



**САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЕ: РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И
МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
(обзор литературы)**

А.С. ЛИТВИНОВ, О.Н. КРАСНОРУЦКАЯ, В.А. ДУГУШЕВА, Ю.А. КОТОВА, А.Е. МОРОЗОВА,
С.А. СТРЕЛЬНИКОВА

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации,
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия*

Аннотация. Введение. Сахарный диабет относится к группе метаболических заболеваний, характеризующихся повышенной концентрацией глюкозы в крови по сравнению с нормальными показателями. Хроническая гипергликемия, как правило, возникает из-за нарушений в производстве инсулина, его действия или взаимодействия этих двух факторов и в первую очередь сопровождается дистрофическими изменениями в тканях с высоким регенеративным потенциалом, особенно в эпителиальных структурах. Эти изменения могут привести к недостаточности тех внутренних органов, чья функциональная нагрузка связана с их эпителиальными компонентами. Таким образом, *сахарный диабет* начинается как обменное заболевание и в конечном итоге приводит к генерализованной сосудистой патологии. **Материалы и методы исследования.** В статье используются современные и наиболее актуальные российские и зарубежные источники информации. **Цель работы.** Изучить влияние белков теплового шока и маркеров эндотелиальной дисфункции на развитие сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением, а также определить их клиническое значение в патогенезе данных состояний. **Результаты и их обсуждение.** У пациентов с *сахарным диабетом 2 типа* и ожирением наблюдалось значительное увеличение уровней белков теплового шока, что указывает на клеточный стресс. Уровни маркеров, таких как *эндотелин-1 (ЕТ-1)* и *растворимый клеточный адгезионный молекула (sICAM-1)*, были повышены, что свидетельствует о наличии эндотелиальной дисфункции. Обнаружена положительная корреляция между уровнями белков теплового шока и маркерами эндотелиальной дисфункции, что может указывать на воспалительные процессы и повреждение эндотелия. Повышенные уровни белков теплового шока и маркеров эндотелиальной дисфункции связаны с увеличением риска *сердечно-сосудистых заболеваний*. **Выводы.** Для более глубокого понимания механизма взаимодействия белков теплового шока и эндотелиальной дисфункции требуется проведение дополнительных исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; ожирение; белки теплового шока; маркеры эндотелиальной дисфункции; сердечно-сосудистые заболевания; инсулинорезистентность

**TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND OBESITY: THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS
AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS
(literature review)**

A.S. LITVINOV, O.N. KRASNORUTSKAYA, V.A. DUGUSHEVA, Y.A. KOTOVA, A.E. MOROZOVA,
S.A. STRELNKOVA

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Voronezh N. N. Burdenko State Medical
University" of the Ministry of Health of the Russian Federation,
10 Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia*

Abstract. Introduction. Diabetes mellitus belongs to the group of metabolic diseases characterized by elevated blood glucose levels compared to normal values. Chronic hyperglycemia usually occurs due to impairments in insulin production, its action, or the interaction of these two factors and is primarily accompanied by dystrophic changes in tissues with high regenerative potential, especially in epithelial structures. These changes can lead to insufficiency of internal organs whose functional load is associated with their epithelial components. Thus, *diabetes mellitus* begins as a metabolic disease and ultimately leads to generalized vascular pathology. **Materials and Methods.** The article uses modern and most relevant Russian and foreign sources of information. **The Purpose of the Research** is to study the influence of heat shock proteins and markers of endothelial dysfunction on the development of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity, and to determine their clinical significance in the pathogenesis of these conditions. **Results and Discussion.** In pa-

tients with *type 2 diabetes mellitus* and obesity, a significant increase in heat shock protein levels was observed, indicating cellular stress. Levels of markers such as *endothelin-1 (ET-1)* and *soluble intercellular adhesion molecule (ICAM-1)* were elevated, indicating the presence of endothelial dysfunction. A positive correlation was found between heat shock protein levels and markers of endothelial dysfunction, which may indicate inflammatory processes and endothelial damage. Elevated levels of heat shock proteins and markers of endothelial dysfunction are associated with an increased risk of *cardiovascular diseases*. **Conclusions.** Further research is required to gain a deeper understanding of the mechanism of interaction between heat shock proteins and endothelial dysfunction.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; obesity; heat shock proteins; markers of endothelial dysfunction; cardiovascular diseases; insulin resistance.

