

## ОГЛЯДИ

### **МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТОМ. РОЛЬ NF-KB (обзор литературы)\***

**Соколова Л. К., Пушкарев В. М., Пушкарев В. В., Тронько Н. Д.**

*ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины»,  
г. Киев, Украина  
pushkarev.vm@gmail.com*

Пациенты с сахарным диабетом (СД) характеризуются возрастанием риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — серьезнейших осложнений СД. Ключевой особенностью диабета, способствующего этому, является ускоренное развитие атеросклероза (АС) [1].

По сравнению с ССЗ у лиц без диабета, больные СД характеризуются более высоким уровнем заболеваний и большим количеством атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах. Известно, что АС хроническое воспалительное заболевание крупных артерий. Атеросклеротические бляшки, состоят в основном из модифицированных липидов, инфильтрованных макрофагов, Т-клеток и клеток гладкой мускулатуры (ГМК), которые накапливаются в стенке артерии в течение длительного времени. Бляшки могут значительно суживать или закрывать просвет артерии, что приводит к стенокардии (в коронарных артериях) или ишемическим атакам

(в сонной артерии или в артериях мозга). Разрушение бляшки может привести к летальному исходу — инфаркту миокарда (ИМ) или инсульту [2, 3].

#### **СТРУКТУРА АРТЕРИЙ**

Артерии состоят из трех слоев — интимы, средней оболочки (медиа) и адвентиции. Интима является внутренним слоем, с полостной стороны состоящим из одного слоя эндотелиальных клеток. Следующий слой интимы — соединительнотканый внеклеточный матрикс, состоящий в основном из протеогликанов и коллагена. Окружает интиму внутренняя мембрана, состоящая из эластичных клеток различной толщины. Средняя оболочка состоит главным образом из ГМК. Этот слой окружен внешней эластичной оболочкой, отделяющей средний слой от туники и адвентиции — внешнего слоя стенки сосуда. Он в основном состоит из коллагена с включениями фибробластов и ГМК [1].

\* Учреждением, финансирующим исследование, является НАМН Украины.

Авторы гарантируют ответственность за объективность представленной информации.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности.

Рукопись поступила в редакцию 6.03.2017.

## МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА АТЕРОСКЛЕРОЗА

*Механизм образования атеросклеротической бляшки.* Окислительный стресс играет ключевую роль в развитии болезней микрососудистой и сердечно-сосудистой систем. Нарушения метаболизма при СД вызывают перепроизводство митохондриальных супероксидов (ROS) в эндотелиальных клетках (ЭК) сосудов и миокарда. Это увеличение ROS активирует 5 основных путей, участвующих в патогенезе: усиление полиольного пути, образование AGE (advanced glycation end products), экспрессия их рецепторов — RAGE и активирующих лигандов, активация протеинкиназы С и активность гексозаминового пути. ROS также инактивируют два важных анти-атеросклеротических фермента, эндотелиальную синтазу окиси азота (eNOS) и простаглицлиносинтазу. Посредством этих механизмов ROS нарушают ангиогенез в ответ на ишемию, активируют ряд воспалительных путей и приводят к эпигенетическим изменениям, поддерживающим экспрессию провоспалительных генов даже после нормализации уровня глюкозы («гипергликемическая память»). АС у больных СД2 связывают также с инсулинорезистентностью (ИР), при которой увеличивается продукция митохондриальных ROS из свободных жирных кислот (FFA) и подавляется активность анти-атеросклеротических ферментов [4].

Ключевым событием, инициирующим атерогенез, считается эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая может произойти в результате гипертензии, СД и повышения уровня липопротеинов низкой плотности (LDL) в плазме. ЭД приводит к снижению уровня окиси азота (NO) и экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) [5], опосредующих адсорбцию моноцитов, продуцирование воспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) и повышенную проницаемость эндотелия [6, 7]. Аполипопротеин В-содержащие липопротеины проникают в стенку сосуда путем диффузии, где они могут модифицироваться в окисленные LDL (oxLDL) или минимально модифицированные LDL (mmLDL) —

провоспалительные липиды, которые детектируются резидентными макрофагами в стенке сосуда [7]. Моноциты поступают из крови в интиму, привлекаемые хемокинами, такими как MCP-1, которые экспрессируются эндотелием. В субэндотелиальном пространстве внутренней оболочки, моноциты дифференцируются в макрофаги, которые затем захватывают oxLDL в стенку сосуда путем фагоцитоза через рецепторы-скавенджеры (CD36) [3, 8]. Этот ненасыщаемый путь поглощения модифицированных LDL приводит к накоплению капель холестерина в цитоплазме макрофага, создавая канонические пенные клетки, которые типичны для ранних атеросклеротических образований [8]. Т-клетки, в частности CD4+Th1-клетки, также привлекаются в ранние повреждения сосудов и распознают аутоантигены, в том числе oxLDL и HSP60. Th1-клетки, продуцируют большое количество IFN $\gamma$ , активирующего макрофаги, что ведет к дальнейшему производству цитокинов и хемокинов [2]. Продолжение мобилизации воспалительных клеток и накопление модифицированных липидов приводит к образованию некротического ядра в бляшке, состоящего из мертвых и умирающих клеток, а также внеклеточного холестерина. По мере того, как бляшка продолжает развиваться, ГМК мигрируют из средней оболочки сосуда в интиму, где они делятся и секретируют внеклеточный матрикс, образуя фиброзную покрышку, которая покрывает воспалительное некротическое ядро бляшки. Этот процесс приводит к постепенному сужению просвета сосуда. Кроме того, апоптоз ГМК или деградация белков внеклеточного матрикса в покрышке бляшки ослабляет эту структуру, что приводит к разрыву бляшки и высвобождению тромбогенного материала в кровотоки. В результате может быстро образоваться артериальный тромбоз, что приводит к прекращению кровотока и ишемии, а клинически проявляется как ИМ или инсульт [2].

Развитие АС, связанного с диабетом, следует по той же схеме что у лиц без СД. Сюда входит повреждение эндотелия, пролиферация клеток гладких мышц, разви-

тие и инфильтрация пенстыми клетками, активация тромбоцитов, усиление воспаления. Увеличение проницаемости эндотелия приводит к накоплению LDL, взаимодействующих с внеклеточным матриксом (ЕСМ), что удерживает LDL в стенке сосуда, где они могут подвергаться окислению с помощью ROS. OxLDL могут затем стимулировать эндотелиальные клетки, усиливая образование молекул клеточной адгезии, белков хемотаксиса, факторов роста, и подавлять продукцию NO [9]. Эти события мобилизуют моноциты и макрофаги, которые взаимодействуют с агрегированными oxLDL, образуя пенстые клетки [7]. Секретия провоспалительных цитокинов активированными макрофагами стимулирует пролиферацию ГМК. Гладкие мышечные клетки интимы впоследствии продуцируют ЕСМ, состоящий из коллагена, эластина, протеогликанов и гликопротеинов, который дает начало образованию фиброзной покрышки бляшки [10]. Атеросклеротические бляшки при СД характеризуются повышенной кальцификацией, образованием некротических ядер, наличием рецепторов для AGE (RAGE), а также инфильтрацией макрофагов и Т-клеток. Наблюдается также повышенное количество бляшек с разрывами и перестройкой сосудов [1]. Эти особенности могут потенциально способствовать развитию более тяжелого АС и повышают частоту острых побочных эффектов при СД.

