

## ПОИСК НОВЫХ МАРКЕРОВ РАЗВИТИЯ КАРДИОМИОПАТИИ, КАК ПУТЬ К РЕШЕНИЮ ОДНОЙ ИЗ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ

### SEARCHING FOR NEW MARKERS OF THE DEVELOPMENT OF CARDIOMYOPATHY AS A WAY TO SOLVING ONE OF MEDICAL AND SOCIAL PROBLEMS

**A. Pateyuk**  
**M. Maksimenya**  
**T. Karavaeva**  
**Yu. Bakalova**  
**M. Zhilyaeva**  
**P. Tereshkov**

*Summary.* One of the urgent problems of the modern world is the increase in patients with diabetes mellitus, leading to disability and death of people. Examination of 20 patients with type 1 diabetes mellitus without complications and 20 patients with diabetic cardiomyopathy was carried out. In the blood by HPLC, the concentrations of malondialdehyde (MDA), glyoxal (Go), methylglyoxal (MGo), glutathione (GSH) were determined; by ELISA the level of cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ ) was assessed. In the presence of cardiomyopathy in persons of this category, the serum levels of glyoxal, methylglyoxal, interleukin-6, interleukin-10 and tumor necrosis factor - $\alpha$  are increased in the blood serum relative to individuals with diabetes without complications, and the values of free glutathione are decreased. These parameters can probably be used as diagnostic markers of heart damage in patients with type 1 diabetes mellitus.

*Keywords:* medical and social problem, type 1 diabetes mellitus, cardiomyopathy, oxidative stress, cytokines.

**Патейук Андрей Владимирович**

*Д.м.н., профессор, Забайкальский государственный университет, г. Чита*  
pateykand@yandex.ru

**Максименя Мария Владимировна**

*К.б.н., с.н.с., НИИ Молекулярной Медицины; ассистент, Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Чита*

**Каравеева Татьяна Михайловна**

*К.м.н., с.н.с., НИИ Молекулярной Медицины, доцент, Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Чита*

**Бакалова Юлия Валерьевна**

*Ассистент, Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Чита*

**Жилеева Марианна Сергеевна**

*К.псх.н., доцент, Забайкальский государственный университет, г. Чита*

**Терешков Павел Петрович**

*К.м.н., НИИ Молекулярной Медицины; Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Чита*

*Аннотация.* Одной из актуальных проблем современного мира является увеличение больных сахарным диабетом, приводящим к инвалидизации людей и их смерти. Проведено обследование 20 больных сахарным диабетом 1 типа без осложнений и 20 пациентов с наличием диабетической кардиомиопатии. В крови методом ВЭЖХ определены концентрации малонового диальдегида (MDA), глиоксаля (Go), метилглиоксаля (MGo), глутатиона (GSH); методом ИФА оценён уровень цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ ). При наличии кардиомиопатии у лиц данной категории в сыворотке крови повышен уровень глиоксаля, метилглиоксаля, величины интерлейкина-6, интерлейкина-10 и фактора некроза опухолей - $\alpha$  относительно лиц с сахарным диабетом без осложнений, а значения свободного глутатиона — понижены. Данные параметры, вероятно, можно использовать в качестве диагностических маркеров поражения сердца у больных сахарным диабетом 1 типа.

*Ключевые слова:* медико-социальная проблема, сахарный диабет 1 типа, кардиомиопатия окислительный стресс, цитокины.

### Введение

**С**ахарный диабет (СД) — сложное хроническое заболевание, приводящее к развитию тяжелых инвалидизирующих осложнений, являющееся глобальной медико-социальной проблемой. Данные Международной федерации диабета (IDF) показывают,

что в мире около 415 миллионов человек живут с диабетом, а показатель распространенности составляет 8,8 [17]. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2040 г. уже более 640 миллионов человек будут страдать сахарным диабетом. На сегодняшний день число пациентов увеличивается на 2–5% в год и в Финляндии, стране с самой высокой