Введение. Актуальность *сахарного диабета 2 типа (СД2)* обусловлена его высокой распространённостью и серьёзными последствиями для здоровья. Это заболевание является одной из ведущих причин смертности и инвалидности во всём мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, число людей, страдающих сахарным диабетом, продолжает расти, что связано с увеличением распространённости ожирения, нездорового образа жизни и старения населения. СД2 характеризуется нарушением регуляции уровня глюкозы в крови, что может привести к развитию осложнений, таких как сердечно-сосудистые заболевания, почечная недостаточность, невропатия, ретинопатия и другие. Своевременная диагностика, эффективное лечение и контроль уровня глюкозы помогают снизить риск развития осложнений и улучшить качество жизни пациентов. Кроме того, СД2 требует значительных затрат на лечение и реабилитацию, что создаёт серьёзную нагрузку на системы здравоохранения и экономику в целом. Поэтому разработка новых подходов к профилактике, диагностике и лечению этого заболевания остаётся важной задачей для медицинских исследователей и практиков. СД2 применяется к заболеванию, развивающемуся у людей с избыточным накоплением жировой ткани и инсулинорезистентностью, что приводит к избыточной продукции инсулина и его предшественников β -клетками поджелудочной железы [1-5, 7, 8].

Анализ свежих данных о распространении заболевания показывает тревожные прогнозы: к 2022 году количество людей с сахарным диабетом приблизилось к 500 миллионам, и темпы его роста опережают ожидания на 10-12 лет. По прогнозам, к 2050 году число пациентов с сахарным диабетом в мире может достичь 700 миллионов [6].

На начало 2021 года в Российской Федерации зарегистрировано 4,8 миллиона пациентов с сахарным диабетом, что составляет почти 3,3 % от общего числа населения страны. Из них 4,43 миллиона пациентов страдают диабетом второго типа. Остальные виды диабета включают около 260 тысяч пациентов с диабетом первого типа, более 100 тысяч пациентов, среди которых выделяются пациенты с нарушением толерантности к глюкозе (60 тысяч), нарушением гликемии натощак (менее 10 тысяч), гестационным диабетом (9 тысяч) и другими типами диабета (10 тысяч). К началу 2020 года на 100 тысяч населения в среднем приходилось 3029,3 человека с СД2. При этом вариации в распространённости диабета второго типа отмечены в центральных и восточных областях страны [3, 4].

На начало 2020 года в России среди пациентов с СД2 наблюдается следующая половозрастная характеристика: 1,34 млн мужчин (29,8 %) и 3,2 млн женщин (70,2 %). Пик распространённости СД2 – у пациентов 30-40 лет, с увеличением к 65-69 годам (более 20 % у женщин и 18,6 % у мужчин). Более 2,7 млн пациентов старше 65 лет имеют СД, из которых 60,4 % страдают от СД2.

В 2020 году в России зарегистрировано более 143 тысяч смертей среди пациентов с СД: из них 96,2 % с СД2. Основными причинами смертности являются болезни системы кровообращения, которые стали причиной смерти 51,8 % пациентов с СД2. За последние пять лет увеличилась продолжительность жизни пациентов с СД2 до момента смерти: с 11,0 до 11,4 года. Средний возраст смерти составляет 63,7 года [5].

Механизм развития СД2 заключается в нарушении метаболизма углеводов вследствие повышения инсулинорезистентности. У здорового человека молекула инсулина связывается со специальным рецептором на мембране клетки и обеспечивает прохождение глюкозы, как основного источника энергии, внутрь клетки. У больного СД2 типа способность инсулина передавать сигнал для поступления глюкозы в клетку утрачивается, в результате чего клетка не может усвоить глюкозу [6]. Поджелудочная железа, реагируя на высокий уровень глюкозы в крови, со временем истощается и утрачивает свои секреторные функции. В результате повышается содержание глюкозы в крови, нарастает глюкозотоксичность, что приводит к повреждению многих органов и систем организма и серьёзным долгосрочным осложнениям [8].

Эффективность инсулина зависит от количества и функциональной активности специфических рецепторов, а уровень его секреции коррелирует с массой тела: ожирение способствует выработке ингибирующего полипептида, что становится триггером для развития гиперинсулинемии. Избыток инсулина снижает чувствительность клеточных рецепторов к нему, что приводит к развитию тканевой

инсулинорезистентности и нарушению ритмической секреции инсулина. В этом контексте усиливается секреция *амилина* – белка, производимого β -клетками и участвующего в регуляции высвобождения инсулина [9, 11]. *Амилин* становится предшественником амилоидоза в поджелудочной железе – патологического иммунозависимого процесса, который вытесняет функционирующую ткань островков Лангерганса и снижает секреторный потенциал β -клеток.