*Роль гипергликемии.* Сосудистые осложнения СД вызваны длительным воздействием глюкозы, хотя это до сих пор является предметом дискуссии [11]. Степень повреждения тканей при диабете определяется генетическими особенностями индивидуума и наличием таких факторов, как гипертензия и дислипидемия [4]. В основе вызванных гипергликемией диабетических повреждений сосудов лежат 5 основных механизмов, указанных выше. Результаты исследований, в которых блокировался поочередно каждый из этих путей [12, 13] привели к гипотезе, что все 5 механизмов активируются одним общим, вышестоящим в регуляторной цепи, событием — перепроизводством ROS в мито-

хондриях. Во многих тканях, поглощение глюкозы опосредуется инсулин-независимыми транспортерами (GLUT). Поэтому параллельно с сывороткой крови возрастает и внутриклеточная концентрация глюкозы. Гипергликемия, вследствие дисфункции митохондрий, увеличивает выработку ROS, которые, в свою очередь, способствуют образованию атеросклеротических повреждений путем позитивной регуляции РКС, активации гексозаминовых и полиольных путей, уменьшения количества NO, накопления AGE с апрегуляцией RAGE, а также ослабления защитных антиоксидантных механизмов [1, 4, 14, 15].

*Дисфункция митохондрий.* Митохондриальная дисфункция является одним из исходных событий при гипергликемии. Усиление гликолиза в аэробных условиях приводит к образованию никотинамидадениндинуклеотида (NADH) и пирувата. Пируват поступает в цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), генерирующий три молекулы  $\text{CO}_2$ , четыре молекулы NADH и одну молекулу флавинадениндинуклеотида ( $\text{FADH}_2$ ). NADH и  $\text{FADH}_2$  отдают электроны для образования АТФ путем окислительного фосфорилирования в цепи переноса электронов (ЕТС). Этот процесс развивается через четыре связанных с внутренней мембраной ферментных комплекса, наряду с цитохромом С и мобильным переносчиком — коэнзимом Q. NADH обладает большим потенциалом для образования АТФ, так как он снабжает электронами комплекс I, в то время как  $\text{FADH}_2$  — комплекс II. Электроны из обоих этих комплексов впоследствии передаются на кофермент Q, комплекс III, цитохром С, комплекс IV и затем к кислороду, который восстанавливается до воды. Перенос электронов через комплексы I, III и IV выводит протоны наружу в межмембранное пространство, создавая протонный градиент, который активирует АТФ-синтазу (комплекс V) при переходе протонов назад через внутреннюю мембрану в матрикс [1]. В диабетических клетках с гипергликемией, содержится больше пирувата, который окисляется в ЦТК, увеличивая поток доноров электронов (NADH и  $\text{FADH}_2$ ) в ЕТС. В результате градиент

напряжения через митохондриальные мембраны возрастает до достижения критического порога. В этой точке, перенос электронов внутри комплекса III блокируется и они возвращаются к коферменту Q, который передает по одному электрону на молекулярный кислород, генерируя супероксид. [4]. Супероксид — свободный радикал кислорода, образующийся в митохондриях, затем превращающийся в более активные формы, которые могут привести к повреждению клеток. Митохондриальная супероксиддисмутаза (SOD) превращает свободный радикал кислорода в пероксид водорода, который под действием других ферментов затем превращается в H<sub>2</sub>O и O<sub>2</sub>. Показано, что изменения в морфологии митохондрий связаны с избытком индуцированных глюкозой ROS. Подавление деления митохондрий предотвращало периодические флюктуации производства ROS при гипергликемии [16, 17]. Гипергликемия и окисление FFA в эндотелии сосудов не увеличивают содержание ROS при снижении градиента напряжения на митохондриальной мембране термогенином (UCP-1 — uncoupling protein 1), или при дисмутации супероксидов под действием MnSOD. К тому же гипергликемия не индуцирует образование ROS в Rho-нулевых ЭК, где митохондриальная ETC заингибирована [1].

ROS способствует AC [18], блокируя eNOS и увеличивая производство других ROS в ЭК и ГМК. Супероксид первоначально реагирует с NO с образованием пероксинитрита (ONOO-), мощного окислителя, который селективно ингибирует простаглицлины (PGI<sub>2</sub>) нитрированием и разрушением Fe-тиолятного центра PGI<sub>2</sub>-синтазы [6]. Инактивация PGI<sub>2</sub> приводит к возрастанию количества его предшественника эндопероксида простагландина (PGH<sub>2</sub>), который вызывает вазоконстрикцию и ЭД. PGH<sub>2</sub> также способствует превращению PGI<sub>2</sub> TXA<sub>2</sub>-синтазой в тромбоксан A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). Оба эти события активируют рецептор тромбоксана, инициируя агрегацию тромбоцитов, а также активацию ГМК, апоптоз и экспрессию молекул адгезии, в том числе молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), молекул сосудистой адгезии клеток-1

(VCAM-1), и молекул эндотелий-лейкоцитарной адгезии (ELAM-1). Пероксинитрит также отвечает за разобщение eNOS, взаимодействуя с Zn-тиолятным кластером. Его взаимодействие с цинком высвобождает последний из тетраэдрической конформации и между двумя мономерами образуется дисульфидная связь, что нарушает каталитическую активность eNOS, уменьшая синтез NO, и увеличивая образование ROS [9]. Тетрагидробиоптерин (BH<sub>4</sub>), кофактор eNOS, также является мишенью пероксинитрита [6].

Инициация в митохондриях производства ROS может активировать ряд других путей образования супероксидных соединений, которые усиливают действие гипергликемии. К ним относятся изменения окислительно-восстановительного потенциала и активность NADPH-оксидаз. В ЭК увеличение экспрессии MnSOD и UCP-2 ингибирует индуцированную как гипергликемией, так и жирными кислотами, инактивацию нитрированием анти-атерогенного фермента — синтазы простаглицлина [4, 19].

