дефицит никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADPH) обуславливает недостаточность системы антиоксидантной защиты, активацию свободнорадикального окисления и снижение синтеза NO. 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 вазодилаторов [7, 9, 13]. Результатом активации гексозаминового пути метаболизма глюкозы под влиянием гипергликемии является изменение активности транскрипционных факторов, что снижает тромборезистентность сосудистой стенки и способствует выработке провоспалительных цитокинов [1, 7, 9, 13].

Важным механизмом альтерирующего действия гипергликемии является активация сигнального пути диацилглицерол–протеинкиназы С. При гипергликемии увеличивается концентрация в клетках промежуточного продукта гликолиза дигидроксиацетонфосфата, который, восстанавливаясь до глицерол-3-фосфата, увеличивает синтез диацилглицерола, активирующего протеинкиназу С [7, 13, 20].

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, что приводит к структурному ремоделированию микроциркуляторного русла [6, 7, 13]. Гипергликемия запускает неклассический сигнальный путь ядерного фактора «каппа-би», (NF-κB), производит цитокины и хемокины, способствует воспалению и нарушает функцию β-клеток. Активация протеинкиназы С в гладкомышечных клетках за счет активации NF-κB ингибирует экспрессию гена и подавляет активность растворимой гуанилатциклазы – фермента, при помощи которого NO реализует свои эффекты, в частности вазодилатацию [7, 20]. Многие ранние исследования выявили провоспалительное действие NF-κB, фактора некроза опухоли-α (TNF-α) и интерлейкина-6 (IL-6) на эндотелиальную дисфункцию при диабете. TNF-α, в частности, может активировать критические внутриклеточные сигнальные молекулы в различных воспалительных сигнальных системах, что приводит к нарушению действия инсулина [2, 4, 10, 12, 13].

В нормальных условиях инсулин активирует путь фосфатидилинозитол 3-киназы (P13K), который фосфорилирует эндотелиальную NO-синтазу (ECs) для выработки оксида азота и поддержания нормальной эндотелиальной функции. В состоянии резистентности к инсулину этот путь

нарушается, что приводит к дисбалансу между путями фосфоинозитид-3-киназы и митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), что в конечном итоге нарушит сосудистый гомеостаз. Активация пути МАРК может высвобождать воспалительные медиаторы, такие как белок адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1), молекулу межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), Е-селектин и ингибитор активатора плазминогена-1 (РАІ-1), которые могут нарушить нормальную функцию эндотелия [2, 12, 20].

Внутриклеточная гипергликемия может увеличить выработку конечных продуктов гликозилирования [AGE], способствуя взаимодействию AGE и специфического рецептора конечного продукта расширенного гликозилирования (AGER, также известного как RAGE). Этот рецептор действует как рецептор распознавания образов, который инициирует специфическую клеточную сигнализацию. Это включает повышенную экспрессию VCAM-1, макрофагального воспалительного белка-1 (MIP-1), матричной металлопротеиназы 9 (MMP9), интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и TNF- $\alpha$ , которые опосредуют адгезию лейкоцитов и сосудистые воспалительные реакции. Гликозилирование сывороточного альбумина в среде с высоким содержанием глюкозы образует AGE-модифицированный человеческий сывороточный альбумин (AGE-HSA). У пациентов с диабетом он может активировать выработку макрофагами хемокинового лиганда и IL-8, что приводит к увеличению воспалительной реакции. Воспалительные цитокины могут увеличивать общее количество AGE-HSA в организме, что формирует порочный круг [3, 7, 8, 9, 13].

В дополнение к путям, упомянутым выше, частично подавляя передачу сигнала и активаторы транскрипции 1 (STAT1), гипергликемия повышает экспрессию провоспалительных целевых генов. Это заставляет слабый индуктор апоптоза, подобный фактору некроза опухоли (TWEAK), демонстрировать свой проатеросклеротический эффект. При воздействии высоких уровней глюкозы активация механосенсорного ионного канала повышает регуляцию генов, участвующих в воспалении. Это, в свою очередь, увеличивает риск патологического механико-индуцированного тромбоза за счет усиления протромботической реакции тромбоцитов, эритроцитов и нейтрофилов, что в конечном итоге приводит к нарушению кровотока [7, 9, 13, 21].