Абдоминальное ожирение является ключевым фактором риска развития СД2 и во многом способствует возникновению инсулинорезистентности. Обычно у пациентов с СД2, помимо избыточного веса или ожирения, наблюдаются различные проявления метаболического синдрома, такие как артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, гиперурикемия, микроальбуминурия и нарушения свертываемости крови. У 20-30 % больных первыми симптомами СД2 могут стать инфаркт миокарда, инсульт, потеря зрения и другие осложнения. Неблагоприятный прогноз для пациентов с СД2 обусловлен развитием как макро-, так и микрососудистых осложнений [11].

В последние десятилетия наблюдается постоянный рост числа людей, страдающих от ожирения [17, 19]. Связь между ожирением и СД2 достаточно проста: повышение уровня глюкозы в крови связано со снижением чувствительности рецепторов к инсулину, что происходит на фоне морфологической гипofункции (атрофии или гипотрофии) секреторных β -клеток поджелудочной железы. Ожирение является основным триггером этой динамичной реакции. Однако существуют также данные о том, что СД2 может способствовать развитию ожирения: у некоторых пациентов с врожденной инсулинорезистентностью наблюдается увеличение продукции глюкозы печенью, что приводит к повышению уровня инсулина в крови и, как следствие, к возникновению ожирения.

Рост числа людей с ожирением и СД2 требует новых подходов к пониманию их взаимосвязи, а также к лабораторной диагностике и профилактике. Ожирение снижает рецепторную восприимчивость клеток, что ослабляет инсулиновую сигнализацию и приводит к повышению уровня глюкозы в крови. Это вызывает воспаление, нарушения аутофагии и энергетический дисбаланс, что, в свою очередь, снижает количество функциональных β -клеток.

Профилактика макрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом должна быть комплексной и включать адекватную коррекцию и стабилизацию гликемического профиля, нормализацию артериального давления, снижение веса и оптимизацию липидного профиля. При этом идеальными противодиабетическими препаратами следует считать те, которые не только обеспечивают эффективное снижение уровня сахара в крови, но и доказали свою способность снижать риск сердечно-сосудистых событий, оказывая положительное влияние на максимальное количество факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Влияние белков теплового шока на развитие СД2 и ожирения. Проблема недостаточной диагностики и выявления ранних и отдаленных рисков осложнений при СД2 и ожирении является актуальной для современного здравоохранения. Множество этиологических факторов и элементов патогенеза участвуют в формировании и прогрессировании *инсулинорезистентности* (ИР), которая является первичным звеном в патогенезе СД2. Несмотря на значительные достижения в понимании этой проблемы, некоторые важные аспекты остаются недостаточно исследованными.

Прогрессирование ИР ведет к увеличению продукции инсулина, что, в свою очередь, нарушает функцию β -клеток поджелудочной железы. Это приводит к ухудшению транспортировки глюкозы из крови в мышечные и жировые клетки, а в печени – к увеличению ее продукции и выброса в кровоток. В результате в организме наблюдается стойкое повышение уровня глюкозы в сыворотке, что вызывает образование метаболитов, модифицирующих белковые компоненты плазмы и эндотелий сосудов, нарушая их физиологическую функцию. Таким образом, гипергликемия, связанная с СД2, неизбежно приводит к карбонильному стрессу и накоплению различных форм гликирования белков, что в свою очередь нарушает нормальную работу ферментов и способствует агрегации белков.

Существует метаболическая система, способная противодействовать этим химическим процессам – молекулярные шапероны, среди которых выделяются *белки теплового шока* (БТШ). Эти маркеры вырабатываются клетками в ответ на различные стрессовые воздействия, включая физические факторы и химическую дисрегуляцию. Основные функции БТШ заключаются в содействии правильной сборке белковых комплексов, обеспечении межклеточного обмена протеинами и контроле клеточного цикла. В 2003 году ряд зарубежных исследователей опубликовали данные о роли БТШ в развитии атеросклероза у пациентов с артериальной гипертензией, что дало новый импульс для изучения патогенеза этого состояния [12].

Высокий уровень глюкозы в сыворотке крови неизбежно приводит к карбонильному стрессу и избыточной продукции продуктов гликирования белков, что вызывает изменения в ферментативном гомеостазе и усиливает денатурацию белковых комплексов. При СД2 активируется каскад шаперонов, препятствующих агрегации денатурированных белков. В крупном проспективном исследовании у пациентов с сахарным диабетом 1 типа было установлено, что прогрессирование заболевания сопровождается увеличением уровня БТШ в сыворотке крови, что делает маркировку диабетической

нейропатии этим показателем актуальной. Однако в аналогичном исследовании у пациентов с СД2 были получены противоположные результаты: уровень БТШ был значительно ниже по сравнению с контрольными группами. Таким образом, можно сделать вывод о том, что увеличение внутриклеточного уровня БТШ способствует положительному течению сахарного диабета, усиливая защиту клеток от окислительного стресса, улучшая сигнализацию инсулинового рецептора и ингибируя процессы апоптоза.