*Образование глицеральдегид-3-фосфата.* При СД, а также при гипергликемии, снижается активность ключевого гликолитического фермента глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназы (GAPDH). Подавление активности GAPDH гипергликемией не происходит, когда перепроизводство супероксидов в митохондриях подавляется UCP-1 или MnSOD. При снижении активности GAPDH, повышаются уровни всех гликолитических соединений, которые в метаболической цепи находятся выше GAPDH. Рост содержания вышестоящего гликолитического метаболита — глицеральдегид-3-фосфата (GA3P) активирует два основных пути. Усиливается образование AGE, так как их основной внутриклеточный предшественник, метилглиоксаль, образуется неэнзиматически из GA3P [15]. Было показано, что образование метилглиоксала является причиной увеличения экспрессии RAGE и активирующих его лигандов — S100 калгранулинов и амфотерина (HMGB1 — high-mobility group protein B1) [20]. Необходимо отметить, что из глюкозы, фруктозы и GA3P через глютаральдегид

могут образовывать т. н. токсичные AGE (TAGE), которые могут служить маркерами прогрессии АС [21]. Увеличение содержания GAZP активирует РКС, так как физиологический активатор киназы, DAG, также образуется из GAZP. Еще выше в метаболической цепи, возрастает уровень гликолитического метаболита фруктозо-6-фосфата (F6P), который усиливает гексозаминовый путь, где F6P с помощью фермента GFAT (глутамин-фруктозо-6-фосфат-аминотрансфераза) превращается в уридин-дифосфат-N-ацетилглюкозамин (UDP-GlcNAc) [22]. Наконец, ингибирование GAPDH увеличивает внутриклеточный уровень первого гликолитического метаболита — глюкозы, что направляет метаболический поток через полиольный путь, где фермент альдозоредуктаза ослабляет его, потребляя NADPH в процессе. Индуцированные гипергликемией ROS ингибируют активность GAPDH *in vivo* путем модификации фермента полимерами ADP-рибозы. Подавляя образование супероксидов в митохондриях, UCP-1 или MnSOD предотвращают модификацию GAPDH поли (ADP-рибозой) и уменьшение ее активности вследствие гипергликемии [22]. Такой же эффект оказывал специфический ингибитор поли (ADP-рибоза) -полимеразы (PARP), фермента, который полимеризует ADP-рибозу. Как правило, неактивный PARP находится в ядре и активируется при повреждении ДНК. При увеличении концентрации глюкозы, в митохондриях генерируются ROS, свободные радикалы индуцируют разрывы ДНК, активируя PARP. После активации PARP расщепляет молекулу NAD<sup>+</sup> на составные части: никотиновую кислоту и ADP-рибозу. PARP затем полимеризует ADP-рибозу, полимеры которой накапливаются на GAPDH и других ядерных белках. Ингибирование PARP оказывает антиатерогенный эффект [23]. Считается, что GAPDH находится в цитоплазме. Тем не менее, фермент может совершать челночные движения между ядром и цитоплазмой, где он участвует в репарации ДНК [1, 4].

*Активация протеинкиназы С.* Протеинкиназы С (РКС) представляют собой семей-

ство из 11 изоформ, которые широко распространены в тканях млекопитающих. Активность классических изоформ зависит от ионов Ca<sup>2+</sup>, фосфатидилсерина и значительно усиливается в присутствии DAG [12]. Устойчивая активация РКС в ЭК и ГМК действует в качестве третьего фактора, опосредующего повреждение артерий, вызванное диабет-зависимым ростом количества ROS. Это происходит, прежде всего, из-за усиленного *de novo* синтеза DAG из глюкозы через триозофосфаты, количество которых увеличивается, в силу возрастания содержания ROS, ингибирующих активность GAPDH, что приводит к повышению внутриклеточного уровня предшественника DAG — GAZP. Повышенная активность РКС может также быть результатом взаимодействия между AGE и их рецепторами. Наиболее заметными в патогенезе диабетического АС являются изоформы РКС $\beta$  и РКС $\delta$ . Гипергликемия активирует протеинкиназы С и p38 $\alpha$ МАРК, увеличивая экспрессию тирозинфосфатазы SHP-1 (Src homology-2 domain-containing phosphatase-1). Этот сигнальный каскад вызывает дефосфорилирование  $\beta$ -рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и снижение скорости передачи сигнала от рецептора, что приводит к апоптозу перицитов — отростчатых клеток соединительной ткани, входящих в состав стенок мелких кровеносных сосудов [24]. Этот же путь, активированный усилением окисления FFA в инсулинорезистентных ЭК артерий и сердца, может играть важную роль в развитии диабетического АС и кардиомиопатии. Активация РКС приводит к снижению продукции NO в ГМК и подавляет стимулируемую инсулином экспрессию eNOS в ЭК. РКС усиливает выработку сосудосуживающих соединений, таких как ET-1 и TxA<sub>2</sub>, а также индуцирует экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), повышающего проницаемость ГМК. Кроме того, РКС способствует накоплению белков матрикса микрососудов путем индукции экспрессии трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ 1), фибронектина и коллагена IV типа. Этот эффект объясняется ингибированием РКС продукции NO. Активация

РКС способствует гиперкоагуляции и провоспалительному состоянию, так как связана с сверхэкспрессией ингибитора фибринолиза PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена-1) и активацией NF-κB соответственно в ЭК и ГМК [25].

*Усиление гексозаминовых путей.* Индуцированное гипергликемией и ИР окисление FFA также вносит вклад в патогенез диабетических осложнений за счет превращения F6P в гексозамин. В этом пути, F6P переключается с гликолиза, обеспечивая субстрат для ограничивающего скорость этого пути фермента — глутамин:фруктозо-6-фосфат аминотрансферазы (GFAT). GFAT преобразует F6P в глюкозамин-6-фосфат, который затем преобразуется в UDP-GlcNAc — предшественник протеогликанов, гликолипидов и гликопротеинов. Специфические O-GlcNAc-трансферазы участвуют в посттрансляционной модификации определенных остатков серина и треонина на цитоплазматических и ядерных белках производным ацетилглюкозамина — O-GlcNAc [26, 27]. Ингибирование GFAT блокирует вызванное гипергликемией усиление транскрипции генов TGF-α и TGF-β1. Пока не ясно, как гексозаминовый путь опосредует усиление транскрипции таких генов, как TGF-α, TGF-β1 и PAI-1, но было показано, что гипергликемия вызывает четырехкратное усиление O-GlcNAc-зависимой модификации фактора транскрипции Sp1, опосредующего активацию промотора PAI-1 в ГМК и TGF-β1 и PAI-1 в артериальных ЭК, способствующих развитию заболеваний сосудов через утолщение базальной мембраны и увеличение тромбоза [28]. Особое значение для диабетических сосудистых осложнений имеет ингибирование активности eNOS в артериальных ЭК O-GlcNAc-ацилированием сайта активации белка eNOS протеинкиназой Akt [22, 29]. O-GlcNAc-ацилирование с последующим убиквитинированием и деградацией атеропротектных белков, таких как eNOS и A20, усиливает атерогенез, одновременно стимулируя транскрипцию проатерогенных белков, таких как тромбоспондин-1 и NF-κB [28]. Гипергликемия также усиливает активность GFAT в ГМК аорты,