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. Другие источники свидетельствуют, что адекватный гликемический контроль при сахарном диабете 1 типа не блокирует полностью патогенетические механизмы развития эндотелиальной дисфункции, а лишь замедляет ее прогрессирование [1, 8, 15, 31].

Эндотелиально-мезенхимальный переход (EndMT) – это процесс, при котором эндотелиальные клетки трансформируются в мезенхимальные стволовые клетки при определенных патологических ситуациях, таких как высокий окислительный стресс, нарушенный метаболизм, гипоксия и увеличение индекса сдвига. Примечательно, что EndMT, как было обнаружено, существует при большинстве осложнений диабета. Если значительная часть эндотелиальных клеток подвергается EndMT, это может способствовать нарушению эндотелиального слоя, что приводит к эрозии бляшек и, в конечном итоге, ускоряет прогрессирование атеросклероза [6, 19]. Гипергликемия активирует множество нисходящих сигнальных путей для инициации EndMT в Ecs при диабете. Она индуцирует EndMT путем прямого увеличения сигнализации TGF- $\beta$  и не-TGF- $\beta$ . Сигнализация TGF- $\beta$  активируется гипергликемией как часть метаболической памяти эндотелиальных клеток, что может вызвать EndMT в ЕС даже после того, как условия культивирования изменены на нормальные уровни глюкозы. Прямо увеличивая выработку ангиотензина II (Ang), гипергликемия вызывает EndMT в первичных эндотелиальных клетках аорты человека, что повреждает эндотелий. Равновесие Ang и ангиотензина I может быть решающим фактором, приводящим к эндотелиальной дисфункции [4, 7, 9, 13].

Таким образом, гипергликемия реализует несколько механизмов индукции эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете, включая активацию сигнальных реакций протеинкиназы C, метаболических путей гексозамина и полиолов [1, 7, 13, 33].

### **Роль окислительного стресса в развитии эндотелиальной дисфункции**

Окислительный стресс – это состояние дисбаланса между оксидантами и антиоксидантами в биологической системе в сторону преобладания оксидантов [6]. Окислительный стресс, вызванный гипергликемией, является универсальным патогенетическим механизмом, играющим важную роль в возникновении и развитии диабетических сосудистых осложнений. Ключевую роль в развитии окислительного стресса играет дисбаланс продукции и утилизации активных форм кислорода, что сопровождается их накоплением [1, 6]. Следствием такого дисбаланса является повреждение за счет индукции окислительной модификации липидов, белков и нуклеиновых

кислот, что вызывает нарушение функций и может приводить к гибели клеток [6]. Активация перекисного окисления липидов, образование модифицированных липопротеинов, увеличение их содержания в пенистых клетках являются маркерами эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете [4, 6, 20, 28].

При сахарном диабете в эндотелиоцитах значительно нарастает продукция активных форм кислорода. В литературе описано несколько источников увеличенной продукции активных форм кислорода, в частности супероксид-аниона при сахарном диабете, включая NADPH-оксидазу, мономеры NO-синтазы, систему альдозоредуктазы и митохондриальную цепь переноса электронов. Гипергликемия индуцирует повышение экспрессии генов NADPH-оксидаз, а также стимулирует активность этой группы ферментов, что приводит к генерации супероксид-аниона и истощению ресурсов NADPH – кофактора эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [7, 8, 10, 13, 23].

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. Снижение продукции eNOS обуславливает не только нарушение тромборезистентности и вазомоторной активности, но и ангиогенной и барьерной функций эндотелиоцитов [1, 8].

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 разывается даже после нормализации уровня глюкозы [1, 7, 9, 13]. Активные формы кислорода оказывают влияние не только на генетический аппарат митохондрий, но и на ядра эндотелиоцитов, активируя NF-kB, что в итоге вызывает изменение экспрессии генов, регулирующих продукцию цитокинов, адгезивных молекул, ангиогенных факторов, а также апоптоз [4, 10, 23].