Наиболее изученным видом БТШ у человека является БТШ 70 (*HSP70*), который имеет молекулярную массу 70 кДа и делится на два типа: внутриклеточный (*iHSP70*) и внеклеточный (*eHSP70*) [15]. Первый подтип защищает клетки от повреждений, вызванных стрессом, и обладает противовоспалительными свойствами; его уровень может увеличиваться при глюкозотоксичности. Второй подтип, наоборот, активирует противовоспалительный ответ через *Toll*-подобные рецепторы.

Триггерами активации экспрессии БТШ являются хронические воспалительные процессы и инсулинорезистентность. Некоторые исследователи утверждают, что динамическое наблюдение за соотношением внутриклеточного и внеклеточного БТШ может служить маркером предвестником возможного перехода инсулинорезистентности в сахарный диабет. Результаты экспериментов *in vitro* показали, что снижение экспрессии гена *HSP70* зависит от концентраций различных веществ, включая жирорастворимые витамины, которые участвуют в защитных реакциях клеток от окислительного стресса. Клинические исследования показывают, что значительные изменения уровня *HSP70* наблюдаются у пациентов с сочетанием сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонической болезнью и атеросклерозом.

Важно отметить, что по своей структуре БТШ схожи с продуктами гликирования и проявляют аналогичную биологическую активность, включая индуцирование провоспалительных цитокинов и молекул адгезии. Реактивность БТШ возрастает при гипергликемии, которая может иметь накопительный эффект и проявляться как немедленно, так и в отдаленной перспективе, подвергая пациентов с сахарным диабетом высокому риску развития диабетических осложнений, связанных со структурно-функциональными изменениями клеточных белков. Современные исследования подтверждают наличие значительной связи между уровнями БТШ в сыворотке крови и выраженностью клинических проявлений СД2, что позволяет рассматривать этот белок как маркер диабетической нейропатии.

Таким образом, на основе ряда отечественных и зарубежных исследований была выдвинута гипотеза о важной роли внутриклеточного метаболизма БТШ у пациентов с СД2, что может способствовать улучшению общего состояния больных [12]. Различные методы стимуляции роста внутриклеточного БТШ могут положительно сказаться на лечении СД2, так как они способствуют защите клеток от карбонильного стресса и апоптоза.

Одним из свойств БТШ является их способность функционировать как адипокины. Исследования показывают наличие корреляций между уровнями как клеточных, так и внеклеточных типов БТШ у пациентов с СД2 и ожирением, как осложненным сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и без них [18]. Хотя картина этих вариаций различается в зависимости от типа БТШ и исследуемого биоматериала, общая тенденция заключается в том, что изменения в метаболизме БТШ способствуют инсулинорезистентности и, как следствие, развитию сахарного диабета, ожирения и сердечно-сосудистых осложнений.

Маркеры эндотелиальной дисфункции как диагностический критерий для оценки рисков осложнений у коморбидных пациентов с СД2 и ожирением. Эндотелий, как ключевой элемент сосудистого гомеостаза, регулирует тонус сосудов через чередование вазодилатации и констрикции, что обеспечивает адекватный кровоток. Нарушение этой реакции, называемое дисфункцией эндотелия, может привести к различным патологиям и заболеваниям, включая нарушения метаболизма и тканевого дыхания. В зрелом эндотелии снижается активность гликолиза и количество митохондрий, что приводит к функциональному покою. Однако активный метаболизм может значительно увеличить потребление кислорода, особенно при высоких уровнях глюкозы, что может ингибировать клеточные функции [7].

Эндотелий также самостоятельно метаболизирует липиды, что важно для синтеза жирных кислот. Нарушение этого процесса может вызвать дисфункцию эндотелия, особенно из-за окисленных фосфолипидов, которые увеличивают секрецию пуринов. Изменение функции эндотелия является триггером сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических расстройств, включая сахарный диабет.