заболеваемостью диабетом 1 типа, и в Китае — стране с самой низкой заболеваемостью диабетом 1 типа [17]. Сахарный диабет (СД), убивая около 4 миллионов человек во всем мире каждый год, считается одной из 10 основных причин смерти. Ежегодно более 600 тыс. больных СД полностью теряют зрение, более 1 млн. пациентов подвергаются ампутации нижних конечностей, приблизительно у 500 тыс. больных развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности, лечение которой невозможно без использования высокотехнологичных и дорогостоящих методов. Кроме того, СД диабет является одним из основных факторов риска развития сердечнососудистых заболеваний [13]. В резолюции ООН подчёркивается, что проблема СД вышла за рамки сугубо медицинской и приобрела медико-социальную направленность и требует серьёзных научных, этических и экономических решений. В настоящее время для усовершенствования диабетологической помощи в большинстве стран осуществляются национальные программы, предусматривающие мероприятия по профилактике осложнений, ранней диагностике заболевания и своевременному лечению, а также по комплексной медико-социальной поддержке пациентов [1].

Так, в России, благодаря реализации федеральной целевой программы «Сахарный диабет», в период с 1996 по 2006 гг. произошло снижение смертности среди больных СД на 8,4%, увеличение средней продолжительности жизни более чем на 3 года, уменьшилась частота развития ретинопатии на 13%, нефропатии — на 10,6%. Однако многие проблемы, касающиеся разработки научно обоснованных методов профилактики осложнений этой патологии, технологий по работе с инвалидами по зрению [1] и организации диабетологической помощи, остаются далеко не решенными [3, 12].

Существующая тесная связь между хронической гипергликемией и окислительным стрессом, воспалением, развитием осложнений сахарного диабета [7, 10], явилась основной для проведения данного исследования.

Диабет 1 типа является фактором риска ишемической болезни сердца и инсульта [13]. Около 80% смертей, связанных с диабетом, вызваны сердечно-сосудистыми заболеваниями [15]. Уже выявлено, что такие метаболические изменения, как гипергликемия, усиление метаболизма жирных кислот в совокупности способствуют формированию и прогрессированию диабетической кардиомиопатии [20]. Несмотря на признанное влияние вышеупомянутых факторов, значение окислительного стресса в сочетании с эффектами иммунных медиаторов, также играющих важную роль в развитии биохимических и структурных изменений кардиомиоцитов, [16] изучено не полностью.

Целью данной работы явилось изучение параметров системы «перекисное окисление липидов — антиоксиданты», цитокинового профиля у пациентов с СД 1 типа с осложненным и неосложненным течением.

## Материалы и методы

Было проведено изучение окислительного и цитокинового статуса у 40 мужчин с диагнозом СД 1 типа и стажем заболевания от 3-х до 15 лет в возрасте от 25 до 40 лет. От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на проводимое исследование. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 — поправки), исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Пациенты были разделены на 2 группы: в первую вошли 20 человек с СД 1 типа без осложнений, во вторую — 20 пациентов с наличием диабетической кардиомиопатии (КМП). Диагноз СД 1 типа подтверждался с использованием диагностических критериев сахарного диабета (ВОЗ, 1999–2013), наличие кардиомиопатии устанавливалось путём оценки параметров ЭхоКГ, магнитнорезонансной томографии сердца с контрастированием, позитронно-эмиссионной томографии и коронароангиографии. При проведении ЭхоКГ оценивались структурные и функциональные изменения в виде гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка.

Всем больным, участвующим в исследовании, проводилось общеклиническое обследование, включающее подробный сбор жалоб и анамнеза, физикальное исследование (измерение ЧСС, АД, измерение антропометрических данных), комплексное лабораторное обследование (общие анализы крови, мочи), инструментальное обследование (стандартная ЭКГ, эхокардиография с определением параметров трансмитрального кровотока). Ультразвуковое исследование сердца проводилось на аппаратах «Acuson SC 2000» и «Vivid E9» (США) по стандартной методике. Измерения проводились в шести последовательных циклах с последующим усреднением полученных данных.

Электрокардиографическое исследование у пациентов с КМП выявило синусовую тахикардию в 100% случаев, синдром ранней реполяризации желудочков в 94,4% и признаки гипертрофии ЛЖ в 83,3%. Все пациенты на момент обследования получали интенсифицированную инсулинотерапию, статины (аторвастатин 20 мг или розувастатин 10 мг), ингибиторы ангиотензин-превраща-

щающего фермента (периндоприл, рамиприл) или сартаны (лозартан, валсартан, телмисартан).