что приводит к возрастанию O-GlcNAc-модификации нескольких белков в этих клетках. Наконец, диабетическая гипергликемия нарушает цикл кальция в кардиомиоцитах за счет увеличения O-GlcNAc-модификации ядерных белков, что приводит к снижению активности промотора, а также экспрессии мРНК и белка Ca<sup>2+</sup>-АТФазы 2а саркоплазматического ретикулума (SERCA2a). В изолированных перфузируемых сердцах крыс, повышенное GlcNAc-ацилирование ингибирует фенилэфрин-индуцированную инотропность, нарушая приток Ca<sup>2+</sup> через каналы плазменной мембраны, активирующийся в ответ на истощение депо Ca<sup>2+</sup> в эндоплазматическом или саркоплазматическом ретикулуме [1, 22].

*Усиление формирования AGE.* AGE образуются путем необратимой неферментативной реакции липидов, нуклеиновых кислот и белков с глюкозой и производными от глюкозы гликирующими соединениями (реакция Майяра), а также при окислении жирных кислот в артериальных ЭК, например, дикарбонилами, такими как 3-дезоксиглюкозон, метилглиоксаль и глиоксаль [15, 21]. При диабете содержание AGE повышается во внеклеточном матриксе (ECM) [18]. Продукция AGE может привести к повреждению клеток через три общих механизма:

1. Изменяются функции модифицированных AGE белков;
2. Нарушается взаимодействие компонентов ECM, модифицированных предшественниками AGE, с другими компонентами матрикса и с рецепторами матрикса (интегринами);
3. Белки плазмы, модифицированные AGE, связываются с трансмембранными рецепторами суперсемейства иммуноглобулинов — RAGE на макрофагах, ЭК сосудов и ГМК.

Увеличение количества RAGE наблюдается при СД в атеросклеротических бляшках и инфарктной сердечной ткани [30]. Рост их количества приводит к образованию дополнительных ROS и переходу в провоспалительное, прокоагулирующее состояние через ап-регуляцию тканевого фактора, VCAM-1 и NF-κB [15, 30] — плей-

отропного ядерного фактора, вызывающего множественные патологические изменения экспрессии генов. Кроме того, увеличение количества метилглиоксала в артериальных ЭК усиливает модификацию регулятора транскрипции, корепрессора, белка парной амфипатической спирали mSin3A, которая приводит к привлечению O-GlcNAc-трансфераз, с последующим усилением модификации ацетилглюкозамином транскрипционного фактора Sp3. Модификация Sp3 ослабляет его связывание с глюкозо-реактивным GC-боксом в промоторе ангиопоэтина (Ang-2), что приводит к усилению экспрессии последнего. Ang-2 увеличивает экспрессию факторов адгезии — ICAM-1 и VCAM-1. В клетках мышей, больных диабетом, повышенная экспрессия Ang-2, сенсibiliзирует ЭК микрососудов к провоспалительным эффектам TNF- $\alpha$  [1, 4]. Было также показано, что метилглиоксаль ковалентно модифицирует 20S-протеасомы, уменьшая их активность, а также снижает количество полиубиквитиновых рецепторов 19S-S5A, что указывает на новую связь между гипергликемией и нарушением функции клеток [31]. Диабетические животные характеризуются пониженной плотностью сосудов вследствие ишемии и нарушением скорости заживления ран. Ангиограммы человека демонстрируют уменьшение количества коллатеральных сосудов у больных СД по сравнению с контролем. Клинически, это способствует более высоким показателям ампутации конечностей, сердечной недостаточности, а также повышенной смертности после ишемических событий [32]. Частично это происходит из-за неспособности инициировать адекватный компенсаторный васкулогенез в ответ на ишемию, в чем центральную роль, по всей видимости, играют AGE. В условиях высокого содержания глюкозы происходит снижение трансактивации фактора гипоксии HIF-1 $\alpha$ , который опосредует продукцию хемокинов и VEGF в ткани [33], а также экспрессию рецептора хемокинов и eNOS в предшественниках ЭК. Снижение ROS у диабетических мышей при трангенной экспрессии MnSOD или путем применения миметиков SOD, исправляет

постишемические нарушения неоваскуляризации, снабжения кислородом, экспрессии хемокинов и нормализует выживаемость ткани. Снижение функциональной активности HIF-1 $\alpha$  при гипергликемии вызывается нарушением связывания фактора с коактиватором p300, который ковалентно модифицируется метилглиоксалем [34]. AGE-модифицированные белки в кровотоке могут влиять на целый ряд клеток и тканей. Было показано, что специфические RAGE, опосредуют передачу сигнала путем генерации ROS, активации NF- $\kappa$ B и p21Ras. AGE-сигналинг может быть заблокирован в клетках путем экспрессии антисенсорной к RAGE кДНК или анти-RAGE рибозимом. В ЭК, связывание AGE с его рецептором, изменяет экспрессию генов тромбомодулина, тканевого фактора и VCAM-1 [30]. Эти эффекты вызывают прокоагулянтные изменения на поверхности ЭК и увеличение адгезии воспалительных клеток. Кроме того, связывание эндотелиальных AGE с рецепторами опосредует повышение проницаемости сосудов, вызванное диабетом, возможно, через индукцию VEGF [20]. Недостаточность RAGE ослабляет развитие АС в диабетической apoE-/- модели ускоренного АС. У диабетических RAGE-/-/apoE-/- мышей значительно уменьшается площадь атеросклеротических бляшек. Эти благоприятные воздействия на сосуды связаны с ослаблением привлечения лейкоцитов и снижением экспрессии провоспалительных медиаторов, в том числе VCAM-1, MCP-1, субъединицы NF- $\kappa$ B — p65, и снижением оксидативного стресса [35]. Позже было установлено, что AGE в концентрациях наблюдаемых в диабетической сыворотке, возможно, не является основным лигандом для RAGE. Были идентифицированы, несколько эндогенно-образующихся провоспалительных белковых лигандов, которые, скорее всего, в низких концентрациях активируют RAGE. К ним относятся несколько членов семейства S100-калгранулинов и HMGB, содержание которых возрастает при СД. Связывание этих лигандов с RAGE вызывает кооперативное взаимодействие с рецептором врожденной иммунной системы TLR-4. Экспрессия RAGE, S100A8,

S100A12 и HMGB1 возрастает в ответ на высокий уровень глюкозы в клеточной культуре и у животных с диабетом. Она опосредуется ROS-индуцированным метилглиоксалем, что усиливает связывание факторов транскрипции NF-κB и AP-1 с промоторами RAGE и лигандов RAGE соответственно [20, 22].