Митохондриальная дисфункция играет ключевую роль в нарушении функциональной активности эндотелия при диабете. Гипергликемия и повышенные уровни свободных радикалов перегружают митохондрии в эндотелиальных клетках, что нарушает их работу и приводит к снижению выработки энергии. Митохондриальное повреждение ведет к усиленному образованию активных форм кислорода, которые повреждают клеточные структуры и способствуют клеточной гибели. Это, в свою очередь, усиливает воспаление и уменьшает способность эндотелиальных клеток к восстановлению, что усугубляет сосудистую патологию [5, 10, 13, 23].

Результатом окислительного стресса являются альтерация эндотелиальных клеток и снижение продукции NO, что вызывает нарушение вазомоторной, барьерной, ангиогенной функций эндотелия, а также его тромборезистентности [6].

### **Роль неферментативного гликозилирования в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета**

В условиях нарушения углеводного обмена неферментативное аутоокислительное гликозилирование и окислительный стресс играют ключевую роль в развитии сосудистых осложнений. Реакция гликирования обусловлена способностью глюкозы связываться с аминокислотными остатками белков и образовывать соединения, участвующие в обменных процессах. Эти соединения являются субстратом для образования конечных продуктов гликозилирования, которые обладают более длительным, по сравнению с белками, периодом полураспада и, в свою очередь, сами могут быть источниками активных форм кислорода [3, 9, 19].

Чем выше гликемия, тем больше образуется конечных продуктов гликозилирования, которые накапливаются в тканях и сохраняются в них даже при достижении нормогликемии. В процессе неферментативного гликозилирования образуются гликозилированные формы практически всех белков – гемоглобина, альбумина, липопротеидов, коллагена, белков хрусталика глаза. Следует отметить, что гликозилирование вызывает нарушение их структуры и функций [3]. В частности, гликозилирование гемоглобина увеличивает его сродство к кислороду, что затрудняет транкапиллярный обмен и способствует развитию гипоксии в тканях. Гликозилирование альбумина приводит к нарушению транспорта билирубина, жирных кислот и лекарственных веществ. Гликозилирование белков хрусталика нарушает светопропускание и ведет к развитию диабетической катаракты [3]. Гликозилирование липопротеидов 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

атеросклеротического повреждения сосудистой стенки [3]. Гликозилирование коллагена вызывает изменение его физико-химических свойств, которые проявляются меньшей растворимостью и большей устойчивостью к действию коллагеназы, вследствие чего происходит накопление изменённого коллагена в тканях, что приводит к нарушению нормального обмена и ремоделирования внеклеточного матрикса. Это способствует повышению жесткости тканей, ухудшению их эластичности и функциональной способности, а также развитию фибротических изменений и прогрессированию сосудистых осложнений при сахарном диабете [3, 19].

Конечные продукты гликозилирования 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. Накопление конечных продуктов гликозилирования при прогрессировании диабета способствует структурному ремоделированию сосудистой стенки, что проявляется, в частности, увеличением толщины интимы и меди артерий [3, 18].

Таким образом, накопление конечных продуктов гликозилирования является одним из пусковых механизмов в возникновении эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете. 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 [4, 6, 10, 23].

Эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете клинически проявляется нарушением всех основных функций эндотелия, включая барьерную, вазомоторную, ангиогенную и тромборезистентность [1, 32].

## Заключение

Таким образом, эндотелиальная дисфункция имеет место даже при достижении стабильного, корригируемого уровня глюкозы в крови среди пациентов с сахарным диабетом I типа, являясь предиктором микро- и макроангиопатии. Именно поэтому ее раннее выявление, в том числе у пациентов с нормализованным уровнем глюкозы, имеет важное прогностическое значение для развития сосудистых осложнений и позволяет предотвратить их прогрессирование [1, 9, 19, 29, 30]. Эндотелий сосудов играет важную роль в поддержании гомеостаза организма, и на сегодняшний день сформулирована концепция, согласно которой его дисфункция является центральным звеном в патогенезе многих заболеваний, включая сахарный диабет. Гипергликемия, обуславливающая активацию полиолового и гексозаминового путей, а также накопление продуктов гликолиза в совокупности с рецепторным и нерецепторным воздействием конечных продуктов гликозилирования 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, ингибитор активации плазминогена 1-го типа (PAI-1), VEGF, индуцибельной NOS, провоспалительных цитокинов [1, 4, 5, 7, 20].