В контрольную группу были включены 26 здоровых мужчины, соответствующего возраста. У всех обследуемых, включая контрольную группу, проводилось одномоментное определение биохимических параметров крови, отражающих окислительный и цитокиновый статус.

В плазме крови методом ВЭЖХ определяли концентрации малонового диальдегида (MDA), глиоксаля (Go) и метилглиоксаля (MGo) [6], в эритроцитах оценивали уровень глутатиона ((GSHtotal (свободный + восстановленный из дисульфидов), GSH (свободный), GSSG (окисленный)), рассчитывали их соотношение [5]. Для выполнения исследований использовали спектрофотометрический детектор SPD-20A Prominence («Shimadzu», Япония), насос высокого давления LC-20AT Prominence («Shimadzu», Япония), ручной инжектор 7725i Rheodyne (США) с петлёй на 100 мкл, компьютерную хроматографическую программу «Мультихром», версия 3,2 («Амперсанд», Москва).

В сыворотке крови методом ИФА определяли концентрацию цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ ) с использованием наборов реагентов фирмы «Вектор-Бест», Россия г. Новосибирск

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе SPSS Statistics 21.0. Для анализа данных использовали непараметрические методы статистики. Проводилось вычисление критерия Крускала-Уоллиса для количественных признаков, при выявлении различий проводили попарное сравнение групп с помощью критерия Манна-Уитни. Результаты представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Гипоксия тканей, возникающая при сахарном диабете вследствие гликирования гемоглобина, является основным фактором, способствующим повышенному образованию активных форм кислорода, участвующих в разрушении липидных и других органических структур клеток. В результате процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) образуются различные цитотоксичные соединения, прежде всего альдегиды, в том числе малоновый диальдегид.

Результаты проведенных исследований, показали, что уровень основного промежуточного продукта перекисного окисления липидов — малонового диальдегида

в плазме крови у больных СД и у лиц с диабетической КМП был выше контроля на 126,3% и 170,0% ( $p=0,001$ ) соответственно (табл. 1). Усиление активности ПОЛ играет существенную роль в повреждении эритроцитов, эндотелия сосудов и в формировании диабетических ангиопатий. При СД, из-за гликирования гемоглобина, нарушений микроциркуляции крови, клетки испытывают гипоксию и баланс процессов катаболизма глюкозы смещается в сторону анаэробного гликолиза, в итоге в цитозоле избыточно продуцируются такие токсичные соединения, как глиоксаль и метилглиоксаль [14, 19]. Кроме того, метилглиоксаль является побочным метаболитом катаболизма аминокислот, а глиоксаль — процесса перекисного окисления липидов. У пациентов с СД концентрации глиоксаля превышали контрольные на 85,0% ( $p=0,001$ ), а метилглиоксаля — на 92,5% ( $p=0,001$ ). У лиц с диабетической КМП уровень этих соединений был существенно выше и превышал таковые у больных СД без осложнений: глиоксаля — в 7,2 раза, метилглиоксаля — в 7,0 раза ( $p=0,001$ ). Данный факт является весьма неблагоприятным, поскольку альдегиды, вступают в неферментативные реакции с аминокислотами, протеинами, в том числе и белков антиоксидантной системы, нуклеиновых кислот и других биополимеров (что называется гликированием), нарушая их конформацию и функционирование [18].

В клетках альдегиды могут быть инактивированы несколькими механизмами, в частности, работой глиоксалазной системы, где важную роль играет глутатион. Глутатион (GSH) — трипептид, участвующий в антирадикальной защите организма, как самостоятельно, так и в составе ферментов. В плазме концентрация глутатиона низкая (около 1,8 нг/мл), большая его масса находится в клетках и поэтому в эритроцитах его уровень на несколько порядков выше. В организме глутатион содержится в двух формах: окисленной (в виде дисульфидов (GSSG)) и восстановленной (или свободной), имеющей сульфгидрильную группу (GSH). Именно в восстановленном виде трипептид обладает антиоксидантной активностью. В нашем исследовании было выявлено, что уровень GSHfree у пациентов с СД был снижен на 23,3% ( $p=0,01$ ), а у лиц с диабетической КМП — на 42,0% ( $p=0,001$ ) относительно контроля. При наличии КМП у больных с СД содержание GSHfree в эритроцитах было на 24,4% ( $p=0,02$ ) меньше, чем при неосложненном СД. Коэффициент GSHfree/GSSG у лиц с СД также был ниже, чем в контроле в 1,7 раза ( $p=0,02$ ), в группе с диабетической КМП — в 2,4 раза ( $p=0,01$ ). Таки образом, полученные данные свидетельствуют об усугублении окислительного стресса у пациентов с СД 1 типа при наличии кардиомиопатии (табл. 1).