*Усиление полиольных путей.* Альдозоредуктаза уменьшает количество карбоновых соединений, восстанавливая их с помощью NADPH до сахарных спиртов или полиолов. При гипергликемии глюкоза и производные глюкозы, такие как ГА3Р, превращаются в сорбитол, который затем окисляется до фруктозы с помощью фермента сорбитол-дегидрогеназы (SDH), с NAD<sup>+</sup> в качестве кофактора [25]. Альдозоредуктаза содержится во многих тканях, в том числе и клетках сосудов [13]. Поглощение глюкозы в них опосредуется инсулиннезависимыми транспортерами — GLUT и внутриклеточные концентрации глюкозы, поэтому, возрастают параллельно с гипергликемией. Вызванное гипергликемией увеличение количества полиолов, может привести к повреждению тканей, одним из механизмов которого является усиление окислительно-восстановительного стресса, вызванного потреблением NADPH. Поскольку NADPH является кофактором при регенерации восстановленного глутатиона (GSH), а последний является важным «уборщиком» ROS, уменьшение его содержания может усиливать окислительный стресс [25]. Действительно, избыточная экспрессия альдозоредуктазы усиливала АС у мышей с диабетом и снижала экспрессию генов, которые регулируют регенерацию GSH. Было также показано, что снижение глутатионилирования клеточных белков связано с уменьшением количества NO у крыс, страдающих СД, которое приводит к снижению содержания S-нитрозоглутатиона (GSNO). Восстановление уровня NO у животных, больных СД, увеличивает глутатионилирование клеточных белков, ингибирует активность альдозоредуктазы и предотвращает накопление сорбита. В диабетических сосудах, вероятно, не глюкоза,

а ее метаболиты, такие как ГА3Р являются субстратом для альдозоредуктазы, к которой она имеет более высокое сродство [1].

*Значение резистентности к инсулину.* Устойчивость к инсулину наблюдается у пациентов с СД2 и нарушенной толерантностью к глюкозе. Обе группы характеризуются повышенным риском развития ССЗ. Независимо от гипергликемии, ИР является фактором риска для АС. Инсулиновые рецепторы присутствуют на ЭК, ГМК и макрофагах, хотя их роль в патогенезе АС еще не изучена [14]. ИР у больных СД2 характеризуется повышением выработки инсулина, центральной стимуляцией перорального приема пищи, усилением глюконеогенеза в печени, уменьшением захвата глюкозы периферическими тканями и усилением липолиза в адипоцитах, ведущим к увеличению секреции неэстерифицированных FFA [36]. FFA могут депонироваться и вызывать дисфункцию скелетных мышц, печени и β-клеток поджелудочной железы, усиливая ИР. Мезентериальная жировая ткань способствует ИР, освобождая в кровоток FFA и воспалительные цитокины, такие как TNF-α, IL-6 и MCP-1 [37]. Адипоциты вносят свой вклад в формирование провоспалительной среды при СД2 путем увеличения экспрессии IFNγ, инфильтрации макрофагами и ап-регуляции MCP-1 и NF-κB [38, 39]. Увеличение нагрузки FFA на печень усиливает глюконеогенез, а также продукцию липопротеинов очень низкой плотности (VLDL). β-клетки не в состоянии вырабатывать инсулин достаточно быстро в ответ на высокие уровни глюкозы. ИР также вносит свой вклад в этот эффект из-за ингибирования FFA экспрессии и секреции инсулина. ИР в адипоцитах стимулирует высвобождение FFA из депонированных триглицеридов, а усиление окисления FFA в ЭК сосудов из-за отсутствия стимуляции инсулином образования малонил-CoA, увеличивает продукцию ROS в митохондриальной ETC [4]. FFA-зависимое перепроизводство ROS активирует различные воспалительные сигналы и инактивирует два важных антиатерогенных фермента — простаглицин синтазу и eNOS. Инактивация предотвращалась

при ингибировании высвобождения FFA из жировой ткани, путем подавления активности карнитин-пальмитоилтрансферазы I, а также при снижении уровня супероксидов [40]. Интенсивная терапия у больных СД с ИР вызывает проатерогенные эффекты через стимуляцию сигнальных путей инсулина, не затронутых ИР. В печени при ИР гормон теряет свою способность снижать глюконеогенез, но способен усиливать липогенез [41]. FFA конкурируют с глюкозой в качестве субстратов для окисления, увеличивая содержание метаболитов, таких как DAG, ацил-CoA и церамиды. Эти метаболиты могут активировать каскад серин/треониновых киназ, фосфорилирующих IRS-1 и IRS-2 и снижая способности рецепторов к фосфорилированию и трансдукции сигнала инсулина. Ниже в сигнальной цепи находится PI3K — медиатор физиологического анти-воспалительного сигнала инсулина, снижающий активацию NF-κB, образование ROS, экспрессию молекул адгезии и усиливая экспрессию eNOS [37, 38]. Блокада PI3K также связана со снижением поглощения глюкозы и усилением глюконеогенеза в печени. Альтернативный путь через митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК) гиперстимулируется в условиях блокады PI3K-каскада компенсаторным увеличением синтеза инсулина [42]. В артериальных ЭК, такая селективная перегрузка пути МАРК инсулином стимулирует клеточный рост, миграцию и производство протромботических и профибротических факторов. Это изменяет эффект инсулина от антиатерогенного к проатерогенному, так как гиперстимуляция МАРК способствует образованию PAI-1, гипертрофии сосудов, гипертензии и аритмии [1, 42]. Инсулин стимулирует выработку вазоконстриктора эндотелина-1 (ЕТ-1), а также усиливает экспрессию факторов клеточной адгезии. В артериальных ГМК перегрузка каскада МАРК при высоких уровнях инсулина стимулирует их пролиферацию и миграцию, а также экспрессию ангиотензиногена и рецептора ангиотензина II — AT1R [43]. В процесс генерации ROS вовлечены несколько механизмов, включая активацию липида-

ми NADPH-оксидазы с продукцией церамидов и активацию сигнальных путей, сходящихся на NF-κB. Окислительный стресс также может быть тесно связан с липид-индуцированным стрессом эндоплазматического ретикулума [44]. Генетический скрининг в отношении мутаций, снижающих гибель клеток от токсических липидов, выявил некодирующую РНК — Gadd7 (growth arrested DNA-damage inducible gene 7), которая функционирует в качестве усилителя индуцированного липидами обобщенного окислительного стресса [45].

*Роль гиперлипидемии.* Липидный профиль, формирующийся при СД, включает повышенный уровень триглицеридов (ТГ) и LDL, а также низкий уровень HDL. Увеличение транспорта жирных кислот в печень, стимулирует образование и секрецию VLDL. Белок-переносчик эфиров холестерина (СЕТР) — фермент катализирующий перенос ТГ от VLDL к HDL в обмене на эфиры холестерина HDL. Эти обогащенные ТГ, HDL, являются субстратом для печеночной липазы, активность которой усиливается при ИР и СД2, что приводит к увеличению распада частиц HDL, нарушению их функции и к ослаблению противовоспалительных и антиоксидантных свойств. Кроме того, гликирование аполипопротеина А-I, белка, который является важнейшей частью структуры HDL, нарушает взаимодействие липид-апопротеин, что ведет к его диссоциации с HDL. В результате активность связывания HDL с рецепторами уменьшается [8, 46, 47]. При ИР уровень LDL не изменяется, а их поглощение уменьшается из-за уменьшения числа LDL-рецепторов и их сродства к этим рецепторам. LDL подвергаются СЕТР-опосредованному обмену триглицеридов VLDL на эфиры холестерина LDL. Гидролиз богатых ТГ LDL создает небольшие плотные частицы LDL с повышенной аффинностью к LDL-рецепторам. Они преимущественно реагируют с протеогликанами интимы и лучше поглощаются макрофагами, образуя клетки пены. При СД возрастает доля oxLDL, увеличивается содержание ТГ, а также снижаются антиоксидантные свойства HDL. OxLDL лучше захватываются

макрофагами, что приводит к образованию пенистых клеток, усилению производства цитокинов и ап-регуляции молекул адгезии в эндотелии, что вносит дополнительный вклад в развитие воспаления и АС [7, 46].

*Дисфункция эндотелия.* ЭК синтезируют множество регуляторных веществ, в том числе NO, простагландины, ангиотензин, ET-1, и могут усиливать образование молекул адгезии для взаимодействия с нейтрофилами и тромбоцитами. Эти посредники регулируют вазодилатацию и вазоконстрикцию, гемостаз, воспаление на поверхности сосуда и в пределах его стенки [1, 48]. NO, является антиатерогенным агентом и одним из ключевых факторов вазодилатации и предотвращения агрегации тромбоцитов [49]. Повреждение и дисфункция ЭК считаются одними из ключевых событий в развитии АС [50]. Интактный эндотелий ингибирует активацию тромбоцитов и воспаления за счет снижения образования молекул адгезии, а также угнетения деления и миграции ГМК. ЭК особенно чувствительны к гипергликемии и побочным эффектам СД, включая ИР [1].

ET-1 является сосудосуживающим агентом, стимулирующим деление ГМК, способствует фиброзу и воспалению, что приводит к тромбозу и образованию бляшек в стенке сосуда [37]. ET-1 взаимодействует с двумя различными G-белок-ассоциированными рецепторами подтипов ET<sub>A</sub> и ET<sub>B</sub>. Апрегуляция рецепторов ET<sub>A</sub> и снижение количества рецепторов ET<sub>B</sub> способствуют дисфункции сосудов и АС, наблюдаемых при СД [46]. ET<sub>A</sub> рецепторы, локализованные в основном на ГМК, ответственны за вазоконстрикцию, пролиферацию и образование ROS, в ответ на связывание ET-1. Рецепторы ET<sub>B</sub> расположены на ЭК, где они опосредуют вазодилатацию секрецией NO и простагличина PGI<sub>2</sub>. Плазменные уровни ET-1 повышены у пациентов с обоими типами СД, что связывают с микроальбуминурией и повышенным уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>).

*Агрегация тромбоцитов и гиперкоагуляция.* Повышение агрегации тромбоцитов при СД происходит из-за увеличения системной продукции изопропанов, в том

числе TxA<sub>2</sub>, повышенной чувствительности к факторам активации тромбоцитов, таких как адреналин и ADP, а также нарушения образования PGI<sub>2</sub> и NO. СД также вызывает повышенную экспрессию гликопротеинов на поверхности тромбоцитов, что повышает агрегацию тромбоцитов и их взаимодействие с фибрином. Гипергликемия активизирует в тромбоцитах РКС и генерирует ROS, что приводит к их дисфункции. Многие из этих патофизиологических изменений, вероятно, являются результатом ИР, но повышенная реактивность тромбоцитов также была обнаружено у пациентов с СД1. Следовательно, гипергликемия сама по себе отвечает за изменение реакции тромбоцитов за счет действия AGE на их поверхностные рецепторы [51, 52].

Независимо от дисфункции тромбоцитов, диабет вызывает состояние гиперкоагуляции. Повышенные уровни PAI-1 снижают фибринолитическую активность, а количества тканевого фактора, факторов VII и XIII увеличиваются. Наблюдается также снижение уровня антитромбина III и протеина С. Многие из этих нарушений коррелируют с гипергликемией и наличием расщепленных продуктов проинсулина. Увеличивается количество фактора фон Виллебранда и VIII фактора, возможно, из-за эндотелиальной дисфункции [37, 48].

*Участие эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП).* Травмы сосудов и ишемия тканей являются триггером опосредованного цитокинами высвобождения ЭКП из костного мозга в циркуляцию, где они способствуют ангиогенезу и восстановлению участков травмированного эндотелия [49]. Низкие уровни ЭКП, как правило, связаны с более высокой частотой ССЗ и смертности. Тканевая ишемия считается самым сильным стимулом для выхода ЭКП и осуществляется через активацию индуцируемых гипоксией путей, особенно ап-регуляции HIF-1. HIF-1-гетеродимер, состоящий из двух субъединиц, которые димеризуются в ядре в условиях гипоксии и, с кофактором p300, трансктивирует ряд генов, в частности VEGF [33]. Метилглиоксаль может модифицировать p300, образуя AGE, угнетающий трансктивацию

генов. Количество HIF-1 также уменьшает-ся при избытке ROS и снижении уровня NO. Уменьшение количества ЭКП при СД, происходит в результате снижения их мобилизации, пролиферации и выживания, а также функциональных нарушений [53, 54].

**Фактор гипотиреоза.** Гипотиреоз ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий при АС [55]. Патогенез АС совместно с гипотиреозом пока полностью не изучен. Предполагается, что в этом участвуют гиперхолестеринемия, гипертония, и нарушение функции эндотелия. Традиционно считается, что недостаточность гормонов щитовидной железы (ЩЖ) вызывает АС [56]. Показано, что гормоны ЩЖ могут влиять на апоптоз ГМК через рецептор TRα1 [57]. Однако, субклинический гипотиреоз также связан с АС [58]. У больных с субклиническим гипотиреозом функция ЩЖ поддерживается на нормальном уровне, в то время как уровень тиреоидного гормона увеличивается. Остается неясным, может ли повышенный уровень ТТГ способствовать ЭД и ускорять АС. Есть данные, что ТТГ способствует пролиферации ГМК, усиливая экспрессию циклинов D1 и A путем активации cAMP-зависимых сигнальных механизмов [55, 59].