Наиболее значимыми проявлениями дисметаболизма эндотелиоцитов при сахарном диабете следует считать оксидативный стресс и нарушение продукции 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 [1, 4, 6, 8, 10, 35].

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 [5, 10,

21]. 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 [1, 5, 8, 11, 22, 35].

## Литература (references)

1. Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д. и др. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т.66. – №1. – С. 47-55. [Pykhova E.B., Stepanova T.V., Lagutina D. i dr. *Problemy endokrinologii*. Endocrinology problems. – 2020. – V.66. – №1. – P. 47-55. (in Russian)]
2. Apostolopoulou M., Lambadiari V., Roden M. et. al. Insulin Resistance in Type 1 Diabetes: Pathophysiological, Clinical, and Therapeutic Relevance // *Endocrine Reviews*. – 2025. – V.46, N3. – P. 317-348.
3. Atawia R.T., Batori R.K., Jordan C.R. et. al. Type 1 Diabetes Impairs Endothelium-Dependent Relaxation Via Increasing Endothelial Cell Glycolysis Through Advanced Glycation End Products, PFKFB3, and Nox1-Mediated Mechanisms // *Hypertension*. – 2023. – V.80, N10. – P. 2059-2071.
4. Babik B., Peták F., Agócs S. et al. Diabetes mellitus: endothelial dysfunction and changes in hemostasis // *Orvosi Hetilap*. – 2018 Aug. – V.159, N33. – P. 1335-1345.
5. Bertoluci M.C., Silva A.M., Punaes M.K. et. al. Endothelial dysfunction in type 1 diabetes // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. – 2008 Mar. – V.52, N2. – P. 416-426.
6. Capellini V.K., Celotto A.C., Baldo C.F. et. al. Diabetes and vascular disease: basic concepts of nitric oxide physiology, endothelial dysfunction, oxidative stress and therapeutic possibilities // *Current Vascular Pharmacology*. – 2010. – V.8, N4. – P. 526-544.
7. Ceriello A., Kumar S., Piconi L. et. al. Simultaneous control of hyperglycemia and oxidative stress normalizes endothelial function in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. – 2007. – V.30, N3. – P. 649-654.
8. Chiang J.L., Kirkman M.S., Laffel L.M. et. al. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2014. – V.37, N7. – P. 2034-2054.
9. Clyne A.M. Endothelial response to glucose: dysfunction, metabolism, and transport // *Biochemical Society Transactions*. – 2021. – V.49, N1. – P. 313-325.
10. De Vriese A.S., Verbeuren T.J., Van de Voorde J. et. al. Endothelial dysfunction in diabetes // *British Journal of Pharmacology*. – 2000. – V.130, N5. – P. 963-974.
11. Desai S., Deshmukh A. Mapping of Type 1 Diabetes Mellitus // *Current Diabetes Reviews*. – 2020. – V.16, N5. – P. 438-441.
12. Freeman A.M., Acevedo L.A., Pennings N. Insulin Resistance // *Diabetes Mellitus*. – 2023. – V.14, N1. – P. 28-40.
13. Gero D. Hyperglycemia-induced endothelial dysfunction // In: Lenasi H. (ed.). *Endothelial Dysfunction – Old Concepts and New Challenges*. – 2018. – P. 179-210.
14. Gillespie K.M. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention // *CMAJ*. – 2006. – V.175, N2. – P. 165-170.
15. Gottlieb P.A. Type 1 diabetes // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. – 2004. – V.33, N1. – P. XIII–XIV.
16. Hoffman R.P. Vascular endothelial dysfunction and nutritional compounds in early type 1 diabetes // *Current Diabetes Reviews*. – 2014. – V.10, N3. – P. 201-207.
17. Ilonen J., Lempainen J., Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2019. – V.15, N11. – P. 635-650.
18. Järvisalo M.J., Raitakari M., Toikka J.O. et. al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes // *Circulation*. – 2004. – V.109, N14. – P. 1750-1755.
19. Jin S.M., Noh C.I., Yang S.W. et. al. Endothelial dysfunction and microvascular complications in type 1 diabetes mellitus // *Journal of Korean Medical Science*. – 2008. – V.23, N1. – P. 77-82.
20. Joshua I.G., Zhang Q., Falcone J.C. et. al. Mechanisms of endothelial dysfunction with development of type 1 diabetes mellitus: role of insulin and C-peptide // *Journal of Cellular Biochemistry*. – 2005. – V.96, N6. – P. 1149-1156.