Примечание: n — количество обследованных лиц; p — значимость различий по сравнению с контролем

Таблица 1. Уровень параметров системы «ПОЛ-антиоксиданты» в компонентах крови больных СД без осложнений и при наличии диабетической кардиомиопатии

Показатель	Контроль (n=20)	Пациенты с диабетом (n=20)	Пациенты с диабетом и КМП (n=20)
Малоновый диальдегид MDA (нг/мл)	42,32 [32,32;53,81]	95,72 [81,17;111,24] p= 0,001	114,28 [89,19; 131,56] p = 0,001
Глиоксаль Go (нг/мл)	14,04 [12,49;17,01]	25,98 [23,66;28,44] p = 0,001	185,95 [165,15;206,40] p = 0,001 p1 = 0,001
Метилглиоксаль MGo (нг/мл)	20,68 [19,67;35,19]	39,81 [31,27; 48,86]	279,05 [185,07; 309,36] p = 0,001 p1 = 0,001
Свободный глутатион GSHfree (мкг/мл)	761,09 [732,19; 837,11]	583,42 [501,02; 724,69] p = 0,01	441,28 [362,43; 511,34] p = 0,001 p1 = 0,02
GSHfree/GSSG	20,09 [16,32; 24,18]	11,51 [9,23; 16,09] p = 0,02	8,33 [7,28; 10,17] p = 0,01

Таблица 2. Уровень цитокинов в сыворотке крови больных СД без осложнений и при наличии диабетической кардиомиопатии

Показатель	Контроль (n=20)	Пациенты с диабетом (n=20)	Пациенты с диабетом и КМП (n=20)
IL-1β, пг/мл	3,40 [2,46;4,00]	2,77 [2,27;3,47]	2,39 [1,97; 3,19]
IL-6, пг/мл	2,80 [2,49;3,01]	4,57 [3,82;5,10] p = 0,001	5,99 [5,11;6,49] p = 0,001 p1 = 0,03
IL-17, пг/мл	6,75 [4,84;10,1]	7,79 [5,27; 10,36]	7,03 [5,07; 9,38]
IL-10, пг/мл	0,85 [0,78; 0,99]	1,45 [0,87; 2,05] p = 0,002	1,79 [1,31; 2,56] p = 0,001 p1 = 0,035
TNF-α, пг/мл	6,32 [5,03; 7,54]	6,17 [5,08; 7,84]	8,28 [7,19; 8,84] p = 0,03 p1= 0,02

ной группой; p1 — значимость различий по сравнению с группой пациентов с сахарным диабетом без КМП.

Окислительный стресс — это нарушение баланса между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты в сторону окислительных процессов, протекающих в организме [7]. Полученные результаты еще раз доказывают, что окислительный стресс (накопление большого количества продуктов ПОЛ, снижение концентрации глутатиона) служит важным звеном патогенеза развития ангиопатий и заболеваний сердца при сахарном диабете 1 типа.

Наличие взаимосвязей между развитием сердечной недостаточности и цитокиновым статусом продемонстрировано в ряде работ [9]. Существенную роль

в патогенезе хронической сердечной недостаточности, отводят вазопрессорным провоспалительным цитокинам, к которым относят, в том числе, ФНО-α, IL-1α, IL-6 [2]. По мнению исследователей, влияние провоспалительных цитокинов на течение сердечной недостаточности складывается из таких ключевых составляющих как, отрицательное инотропное действие, ремоделирование сердца, усиление процесса апоптоза кардиомиоцитов, нарушение эндотелий-зависимой дилатации артериол и гибель периферических миоцитов [8]. Высокое содержание ФНО-α, относящегося к первичным медиаторам воспаления, вызывает активацию изоформ синтетазы оксида азота [8], что в свою очередь приводит к развитию оксидативного стресса в кардиомиоцитах [11]. С другой стороны, считается, что вызванный гипергликемией окислительный стресс, повышает уровень про-

воспалительных цитокинов, что приводит к местному и системному воспалению [17].