**Роль NF-κB: основного воспалительного транскрипционного фактора.** Индукция экспрессии воспалительных цитокинов

и молекул адгезии является важным шагом и признаком воспалительной активации эндотелия. Ядерный фактор NF-κB — главный регулятор провоспалительных реакций в ЭК, ГМК, макрофагах, а также в других типах клеток [60, 61]. NF-κB может быть активирован различными агонистами, такими как oxLDL, лизофосфатидилат, VLDL, ангиотензин II, глюкоза, вирусные инфекции и нарушение кровотока. В качестве фактора транскрипции, NF-κB активирует транскрипцию провоспалительных генов, включая TNF-α, MCP-1, IL-1, IL-8, E-селектина, ET-1, Sp-1, RAGE, TGF-β, PDGF, CTGF (connective tissue growth factor), молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1, связываясь с соответствующими цис-элементами в пределах регуляторных областей генов-мишеней [48, 60–62].

Таким образом, NF-κB принимает участие практически на всех этапах патогенеза АС. Ангиогенез, заживление ран, воспаление, активация РКС, O-GlcNAc-ацилирование, формирование AGE, экспрессия RAGE и молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1. Дисфункция или чрезмерная активация клеток, участвующих в АС (ЭК, ГМК, макрофаги, тромбоциты), также связана с NF-κB [33, 42, 63]. Поэтому, детальное изучение роли фактора в этих процессах, важно для разработки новых методов лечения и профилактики АС.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Siracuse JJ, Chaikof EL. In: G. V. Shrikhande and J. F. McKinsey (eds.), *Diabetes and Peripheral Vascular Disease*, New-York, 2012: 243 p.
2. White GE, Iqbal AJ, Greaves DR. *Pharmacol Rev* 2013; 65(1):47-89. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005074>
3. Zhu P, Sun W, Zhang C, et al. *Int J Cardiol* 2016; 220:235-241. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.138>
4. Giacco F, Brownlee M. *Circ Res* 2010; 107(9):1058-1070. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223545>
5. Salvador B, Arranz A, Francisco S, et al. *Pharmacol Res* 2016; 108:46-56. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.03.038>
6. Mikhed Y, Daiber A, Steven S. *Int J Mol Sci* 2015; 16:15918-15953. <https://doi.org/10.3390/ijms160715918>
7. Rabelo LA, Ferreira FO, Nunes-Souza V, et al. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015:924860.
8. Yamamoto S, Narita I, Kotani K. *Clinica Chimica Acta* 2016; 457:117-122. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.04.012>
9. Vanhoutte PM, Zhao Y, Xu A, Leung SWS. *Circ Res* 2016; 119(2):375-396. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306531>
10. Lynch M, Barallobre-Barreiro J, Jahangiri M, Mayr M. *J Intern Med* 2016; 280:325-338. <https://doi.org/10.1111/joim.12486>
11. Bonfeld KE, Tabas I. *Cell Metabolism* 2011; 14:575-585. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.07.015>
12. Geraldine P, King GL. *Circ Res* 2010; 106:1319-1331. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.217117>
13. Ramasamy R, Goldberg IJ. *Circ Res* 2010; 106:1449-1458. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.213447>
14. Kozakova M, Palombo C. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13(201):1-14.
15. Younus H, Anwar S. *Int J Health Sci (Qassim)* 2016; 10(2):261-277.
16. V6squez-Trincado C, Garc3a-Carvajal I, Pennanen C, et al. *J Physiol* 2016; 594:509-525. <https://doi.org/10.1113/JP271301>
17. Yu T, Sheu SS, Robotham JL, Yoon Y. *Cardiovasc Res* 2008; 79(2):341-351. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn104>

18. Saremi A, Howell S, Schwenke DC, et al. *Diabetes Care* 2017; pii:dc161875. doi: 10.2337/dc16-1875.
19. Xie Z, Zhang J, Wu J, et al. *Diabetes* 2008; 57:3222-3230. <https://doi.org/10.2337/db08-0610>
20. Yao D, Brownlee M. *Diabetes* 2010; 59:249-255. <https://doi.org/10.2337/db09-0801>
21. Takeuchi M. *Diagnostics (Basel)* 2016; 6(2). doi:10.3390/diagnostics6020023.
22. Shah MS, Brownlee M. *Circ Res* 2016; 118:1808-1829. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306923>
23. Erbel C, Achenbach J, Akhavanpoor M, et al. *Eur J Med Res* 2011; 16(8):367-374. <https://doi.org/10.1186/2047-783X-16-8-367>
24. Geraldes P, Hiraoka-Yamamoto J, Matsumoto M, et al. *Nat Med* 2009; 15:1298-1306. <https://doi.org/10.1038/nm.2052>
25. Madonna R, De Caterina R. *Vascul Pharmacol* 2011; 54(3-6):75-79. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2011.03.005>
26. Hardivillii S, Hart GW. *Cell Metab* 2014; 20:208-213. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.07.014>
27. Bond MR, Hanover JA. *J Cell Biol* 2015; 208:869-880. <https://doi.org/10.1083/jcb.201501101>
28. Shrikhande GV, Scali ST, da Silva CG, et al. *PLoS One* 2010; 5(12):e14240. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014240>
29. Qian J, Fulton D. *Front Physiol* 2013; 4:347. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00347>
30. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. *Circ Res* 2010; 106(5):842-853. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.212217>
31. Queisser MA, Yao D, Geisler S, et al. *Diabetes* 2010; 59:670-678. <https://doi.org/10.2337/db08-1565>
32. Gallagher KA, Liu ZJ, Xiao M, et al. *J Clin Invest* 2007; 117:1249-1259. <https://doi.org/10.1172/JCI29710>
33. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. *Indian J Endocrinol Metab* 2016; 20(4):546-551. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.183480>
34. Thangarajah H, Yao D, Chang EI, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:13505-13510. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906670106>
35. Soro-Paavonen A, Watson AM, Li J, et al. *Diabetes* 2008; 57:2461-2469. <https://doi.org/10.2337/db07-1808>
36. McLaughlin T, Lamendola C, Liu A, Abbasi F. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(11):E1756-E1760. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0615>
37. Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. *World J Diabetes* 2015; 6(7):961-969. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i7.961>
38. Muntoni S, Muntoni S. *Ann Nutr Metab* 2011; 58(1):25-36. <https://doi.org/10.1159/000323395>
39. Zhang H, Potter BJ, Cao JM, Zhang C. *Basic Res Cardiol* 2011; 106(6):1135-1145. <https://doi.org/10.1007/s00395-011-0212-x>
40. Du X, Edelstein D, Obici S, et al. *J Clin Invest* 2006; 116:1071-1080. <https://doi.org/10.1172/JCI27030C1>
41. Li S, Brown MS, Goldstein JL. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:3441-3446. <https://doi.org/10.1073/pnas.1009751108>
42. Janus A, Szahidewicz-Krupska E, Mazur G, Doroszko A. *Mediators Inflamm* 2016; 2016:3634948.
43. Schulman IH, Zhou MS. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11:48-55. <https://doi.org/10.1007/s11906-009-0010-0>
44. Tufanli O, Telkoparan Akillilar P, Acosta-Alvear D, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; pii:201621188. <https://doi.org/10.1073/pnas.1621188114>
45. Brookheart RT, Michel CI, Listenberger LL, et al. *J Biol Chem* 2009; 284:7446-7454. <https://doi.org/10.1074/jbc.M806209200>
46. Ergul A. *Pharmacol Res* 2011; 63(6):477-482. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2011.01.012>
47. Morgantini C, Natali A, Boldrini B, et al. *Diabetes* 2011; 60(10):2617-2623. <https://doi.org/10.2337/db11-0378>
48. Xiao L, Liu Y, Wang N. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 306:H317-H325. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00182.2013>
49. Bertoluci MC, Cui GV, da Silva AM, et al. *World J Diabetes* 2015; 6(5):679-692. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i5.679>
50. Wan A, Rodrigues B. *Cardiovasc Res* 2016; 111(3):172-183. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw159>
51. Grant PJ. *J Intern Med* 2007; 262(2):157-172. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01824.x>
52. Capodanno D, Patel A, Dharmashankar K, et al. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4(2):180-187. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.960187>
53. Avogaro A, Albiero M, Menegazzo L, et al. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 2):S285-S290. <https://doi.org/10.2337/dc11-1442>
54. Georgescu A, Alexandru N, Constantinescu A, et al. *Eur J Pharmacol* 2011; 669(1-3):1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.07.035>
55. Tian L, Zhang L, Liu J, et al. *J Mol Endocrinol* 2014; 52(2):215-222. <https://doi.org/10.1530/JME-13-0119>
56. Iehiki T. *Vascular Pharmacology* 2010; 52:151-156. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2009.09.004>
57. Wang P, Xu TY, Guan YF, et al. *Cardiovasc Res* 2014; 102(3):448-459. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu056>
58. Valentina VN, Marijan B, Chedo D, Branka K. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011; 55:475-480. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000700007>
59. Tian L, Ni J, Guo T, et al. *Endocrine* 2014; 46(3):651-658. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0135-4>
60. Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV, et al. *J NAMS Ukr* 2015; 21(3-4):287-298.
61. Pushkarev VM, Sokolova LK, Kovzun OI, et al. *Endokrynologia* 2016; 21(3):225-238.
62. Kassan M, Choi S-K, Gal6n M, et al. *Diabetes* 2013; 62(6):2078-2087. <https://doi.org/10.2337/db12-1374>
63. Barlovic DP, Soro-Paavonen A, Jandeleit-Dahm KA. *Clin Sci (Lond)* 2011; 121(2):43-55. <https://doi.org/10.1042/CS20100501>

**МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТОМ.  
РОЛЬ NF-κB (обзор литературы)**

**Соколова Л. К., Пушкарев В. М., Пушкарев В. В., Тронько Н. Д.**

*ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина  
pushkarev.vm@gmail.com*

В обзоре литературы анализируются молекулярные и клеточные механизмы патогенеза одного из самых серьезных осложнений сахарного диабета — ускоренного развития атеросклероза. Обобщены данные относительно основных путей, участвующих в патогенезе этого заболевания на фоне сахарного диабета: образование супероксидов и дисфункция эндотелия, образование гликированных белковых продуктов, экспрессия их рецепторов и активирующих лигандов, активация протеинкиназы C, усиление полиольного пути, активация гексозаминового пути. Отдельное внимание уделяется ядерному фактору NF-κB — главному регулятору воспалительных реакций в клетках эндотелия, гладкомышечных клетках сосудов, макрофагах, в других типах клеток, который принимает участие практически на всех этапах развития атеросклероза.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, атеросклероз, ядерный фактор NF-κB.

**МЕХАНІЗМИ ПАТОГЕНЕЗУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТ.  
РОЛЬ NF-κB (огляд літератури)**

**Соколова Л. К., Пушкарьов В. М., Пушкарьов В. В., Тронько Н. Д.**

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна  
pushkarev.vm@gmail.com*

В огляді літератури аналізуються молекулярні та клітинні механізми патогенезу одного з найсерйозніших ускладнень цукрового діабету — прискореного розвитку атеросклерозу. Узагальнено дані щодо основних шляхів, що беруть участь в патогенезі цього захворювання на тлі цукрового діабету: утворення супероксидів і дисфункція ендотелію, утворення глікованих білкових продуктів, експресія їх рецепторів і активуючих лігандів, активація протеїнкінази C, посилення поліольного шляху, активація гексозамінового шляху. Окрема увага приділяється ядерному фактору NF-κB головному регулятору запальних реакцій в клітинах ендотелію, гладком'язових клітинах судин, макрофагах, в інших типах клітин, який бере участь практично на всіх етапах розвитку атеросклерозу.

**Ключові слова:** цукровий діабет, атеросклероз, ядерний фактор NF-κB.

**MECHANISMS OF THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS  
WITH DIABETES. THE ROLE OF NF-κB  
(the literature review)**

**L. K. Sokolova, V. M. Pushkarev, V. V. Pushkarev, M. D. Tronko**

*SI «V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine  
pushkarev.vm@gmail.com*

The literature review examines the molecular and cellular mechanisms of the pathogenesis of one of the most serious complications of diabetes — accelerated development of atherosclerosis. Summarized the data on the major pathways involved in the pathogenesis of this disease on the background of diabetes mellitus: the formation of superoxide and endothelial dysfunction, the formation of glycated protein products, expression of their receptors and activating ligands, activation of protein kinase C, increasing the polyol pathway, activation of hexosamine pathway. Special attention is paid to nuclear factor NF-κB – key regulator of inflammatory responses in endothelial cells, smooth muscle cells, macrophages, other cell types, which participate on almost all stages of the atherosclerosis development.

**Key words:** type 2 diabetes, atherosclerosis, nuclear factor NF-κB.