21. Kaur R., Kaur M., Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies // Cardiovascular Diabetology. – 2023. – V.17, N1. – P. 121.
22. Knapp M., Tu X., Wu R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy // Acta Pharmacologica Sinica. – 2019. – V.40, N1. – P. 1-8.
23. Kulovic-Sissawo A., Tocantins C., Diniz M.S. et. al. Mitochondrial Dysfunction in Endothelial Progenitor Cells: Unraveling Insights from Vascular Endothelial Cells // Biology (Basel). – 2024. – V.13, N2. – P. 70.
24. Larger E., Dubois-Laforgue D. Type 1 diabetes mellitus // Annales de Médecine Interne (Paris). – 1999. – V.150, N3. – P. 254-263.
25. Lernmark A. Type 1 diabetes // Clinical Chemistry. – 1999. – V.45, N8 Pt 2. – P. 1331-1338.
26. Lespagnol E., Dauchet L., Pawlak-Chaouch M. et. al. Early endothelial dysfunction in type 1 diabetes is accompanied by an impairment of vascular smooth muscle function: a meta-analysis // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). – 2020. – V.11. – P. 203.
27. Maahs D.M., West N.A., Lawrence J.M. et. al. Epidemiology of type 1 diabetes // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. – 2010. – V.39, N3. – P. 481-497.
28. Picarelli A., Di Tola M., D'Amico T. et. al. Type 1 diabetes mellitus and celiac disease: endothelial dysfunction // Acta Diabetologica. – 2014. – V.51, N2. – P. 333.
29. Poredos P., Kek Ljubec A., Poredos P. et. al. Endothelial dysfunction – predictor of structural changes of arterial wall in type I diabetes // International Angiology. – 2006. – V.25, N3. – P. 280-286.
30. Shi Y., Vanhoutte P.M. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes // Journal of Diabetes. – 2017. – V.9, N5. – P. 434-449.
31. Siegmund T. Was Hausärztinnen und Hausärzte über Typ-1-Diabetes wissen müssen // MMW Fortschritte der Medizin. – 2023. – V.165, N8. – P. 45-47.
32. Stokić E., Derić M., Radak D. Endothelial dysfunction and diabetes // Medicinski Pregled. – 2005. – V.58, N9–10. – P. 459-464.
33. Suganya N., Bhakkiyalakshmi E., Sarada D.V. et. al. Reversibility of endothelial dysfunction in diabetes: role of polyphenols // British Journal of Nutrition. – 2016. – V.116, N2. – P. 223-246.
34. Yang D.R., Wang M.Y., Zhang C.L. et. al. Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: a comprehensive review of mechanisms and implications // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). – 2024. – V.15. – P. 135-255.
35. Zóka A., Somogyi A., Firneisz G. Type 1 diabetes mellitus: most recent advances in its pathogenesis and treatment // Orvosi Hetilap. – 2012. – V.153, N27. – P. 1047-1056.

### Информация об авторах

*Молотков Олег Артемович* – врач-офтальмолог Калужского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России. E-mail: molotkov1988@yandex.ru

*Контарез Даниил Викторович* – студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tsua.tsu.2020@mail.ru

*Петросян Нарине Асатуровна* – студентка курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: narine12351@gmail.com

*Халепо Ольга Владиславовна* – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: halepo71@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.04.2025

Принята к печати 25.09.2025