При исследовании уровня цитокинов нами было выявлено, что у лиц с СД значения IL-6 на 63,2% ( $p=0,001$ ) и IL-10 на 70,6% ( $p=0,001$ ) были выше контроля (табл. 2). У пациентов с СД и диабетической КМП эти же показатели были увеличены по сравнению с контрольными на 113,9 ( $p=0,001$ ) и 110,6% ( $p=0,001$ ), а также по сравнению с показателями группы лиц с СД без осложнений на 31,1 ( $p=0,03$ ) и 23,4% ( $p=0,035$ ) соответственно. Кроме того, у пациентов с диабетической КМП выше контрольных на 31,0 ( $p=0,03$ ) и выше таковых в группе без осложнений на 34,2 ( $p=0,02$ ) регистрировался уровень ФНО- $\alpha$ .

Примечание:  $n$  — количество обследованных лиц;  $p$  — значимость различий по сравнению с контрольной группой;  $p_1$  — значимость различий по сравнению с группой пациентов с сахарным диабетом без КМП.

## Заключение

Хроническое воспаление вызывает клеточные побочные эффекты главным образом за счет непрерывного и чрезмерного производства свободных радикалов и истощения антиоксидантов [17]. АФК также усиливают воспаление, активируя определенные стресс-киназы. АФК могут растормаживать факторы транскрипции, такие как ядерный фактор-каппа В (NF- $\kappa$ B) и активатор-белок-1 (AP-1), что стимулирует синтез провоспалительных цитокинов. Сложные взаимодействия между окислительным стрессом и воспалительными путями включают механизмы взаимного усиления (положительная обратная связь или «порочный круг»). Следовательно, было бы разумным предположить, что подавление окислительного стресса и синтеза воспалительных цитокинов может оказаться перспективной стратегией для лечения диабета и профилактики его осложнений.

Безусловно, изучение молекулярных механизмов окислительного стресса и воспаления при сосудистых поражениях на фоне сахарного диабета должно помочь в разработке новых диагностических маркеров прогнозирования развития и прогрессирования сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа, а также может решить проблему патогенетически обоснованной профилактики и терапии ангиопатий [14].

Поскольку больные сахарным диабетом, как правило, не имеют клинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы, это приводит к поздней диагностике осложнений [4].

Исходя из полученных данных у пациентов с сахарным диабетом 1 типа целесообразно оценивать уровень глиоксаля, метилглиоксаля, свободного глутатиона, концентрации интерлейкина-6, интерлейкина-10 и фактора некроза опухолей  $\alpha$  в сыворотке крови, так как значительное отклонение данных показателей от нормы может послужить поводом для назначения эхокардиографического исследования у этих больных с целью ранней диагностики кардиомиопатии (диастолической дисфункции левого желудочка) и определения типа патологического ремоделирования левого желудочка, своевременного назначения патогенетически обоснованного лечения при данном осложнении.

## Выводы

1. У больных сахарным диабетом 1 типа при наличии кардиомиопатии в крови увеличивается концентрация глиоксаля, метилглиоксаля, уменьшается уровень свободного глутатиона, относительно здоровых и лиц, страдающих этим заболеванием без кардиомиопатии.
2. Формирование кардиомиопатии у пациентов с СД 1 типа сопровождается ростом сывороточной концентрации интерлейкина-6, интерлейкина-10 и фактора некроза опухолей  $\alpha$ .