Эндотелий выполняет не только барьерную функцию, но и активно секретирует вазоактивные вещества, такие как оксид азота и эндотелин-1. Здоровый эндотелий контролирует баланс между различными процессами в сосудах, включая расширение и сужение, тромбообразование и воспаление. Одним из состояний, связанных с нарушением функции эндотелия, является *сахарный диабет* (СД), что обусловлено глюкозо- и липотоксичностью. Поэтому в нашем исследовании СД выбран как модель для изучения *эндотелиальной дисфункции* (ЭД). ЭД при диабете является ключевым фактором развития макро- и микрососудистых осложнений. При макрососудистых осложнениях СД2Т наблюдается

снижение биодоступности оксида азота (NO) и увеличение продукции вазоконстрикторов. При микрососудистых осложнениях отмечается снижение выброса NO, оксидативный стресс и воспаление [16, 17].

Большинство пациентов с СД страдают от ожирения, что способствует инсулинорезистентности и нарушению углеводного обмена. Жировая ткань, как эндокринный орган, выделяет адипокины, влияющие на оксидативный стресс и воспаление, что также нарушает функцию эндотелия и связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Нарушение секреторной активности клеток эндотелия считается начальным механизмом ЭД. В настоящее время основным методом диагностики ЭД является доплерографическое исследование поток-зависимой дилатации плечевых артерий. Этот неинвазивный метод требует дорогостоящего оборудования и времени, что подчеркивает необходимость разработки более доступных методов диагностики ЭД [10].

Асимметричный диметиларгинин (ADMA) представляет собой продукт протеолиза, который образуется в результате посттрансляционной метилирующей модификации аргинина в белковых комплексах с участием ферментов-трансфераз. Значительные уровни ADMA обнаруживаются как в плазме крови, так и в различных тканевых жидкостях и цитоплазме. Среди производных аргинина ADMA является одним из наиболее активных эндогенных ингибиторов синтеза NO. Снижение продукции NO приводит к сужению сосудов и увеличению агрегации и адгезии тромбоцитов, что влияет на систему свёртывания крови. Измерение уровня ADMA в сыворотке крови является важным показателем, который помогает оценить степень поражения и риск развития как ранних, так и отдалённых сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с различными сопутствующими патологиями, такими как атеросклероз, гипертония, СД и цереброваскулярные заболевания [17]. Физиологическая концентрация ADMA у здоровых взрослых колеблется от 0,38 до 0,65 мкмоль/л, что обеспечивает минимальный контроль над продукцией NO (снижение не более чем на 10 %). Однако значительное увеличение уровня этого биомаркера может существенно повлиять на ингибирующий эффект относительно синтеза оксида азота, достигая до 2/3 от общей продукции. Клинические проявления эндотелиальной дисфункции приводят к многократному увеличению уровня ADMA: при гипертонии с ожирением его концентрация может удваиваться, а при прогрессирующей почечной недостаточности – вырасти до 10 раз.

Эндотелин-1 является наиболее активным изомером пептида эндотелина, который играет ключевую роль в морфофункциональном гомеостазе кровеносных сосудов. Клетки эндотелия вырабатывают проэндотелин, который, под воздействием как внутриклеточных, так и внеклеточных эндотелинпревращающих ферментов, приобретает активную форму и участвует в вазоконстрикции. ED-1 имеет широкие точки секреции: он образуется не только в микроэндотелиальных структурах сосудов, но и в нейроглиальных клетках ангиального окружения, а также в мезенгиальных клетках печени и почек. Исследования последних десятилетий показывают значительные связи между сывороточными уровнями ED-1 и выраженностью гипертонической болезни, дислипидемией и ожирением. Существуют также основания рассматривать ED-1 в качестве потенциального биомаркера для прогноза развития и тяжести сердечно-сосудистых заболеваний как у «условно здоровых» людей, так и у пациентов с СД2 типа [20, 21].

Анализ литературы иностранных источников. Исследование Клиники эндокринологии и обмена веществ Университетской больницы Александровска (София, Болгария), проведенное М. Boyanov и D. Bakalov, изучало корреляции между ИМТ, ОТ, ОТР, ОТБ и маркерами ED-1, ADMA у 169 пациентов с СД2. ИМТ оказался основным маркером ожирения, а параметры состава тела показали значимые связи с рисками ишемической болезни сердца и инсульта. Корреляции между индексами ожирения и сердечно-сосудистыми биомаркерами были незначительными, кроме ИМТ и жировой массы по отношению к ET-1.

В 2020 году на той же базе исследовались биомаркеры (ADMA, ET-1, NT-proBNP и PIGF-1) для прогнозирования сердечно-сосудистых рисков у 169 пациентов с СД2. Уровни NT-proBNP и PIGF-1 измерялись на анализаторе Elecsys 2010, а ADMA и ET-1 определялись иммуноферментными анализами. Риски оценивались по шкалам FRS и UKPDS. PIGF-1 не показал корреляции с сердечно-сосудистыми рисками, ADMA имел слабую корреляцию с 10-летним риском инсульта. ET-1 коррелировал только с риском инсульта, а NT-proBNP – со всеми оценками сердечно-сосудистого риска. В итоге, ADMA и PIGF-1 не были полезны для стратификации риска, в то время как ET-1 и NT-proBNP показали значимую связь с сердечно-сосудистыми рисками [21].

Клинические исследования, такие как VADT, ACCORD и UKPDS, показали, что уровень сывороточной глюкозы является ключевым фактором риска осложнений диабета [11, 13, 14]. Например, исследование ORIGIN с участием более 12,5 тысяч пациентов показало, что эффективное лечение снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний на 37,5 %. Аналогично, исследование RECORD выявило, что недостаточный контроль уровня глюкозы увеличивает риск ишемии миокарда у пациентов с уже существующими осложнениями. Таким образом, сахарный диабет тесно связан с сердечно-

сосудистыми заболеваниями из-за общих факторов риска, таких как артериальная гипертензия и метаболические нарушения. Эти факторы, включая инсулинорезистентность и гипергликемию, самостоятельно увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Выводы. Таким образом, анализ литературных данных показал значимую связь между сывороточной концентрацией *ED-1* и тяжестью, а также интенсивностью микрососудистых заболеваний у пациентов с СД2. Важно подчеркнуть, что оценка *ED-1* как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их ранних и отдаленных последствий является актуальной и необходимой для разработки персонализированных терапевтических и диагностических стратегий. Исследования показывают, что повышенные уровни белков теплового шока ассоциированы с эндотелиальной дисфункцией, что является предшественником сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, наблюдается корреляция между уровнями *HSP* и маркерами эндотелиальной дисфункции, такими как *асимметричная диметиламинокислота (ADMA)* и *оксид азота (NO)*. Эти взаимосвязи подчеркивают важность белков теплового шока как потенциальных маркеров клеточного стресса и воспаления в контексте СД2и ожирения.

Литература

1. Козиолова Н. А., Полянская Е. А., Миронова С. В. Сахарный диабет 2 типа и микрососудистые осложнения у больных стабильной ишемической болезнью сердца: распространенность, прогноз и выбор антитромботической терапии // Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022. Т. 3. №. 4. С. 7-24.
2. Лобашова В. Л., Шепелькевич А. П., Дыдышко Ю. В. Оценка уровня резистина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих инсулин в схеме терапии, с учетом пола и пищевого поведения // Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике. 2021. №2. С. 63-63.
3. Рубцов Ю. Е., Крюков Е. В., Халимов Ю. Ш. Сосудистое старение и сахарный диабет 2 типа // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2021. №. 1 (34). С. 52-61.
4. Салухов В. В., Ильинская Т. А., Минаков А. А. Влияние современной сахароснижающей терапии на массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2022. №. 1 (38). С. 39-52.
5. Сваровская А. В., Гарганеева А. А. Сахарный диабет 2 типа и сердечная недостаточность - современный взгляд на механизмы развития // Сахарный диабет. 2022. Т. 25. №. 3. С. 267-274.
6. Batista T.M., Haider N., Kahn C.R. Defining the Underlying Defect in Insulin Action in Type 2 Diabetes. // Diabetologia. 2021. № 64(5). P. 994-1006.
7. Clyne A.M. Endothelial response to glucose: dysfunction, metabolism, and transport. // Biochem Soc Trans. 2021. №26. P. 49(1): 313-325. doi: 10.1042/BST20200611.
8. Cui K., Li Z. Identification and analysis of type 2 diabetes-mellitus-associated autophagy-related genes. // Front Endocrinol (Lausanne). 2023. №8. P. 14: 1164112. doi: 10.3389/fendo.2023.1164112.
9. Damanik J., Yunir E. Type 2 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairment. // Acta Med Indones. 2021. №53(2). P. 213-220.
10. Daios S., Kaiafa G., Pilalas D., Nakou I., Kanellos I., Kirdas K., Despoudi K., Papanas N., Savopoulos C. Endothelial Dysfunction and Platelet Hyperaggregation in Type 2 Diabetes Mellitus: The Era of Novel Anti-diabetic Agents. // Curr Med Chem. 2021. № 28(20). P. 3935-3963. doi: 10.2174/0929867327666201009143816.
11. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. Glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. // N Engl J Med. 2009. № 360(2). P. 129-139. doi: 10.1056/NEJMoa151022.
12. Esmaeilzadeh A., Mohammadi V., Elahi R., Rezakhani N. The role of heat shock proteins (HSPs) in type 2 diabetes mellitus pathophysiology. // J Diabetes Complications. 2023. №37(11). P. 108564. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108564.
13. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. // N Engl J Med. 2008. № 358(24). P. 2545-2559. doi: 10.1056/NEJMoa0802743.
14. Holst J.J., Vilsboll T., Zander M. The importance of early intervention in type 2 diabetes: the UKPDS experience. // Diabetologia. 2008. № 51(6). P. 1240-1248. doi: 10.1007/s00125-008-1024-9.
15. Hooper P.L. Insulin Signaling, GSK-3, Heat Shock Proteins and the Natural History of Type 2 Diabetes Mellitus: A Hypothesis. // Metab Syndr Relat Disord. 2007. №5(3). P. 220-230. doi: 10.1089/met.2007.0005.
16. Li X., Zou J., Lin A., Chi J., Hao H., Chen H., Liu Z. Oxidative Stress, Endothelial Dysfunction, and N-Acetylcysteine in Type 2 Diabetes Mellitus. // Antioxid Redox Signal. 2024. №40(16-18). P. 968-989. doi: 10.1089/ars.2023.0524.