## ЛИТЕРАТУРА

1. Буянова В. В. Исследование технологий используемых в работе с инвалидами по зрению в Забайкальском крае / В. В. Буянова, А. В. Патеюк // Состояние здоровья: Медицинские, социальные и психологические аспекты, Чита, 2016. — С. 597–604.
2. Говорин А. В. Некоронарогенные поражения миокарда / А. В. Говорин // Новосибирск: Наука. 2014. — 448 с.
3. Дедов И. И. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова // Сахарный диабет. 2015, — № 18 (3). — С. 5–23.
4. Изменение внутрисердечной гемодинамики у больных сахарным диабетом 1 типа / В. И. Просняк, О. В. Серебрякова, Ю. В. Бакалова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник, 2018, — № 2. — С. 48–54.
5. Простой ВЭЖХ-анализ глутатиона в эритроцитах / А. А. Дутов, Д. А. Никитин, П. П. Терешков и др. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2015, — № 6. — С. 12–15.
6. Простой ВЭЖХ метод анализа метилглиоксаля и глиоксаля в плазме / А. А. Дутов, Д. А. Никитин, А. В. Ермолина и др // European Journal of Analytical and Applied Chemistry, 2017, — № 1. — С. 14–20.

7. Окислительный стресс в патогенезе сахарного диабета 1 типа: роль ксантинооксидазы адипоцитов / В. В. Иванов, Е. В. Шахристова, Е. А. Степовая и др. // Бюллетень сибирской медицины, 2017, — № 16 (4). — С. 134–143.
8. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  — маркер системного воспаления у пациентов с сердечной недостаточностью / Е. В. Хазова, О. В. Булашова, В. Н. Ослопов и др. // Практическая медицина, 2017, — 2(103). — С. 24–27.
9. Цитокиновый статус у больных диабетической кардиомиопатией / О. В. Серебрякова, Ю. В. Бакалова, Д. М. Серкин и др. // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке», 2017, — № 1. — С. 54–60.
10. Шемякина Н. А. К вопросу диагностики диабетической макроангиопатии нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и способы коррекции выявленных нарушений / Н. А. Шемякина, Е. В. Намоконов, М. А. Даренская // Acta Biomedica Scientifica, 2017, — 2(6). — С. 167–171.
11. Шишкин А. Н. Сахарный диабет как глобальная медико-социальная проблема / А. Н. Шишкин, И. Ю. Пчелин // Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения, 2010. — № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/saharnyy-diabetkak-globalnaya-mediko-sotsialnaya-problema> (дата обращения: 17.06.2020).
12. Шляхто, Е. В. Молекулярные и генетические аспекты сердечной недостаточности при сахарном диабете / Е. В. Шляхто // Вестник Российской академии медицинских наук, 2012, — № 1. — С. 31–37.
13. Щербак Е. Н. Роль провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в патогенезе диабетической ангиопатии / Е. Н. Щербак // Наука и современность, 2011, — № 3. — С. 191–194.
14. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications / M. Brownlee // Nature, 2001. — № 414. — P. 813–820.
15. Ding H. Endothelial cell dysfunction and the vascular complications associated with type 2 diabetes: assessing the health of the endothelium / H. Ding, C. R. Triggle // Vasc Health Risk Manag., 2005. № 1. — P. 55–71.
16. Funk S. D., Yurdagul A. Jr., Orr A. W. Hyperglycemia and endothelial dysfunction in atherosclerosis: lessons from type 1 diabetes / S. D. Funk, A. Jr Yurdagul, A. W. Orr // Int J Vasc Med., 2012. — P. 569–654.
17. Oguntibeju O. O. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links / O. O. Oguntibeju // Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol., 2019, — № 11 (3). — P. 45–63.
18. Pun P. B. A mitochondria-targeted mass spectrometry probe to detect glyoxals: implications for diabetes / P. B. Pun, A. Logan, V. Darley-Usmar et al. // Free Radic Biol Med., 2014, — № 67 (100). — P. 437–450.
19. Rabbani N. Glyoxalase in diabetes, obesity and related disorders / N. Rabbani, P. J. Thornalley // Semin. Cell Dev. Biol., 2011, — № 22. — P. 309–317.
20. Varga Z. V. Pacher P. Interplay of oxidative, nitrosative/nitrative stress, inflammation, cell death and autophagy in diabetic cardiomyopathy / Z. V. Varga, Z. Giricz, L. Liaudet et al. // Biochim. Biophys. Acta., 2015, — № 1852. — P. 232–42.

---

© Патеюк Андрей Владимирович (pateykand@yandex.ru), Максименя Мария Владимировна,  
Караваева Татьяна Михайловна, Бакалова Юлия Валерьевна,  
Жилиева Марианна Сергеевна, Терешков Павел Петрович.  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»