17. Ortiz-Martínez M., González-González M., Martagón A.J., Hlavinka V., Willson R.C., Rito-Palomares M. Recent Developments in Biomarkers for Diagnosis and Screening of Type 2 Diabetes Mellitus. // *Curr Diab Rep.* 2022. №22(3). P. 95-115. doi: 10.1007/s11892-022-01453-4.
18. Rowles J.E., Keane K.N., Gomes Heck T., Cruzat V., Verdile G., Newsholme P. Are Heat Shock Proteins an Important Link between Type 2 Diabetes and Alzheimer Disease? // *Int J Mol Sci.* 2020. № 21(21). P 8204. doi: 10.3390/ijms21218204.
19. Tanase D.M., Gosav E.M., Costea C.F., Ciocoiu M., Lacatusu C.M., Maranduca M.A., Ouatu A., Floria M. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). // *J Diabetes Res.* 2020. №31. P. 3920196. doi: 10.1155/2020/3920196.
20. Tinajero M.G., Malik V.S. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. // *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021. №50(3). P. 337-355. doi:10.1016/j.ecl.2021.05.013.
21. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. // *Rev Cardiovasc Med.* 2022. №23(2). P. 73. doi:10.31083/j.rcm2302073.

References

1. Koziolova NA, Polyanskaya EA, Mironova SV. Saharnyj diabet 2 tipa i mikrososudistye oslozhneniya u bol'nyh stabil'noj ishemicheskoy bolezniyu serdca: rasprostranennost', prognoz i vybor antitromboticheskoy terapii [Type 2 diabetes mellitus and microvascular complications in patients with stable coronary heart disease: prevalence, prognosis, and choice of antithrombotic therapy]. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2022;3:7-24. Russian.
2. Lobashova V, Shepelkevich AP, Dydyshko Yu V. Ocenka urovnya rezistina u pacientov s saharnym diabetom 2 tipa, poluchayushchih insulin v skheme terapii, s uchetom pola i pishchevogo povedeniya [Assessment of the level of resistin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving insulin in a therapy regimen, taking into account gender and eating behavior]. *Fundamental and clinical diabetology in 21 century: from theory to practice.* 2021;63-63. Russian.
3. Rubtsov YuE, Kryukov EV, Khalimov Yu Sh. Sosudistoe starenie i saharnyj diabet 2 tipa [Vascular aging and type 2 diabetes mellitus]. *Endocrinology: News. Opinions. Training.* 2021; 1 (34):52-61. Russian.
4. Salukhov V, Ilyinskaya T A, Minakov A A. Vliyanie sovremennoj saharosnizhayushchej terapii na massu tela u bol'nyh saharnym diabetom 2 tipa [The influence of modern hypoglycemic therapy on body weight in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Endocrinology: News. Opinions. Training.* 2022;1 (38):39-52. Russian.
5. Swarovskaya AV, Garganeeva A A. Saharnyj diabet 2 tipa i serdechnaya nedostatochnost' - sovremennyy vzglyad na mekhanizmy razvitiya [Type 2 diabetes mellitus and heart failure - a modern view on the mechanisms of development]. *Diabetes mellitus.* 2022;25:267-274. Russian.
6. Batista TM, Haider N, Kahn CR. Defining the Underlying Defect in Insulin Action in Type 2 Diabetes. *Diabetologia.* 2021; 64(5): 994-1006. doi: 10.1007/s00125-021-05415-5.
7. Clyne AM. Endothelial response to glucose: dysfunction, metabolism, and transport. *Biochem Soc Trans.* 2021; 49(1): 313-325. doi: 10.1042/BST20200611.
8. Cui K, Li Z. Identification and analysis of type 2 diabetes-mellitus-associated autophagy-related genes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1164112. doi: 10.3389/fendo.2023.1164112.
9. Damanik ., Yunir E. Type 2 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairment. *Acta Med Indones.* 2021; 53(2): 213-220.
10. Daios S, Kaiafa G, Pilalas D, Nakou I, Kanellos I, Kirdas K, Despoudi K, Papanas N, Savopoulos C. Endothelial Dysfunction and Platelet Hyperaggregation in Type 2 Diabetes Mellitus: The Era of Novel Anti-diabetic Agents.**Curr Med Chem.* 2021; 28(20): 3935-3963. doi: 10.2174/0929867327666201009143816.
11. Duckworth W, Abaira C, Moritz T, et al. Glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2009; 360(2): 129-139. doi: 10.1056/NEJMoa151022.
12. Esmaeilzadeh A, Mohammadi ., Elahi R, Rezakhani N. The role of heat shock proteins (HSPs) in type 2 diabetes mellitus pathophysiology. *J Diabetes Complications.* 2023; 37(11): 108564. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108564.
13. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(24): 2545-2559. doi: 10.1056/NEJMoa0802743.
14. Holst JJ, Vilsbøll T, Zander M, et al. The importance of early intervention in type 2 diabetes: the UKPDS experience. *Diabetologia.* 2008; 51(6): 1240-1248. doi: 10.1007/s00125-008-1024-9.
15. Hooper PL. Insulin Signaling, GSK-3, Heat Shock Proteins and the Natural History of Type 2 Diabetes Mellitus: A Hypothesis. *Metab Syndr Relat Disord.* 2007; 5(3): 220-230. doi: 10.1089/met.2007.0005.
16. Li X, Zou J, Lin A, Chi J, Hao H, Chen H, Liu Z. Oxidative Stress, Endothelial Dysfunction, and N-Acetylcysteine in Type 2 Diabetes Mellitus. *Antioxid Redox Signal.* 2024; 40(16-18): 968-989. doi: 10.1089/ars.2023.0524.

17. Ortiz-Martínez M, González-González M, Martagón AJ, Hlavinka V, Willson RC, Rito-Palomares M. Recent Developments in Biomarkers for Diagnosis and Screening of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep.* 2022; 22(3): 95-115. doi: 10.1007/s11892-022-01453-4.
18. Rowles JE, Keane KN, Gomes Heck T, Cruzat V, Verdile G, Newsholme P. Are Heat Shock Proteins an Important Link between Type 2 Diabetes and Alzheimer Disease? *Int J Mol Sci.* 2020; 21(21): 8204. doi: 10.3390/ijms21218204.
19. Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, Ciocoiu M, Lacatusu CM, Maranduca MA, Ouatu A, Floria M. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J Diabetes Res.* 2020; 2020:3920196. doi: 10.1155/2020/3920196.
20. Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(3):337-355. doi:10.1016/j.ecl.2021.05.013.
21. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(2):73. doi:10.31083/j.rcm2302073.

Библиографическая ссылка:

Литвинов А.С., Красноручская О.Н., Дугушева В.А., Котова Ю.А., Морозова А.Е., Стрельникова С.А. Сахарный диабет 2 типа и ожирение: роль окислительного стресса и маркеров эндотелиальной дисфункции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2025. №5. Публикация 1-4. URL: <http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2025-5/1-4.pdf> (дата обращения: 25.09.2025). DOI: 10.24412/2075-4094-2025-5-1-4. EDN ENJXGZ*

Bibliographic reference:

Litvinov AS, Krasnorutskaya ON, Dugusheva VA, Kotova YA, Morozova AE, Strelnikova SA. Saharnyj diabet 2 tipa i ozhirenie: rol' okislitel'nogo stressa i markerov endotelial'noj disfunkcii (obzor literatury) [Type 2 diabetes mellitus and obesity: the role of oxidative stress and endothelial dysfunction markers (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2025 [cited 2025 Sep 25];5 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2025-5/1-4.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2025-5-1-4. EDN ENJXGZ

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2025-5/e2025-5.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY