

УДК 57.056

МИКРОГЕМОДИНАМИКА КОЖИ И МЕХАНИЗМЫ ЕЕ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

© 2022 г. И.В. Тихонова*, А.А. Гриневич*, А.В. Танканаг*, В.Г. Сафронова*.*

*Институт биофизики клетки РАН — обособленное подразделение ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН», Институтская ул., 3, Пушкино Московской области, 142290, Россия

#E-mail: safronova@icb.psn.ru

Поступила в редакцию 26.04.2022 г.

После доработки 19.05.2022 г.

Принята к публикации 20.05.2022 г.

Приведены современные представления о периферической микрогемодинамике, о подходах к анализу колебаний кожного кровотока и их диагностической значимости. Рассмотрены нарушения кожной микрогемодинамики при сахарном диабете 2 типа и возможность их интерпретации с позиций внешних и внутренних взаимосвязей между системами регуляции кожного кровотока, основанной на сравнении связей в норме и при патологиях, в том числе с использованием моделей патологий на животных. Обсуждены факторы и механизмы вазомоторной регуляции, включая рецепторы и сигнальные события в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, рассматриваемых как модели микрососудов. Обращено внимание на нарушение Ca^{2+} -зависимой регуляции сопряжения между клетками сосудов и NO-зависимой регуляции вазодилатации при сахарном диабете. Основными механизмами устойчивости к инсулину при сахарном диабете 2 типа считаются дефект числа рецепторов инсулина и нарушение трансдукции сигнала от рецептора к фосфатидилинозит-3-киназе и нижележащим мишеням. Важную роль в нарушении функций сосудов при гипергликемии играют активные формы кислорода. Предполагается, что рассмотренные молекулярно-клеточные механизмы регуляции микрогемодинамики вовлечены в формирование колебаний кожного кровотока. Параметры микроциркуляции крови в коже могут рассматриваться как диагностические и прогностические маркеры для оценки состояния организма.

Ключевые слова: микроциркуляция, сахарный диабет 2 типа, амплитудно-частотный анализ, эндотелий, рецепторы вазоактивных факторов, сигнализация.

DOI: 10.31857/S0006302922040202, EDN: IVQOPR

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И АНАЛИЗ КОЛЕБАНИЙ КОЖНОГО КРОВОТОКА

Для исследования периферической гемодинамики человека существует большое число как инвазивных, так и неинвазивных методик. Среди неинвазивных методик широкое применение получили видеокапилляроскопия, фотоплетизмография, термография, оптическая когерентная томография, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), а также разработанные на ее основе лазерная доплеровская визуализация и лазерная контрастная визуализация спеклов [1–8]. Состояние микроциркуляторного русла кожи и слизистых оболочек отражает как органоспецифические особенности кровотока, так и изменения, происходящие в системе микроциркуляции всего

организма [9–12]. Изменения в системе микроциркуляции кожи коррелируют со сдвигами в центральной гемодинамике, что позволяет использовать параметры микроциркуляции крови в коже в качестве диагностических и прогностических маркеров оценки здоровья и общего физического состояния организма [4, 11–14].

Известно, что кожный кровоток не является стабильным, а подвержен временным и пространственным вариациям, которые отражают важнейшие характерные особенности микроциркуляции: изменчивость и приспособляемость к постоянно меняющимся условиям гемодинамики и к потребности тканей в перфузии кровью [15, 16]. Поэтому в последние годы главным предметом исследования микроциркуляции становятся механизмы ее лабильности, поскольку именно ритмические флуктуации кровотока несут информацию о состоянии систем регуляции периферической микрогемодинамики.

В полосе частот от 0.005 до 2 Гц выделяют несколько неперекрывающихся частотных диапазонов колебаний скорости кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека [17]. Для

Сокращения: ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия, СД — сахарный диабет, ФВК — фазовая вейвлет-когерентность, АФК — активные формы кислорода, TRP — транзитный рецепторный потенциал, SOC — депо-зависимый кальциевый канал (Store Operated Channel), eNOS — эндотелиальная NO синтаза (endothelial NO synthase), NOX — NADPH-оксидаза.

каждого из диапазонов характерны свои частотные интервалы, колебания в которых отражают влияние сердечных сокращений, движений грудной клетки, миогенной активности гладкомышечных клеток сосудов, нейрогенной регуляции активности стенки сосудов и сосудодвигательной активности эндотелия сосудов. Наибольший интерес представляют низкочастотные колебания кровотока (0.005–0.2 Гц), которые отражают влияние локальных регуляторных процессов, связанных с активностью гладкомышечных клеток стенок сосудов (0.06–0.2 Гц – диапазон миогенного ритма) [18, 19], нейрогенным контролем (0.02–0.06 Гц – диапазон нейрогенного ритма) [20] и эндотелиальной активностью (0.005–0.02 Гц – диапазон эндотелиального ритма) [17, 21].

Регистрация колебаний кожного кровотока методом ЛДФ с последующим амплитудно-частотным анализом полученных ЛДФ-грамм позволяет исследовать миогенную, нейрогенную и эндотелиальную системы регуляции микроциркуляторного русла кожи как в покое, так и при проведении функциональных тестов (окклюзионная, температурная и ионофоретическая пробы). Функциональные тесты используются для оценки состояния систем регуляции периферического кровотока и выявления их адапционных резервов к условиям кратковременной ишемии [22–25], изменению температуры [4, 22, 26–29], в ответ на действие вазоактивных веществ (ацетилхолин, нитропруссид, кальциевые блокаторы) [4, 11, 30–33] и для оценки патологических изменений при социально-значимых заболеваниях, в том числе при сахарном диабете [34].

НАРУШЕНИЯ КОЖНОЙ МИКРОГЕМОДИНАМИКИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) — хроническое метаболическое заболевание, проявляющееся нарушением углеводного обмена с развитием гипергликемии вследствие инсулинорезистентности, секреторной дисфункции бета-клеток, а также нарушением липидного обмена. Эта форма охватывает лиц с относительной (а не абсолютной) недостаточностью инсулина и периферической резистентностью к инсулину. Хотя конкретная этиология неизвестна, аутоиммунного разрушения бета-клеток не происходит, и у пациентов нет никаких других известных причин диабета. Большинство пациентов с диабетом 2 типа имеют избыточный вес или ожирение [35]. Одной из основных причин осложнений и смертности пациентов с СД 2 типа является развитие макро- и микрососудистых нарушений [36, 37]. Диабет сопровождается развитием сердечно-сосудистых заболеваний и макрососудистых осложнений, таких как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и заболевания периферических артерий, и является фактором, отягощающим течение коронавирусной болезни (COVID-19) [38–44].

Наиболее часто диагностируемые осложнения у больных СД связаны с нарушением микроциркуляции, что ведет к язвам стоп, ретинопатии, нейропатии, диабетической дермопатии и ослабленному заживлению ран [40, 41, 45]. Эти связанные с диабетом микрососудистые дисфункции могут в конечном итоге привести к более тяжелым осложнениям, что указывает на необходимость выявления микрососудистых нарушений как на ранней стадии заболевания, когда патологические изменения еще обратимы, так и на более поздних стадиях для предотвращения усугубления тяжести заболевания и адекватной коррекции лечения. Ранее была показана роль микрососудистых изменений в патогенезе СД в отношении метаболизма [46, 47], влияния оксида азота (NO) [48], изменений периферической микроваскуляризации [49], кожной нейроваскулярной дисфункции [50], микрососудистой дисфункции [51–54] и венозного растяжения [55]. Нарушения микроциркуляции при диабете происходят в различных органах, в том числе в почках, глазах и коже. Наиболее доступным и удобным объектом неинвазивного исследования микрососудистых нарушений является кожа. С использованием метода ЛДФ было показано нарушение кожной микроциркуляции уже на ранних стадиях заболевания [56]. У предиабетических больных и больных СД выявлены изменения кровотока и свойств сосудов [57–62]. Одним из наиболее часто используемых и удобных функциональных тестов оценки реактивности микрососудов кожи у больных СД 2 типа является тепловая проба (локальный нагрев кожи), которая позволяет оценить роль механизмов, участвующих в регуляции вазодилатации, и выявить изменение адапционных возможностей микрососудистого русла [26, 40, 63–68]. Однако в большинстве исследований кожной микрогемодинамики методом ЛДФ анализируются только интегральные параметры, характеризующие перфузию кожи кровью (показатель микроциркуляции), и уделяется мало внимания спектральному составу сигналов, который позволяет оценивать регуляторные системы кровотока и его адапционные возможности. Кроме того, полученные разными авторами данные бывают порой противоречивыми. Спектральный анализ ЛДФ-грамм, зарегистрированных на ноге (лодыжка), показал, что у больных СД относительная спектральная мощность в частотных диапазонах эндотелиальной, нейрогенной и миогенной активности была значительно ниже соответствующего показателя у здоровых испытуемых даже в покое [69]. В то же время другие авторы обнаружили повышение перфузии кожи кровью у больных СД 1 и 2 типов, а также снижение амплитуд колебаний кровотока в частотном диапазоне эндотелиальной и нейрогенной активности относительно здоровых добровольцев в покое [34]. Локальный нагрев также приводил к уменьшению вазодилататорного ответа и амплитуд спектральных компонент в частотных диапазонах эндотелиальной и нейрогенной активности [34].

В другом исследовании, наоборот, наблюдалась исходно более низкая микрососудистая перфузия и больший сосудорасширяющий резерв при локальном нагреве у пациентов с СД по сравнению с указанными параметрами в контрольной группе [29]. Несмотря на многообразие исследований микроциркуляции у больных СД, сложно сравнивать данные различных исследований между собой, а также собственные данные с результатами, полученными другими авторами. Причины могут быть в следующем: 1) не всегда указывается тип СД, либо исследования проводятся в смешанной группе больных СД 1 и 2 типов, без разделения на типы; 2) в большинстве исследований методом ЛДФ оцениваются только интегральные параметры кожного кровотока без проведения спектрального анализа, что не позволяет оценить изменения в функционировании регуляторных систем микрогемодинамики при патологии; 3) регистрация параметров микроциркуляции проводится на разных участках кожного покрова; 4) часто анализ результатов является некорректным из-за формирования групп, когда в качестве контроля выступают условно здоровые добровольцы молодого возраста (до 35 лет), тогда как средний возраст больных СД 2 типа более 50 лет; 5) при проведении тепловой пробы разными исследовательскими группами температура, скорость и длительность локального нагрева сильно варьируют. Указанные причины объясняют противоречивость результатов исследований кожной микроциркуляции у человека. Решением проблемы может быть корректное планирование и стандартизация протоколов экспериментов с целью воспроизводимости и возможности сравнения результатов, полученных разными группами.

ВНЕШНИЕ И ВНУТРЕННИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ СИСТЕМАМИ РЕГУЛЯЦИИ КОЖНОГО КРОВОТОКА В НОРМЕ, ПРИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

В настоящее время ряд исследований направлен на поиск и оценку внешних и внутренних взаимосвязей между системами регуляции кожного кровотока. Оценка внешних взаимосвязей как между регуляторными системами, так и между процессами регуляции кожного кровотока на различных участках микроциркуляторного русла производится при помощи функции фазовой вейвлет-когерентности (ФВК) [70, 71], групповой ФВК [72], или нелинейного моделирования и Байесовского метода [73, 74].

В низкочастотной области спектра в интервалах нейрогенного и миогенного ритмов показано изменение ФВК между колебаниями температуры и кровотока кожи у здоровых добровольцев в ответ на холодовой стресс [70, 75]. При оценке ФВК кожного кровотока на предплечьях между контрлатеральными участками у здоровых добровольцев в покое нами выявлены высокие досто-

верные медианные значения в сердечном, респираторном и миогенном интервалах [71]. Показано изменение внешних взаимосвязей между процессами регуляции кожной гемодинамики верхних и нижних конечностей у условно здоровых добровольцев при ортостазе [72]. У здоровых испытуемых ортостаз увеличивал групповую ФВК между колебаниями кожного кровотока на стопе и вариабельностью сердечного ритма или дыханием, а также между колебаниями кожного кровотока на предплечье и стопе на частоте дыхания (~0.3 Гц).

Изменение внешних взаимосвязей между процессами регуляции периферической микроциркуляции наблюдается с возрастом и при патологиях. У больных СД 1 типа обнаружено ослабление фазовых взаимосвязей между респираторной активностью и периферическим пульсом, реконструированным при помощи алгоритма мульти-гауссового моделирования из экспериментальных ЛДФ-сигналов [29]. При исследовании взаимосвязей между вариабельностью сердечного ритма, дыхательным ритмом и колебаниями микрогемодинамики кожи у здоровых молодых и пожилых добровольцев и пожилых пациентов с гипертонической болезнью показано различие ФВК между группами. Была выявлена направленность и функциональная зависимость силы связей от частоты спектральных компонент измеряемых сигналов: с возрастом сила внешних взаимосвязей между системами регуляции кожной микрогемодинамики снижается, а у пациентов с гипертонической болезнью практически исчезает на частоте 0.1 Гц [76].

Активность сердца и дыхательные экскурсии определяют центральный механизм регуляции кожной микрогемодинамики, обуславливающий высокочастотные колебания (кардио- и респираторный ритмы). Они формируются за счет пассивного изменения давления крови в микрососудах при дыхании и сердечном выбросе, что приводит к эластичному растяжению стенок сосудов, в том числе их мышечных компонент. Пассивное растяжение гладкомышечных клеток способствует увеличению концентрации Ca^{2+} в цитозоле ($[Ca^{2+}]_i$) [77, 78]. Изменение активности сердца характеризуется колебаниями вариабельности сердечного ритма. Эти колебания формируются вегетативной и центральной нервной системой, активностью баро- и хеморецепторов, респираторной и эндокринной регуляцией [79, 80]. Известно, что барорефлекс и прямое взаимодействие между парасимпатической и симпатической системами регуляции определяют доли низкочастотных и высокочастотных компонент в спектре колебаний вариабельности сердечного ритма, характеризующих симпато-вагальный баланс [81]. Нарушения симпато-вагального баланса могут происходить при патологиях: у пациентов с гипертонической болезнью за счет сниженной барорефлекторной активности [82], у больных СД 2 типа вследствие автономной нейропатии [50, 83—

85]. Эффекторами эндотелиального и нейрогенного воздействий являются гладкомышечные клетки микрососудов [6, 13, 86–89]. Существует также взаимодействие между эндотелиоцитами и периферическими нейронами при посредстве NO, кальцитонин-ген связанного пептида (CGRP) и других медиаторов [86, 87, 90]. Более того, гладкомышечные клетки обладают собственной спонтанной активностью, которая обуславливает миогенную регуляцию микроциркуляторного кровотока.

Анализ литературы показал, что внутренние связи не исследованы, тогда как внешние связи исследованы фрагментарно только у здоровых добровольцев, у больных СД 2 типа они остаются неизученными. Нами впервые была проведена оценка внутренних связей, характеризующих взаимодействие между регуляторными процессами, протекающими в одном участке микроциркуляторного русла в малом объеме ткани [91]. Обнаружены перекрывающиеся области смежных частот со средними и сильными внутренними связями, что характеризует взаимосвязи между механизмами регуляции кожного кровотока: центральными (респираторным и сердечным) и локальными (эндотелиальным, нейрогенным и миогенным). Выявлено, что с возрастом происходит увеличение количества внутренних связей как между локальными, так и между локальными и центральными механизмами регуляции. Мы предполагаем, что изменения в описанных выше механизмах, вызванные патологическими нарушениями, будут приводить к изменению количества и силы внешних и внутренних связей между процессами, регулирующими кожную перфузию. Формирование представлений о внутренних и внешних связях между процессами регуляции микроциркуляторного кровотока может дать основание для их рассмотрения в качестве надежных неинвазивных биомаркеров функционального состояния сердечно-сосудистой системы при патологических изменениях в организме человека.

ИССЛЕДОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ЖИВОТНЫХ НА МОДЕЛЯХ ПАТОЛОГИЙ (НА ПРИМЕРЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА)

В настоящее время основная часть работ по исследованию микроциркуляции методом ЛДФ проводится с участием добровольцев и пациентов с патологиями. Однако такие исследования имеют ряд этических и методических ограничений, поэтому становится необходимым проведение исследований с привлечением моделей патологий на животных. Исследование кожного кровотока у лабораторных животных по соответствующим этическим протоколам позволяет экспериментально подтверждать гипотезы, проверка которых невозможна в исследовании с участием добровольцев. Известны работы, посвященные исследованию микроциркуляции кожи у животных, преимущественно у крыс. В частности, исследованы особенности периферической

микродинамики у крыс в различных условиях (старение, стресс, острая и хроническая гипоксия, переохлаждение, синдром ишемии/реперфузии) и на модели СД 2 типа [92–104]. Значительное количество исследований направлено на изучение влияния физиологически активных соединений и фармакологических препаратов на процессы, протекающие в микроциркуляторном русле кожи животных [105–110]. Следует отметить, что в большинстве исследований на животных изменение микроциркуляции под действием стимулов оценивается только по общей перфузии кожи. Встречаются единичные исследования ритмических компонент периферической кожной микродинамики [102, 111]. Вероятно, это является следствием того, что необходимость обездвиживания животного для измерений и проведения функциональных проб с использованием традиционных методов анестезии может приводить к изменениям в механизмах регуляции кожной гемодинамики. Использование комбинированной инъекционно-газовой анестезии «золетил–закись азота» позволило адекватно оценить параметры микроциркуляции животных в условиях, приближенных к условиям нормального сна [112, 113]. В настоящее время наблюдается значительный рост заболеваемости сахарным диабетом, преимущественно 2-го типа, который опасен хроническими осложнениями, что диктует необходимость проведения широких исследований для поиска эффективных мер его профилактики и лечения [114]. Частично решить эту проблему позволяют экспериментальные модели на животных, наиболее чувствительных к развитию СД, с использованием адекватных методов его индуцирования. Существует множество способов создания моделей диабета на животных, например, с применением антиинсулиновой сыворотки или антагонистов рецептора инсулина, панкреатэктомии, инфузии глюкозы, цитотоксических для бета-клеток агентов и вирусов, а также вызванных диабетогенными питательными и гормональными факторами [115–117]. Однако большинство используемых в настоящее время экспериментальных моделей СД (хирургическая, химическая, эндокринная, иммунная, генетическая) не подходят для изучения СД 2 типа, поскольку связаны или вызывают значительную деструкцию бета-клеток в островках Лангерганса поджелудочной железы, что характерно для СД 1 типа.

Патофизиология СД 2 типа основана главным образом на снижении чувствительности тканей к инсулину, что в дальнейшем приводит к снижению его секреции. Эти процессы вызывают гипергликемию с последующим повреждением различных органов. Создание и использование в исследованиях модели СД 2 типа на животных, близкой по этиологии и течению к СД 2 типа у человека, сложно, но очень важно, так как это поможет понять патофизиологию заболевания, а также даст новые идеи для научных работ, связанных с терапевтическими процедурами [118]. Как показал анализ современной

литературы, для моделирования СД 2 типа наиболее подходящими животными являются грызуны (преимущественно мыши), а также мини-свиньи. Используются следующие подходы: моно- или полигенное ожирение, диета с высоким содержанием жиров, модель без ожирения и генетически индуцированная модель [115, 116]. В большинстве моделей провоцируется ожирение, что отражает состояние людей, у которых ожирение является одной из основных причин развития СД 2 типа [119]. В экспериментальных моделях СД 2 типа используются как генетически модифицированные животные (мыши C57BL/KsJYLeprdb/+, мыши db/db, мыши New Zealand Obese, мыши TALLYHO/Jng, крысы Obese Zucker Diabetic Fatty – OZDF), так инбредные и аутбредные линии грызунов (мыши C57BL/6 и BALB/c, крысы Wistar) [115, 116, 120–126]. Так как у человека в этиологии СД 2 типа (так же как и ожирения) основное значение имеет избыточное по калорийности питание, наиболее адекватными представляются индуцированные диетой модели на различных видах животных. Рацион питания оказывает существенное влияние на развитие патологии. Так, для развития ожирения и СД 2 типа у мышей C57BL/6 требуется высокожировая рацион питания, включающий до 60% жира, причем более быстрый и выраженный эффект достигается при добавлении в рацион большого количества сахарозы или фруктозы [127, 128]. Рацион с высоким содержанием фруктозы (35–60% ккал за счет фруктозы) был использован для индукции инсулинорезистентности у крыс линии Wistar [124, 129]. Для индукции СД 2 типа у мини-свиней также рекомендовалось использовать высокожировую рацион с добавлением большего количества сахарозы [130].

Таким образом, наиболее близкими по этиологии и механизмам развития к СД 2 типа у человека являются модели, индуцированные диетами, среди которых наиболее эффективны высокожировые и высокоуглеводные рационы. Некоторые авторы для ускорения развития диет-индуцированного СД 2 типа рекомендуют использовать небольшие, индивидуально рассчитанные дозы стрептозотоцина, позволяющие не разрушать полностью бета-клетки поджелудочной железы, как это имеет место при СД 1 типа [104, 116, 131]. Однако инъекция стрептозотоцина является дополнительным стрессовым фактором и может привести к усилению тяжести и развитию более поздних прогрессирующих стадий заболевания [132]. Кроме того, такие модели чрезвычайно трудоемки и требуют постоянного мониторинга метаболических параметров.

Основными критериями развития СД и эффективности используемых лечебно-профилактических мероприятий являются содержание глюкозы, инсулина и гликозилированного гемоглобина в плазме крови, количество бета-клеток в островках поджелудочной железы, результат глюкозотолерантного теста, индекс инсулинорезистентности, а

также результаты гистологии и гистохимии поджелудочной железы и других органов [35].

ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ ВАЗОМОТОРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Эндогенные и экзогенные вазоактивные факторы действуют на кровеносные сосуды, вызывая вазоконстрикцию или вазодилатацию. Вазоактивными являются гормоны, пептиды, продукты липидного обмена, протеазы, внеклеточные везикулы, низкомолекулярные вещества (например, оксид азота – NO, пероксид водорода – H₂O₂), факторы внешней и внутренней среды (температура, сдвиговый стресс, давление, pH, парциальное давление кислорода или CO₂). Их действие опосредовано активацией определенных рецепторов, сигнальных путей или действием на внутриклеточные компоненты в эндотелиальных и гладкомышечных клетках [4, 13, 133–139].

В регуляции вазоактивности участвуют мембранные рецепторы и ионные каналы: Ca²⁺-активируемый K⁺-канал высокой проводимости, потенциалозависимый K⁺-канал, механочувствительные ионные каналы, рецепторы – ионные каналы (пуриновые, изоформы транзитного рецепторного потенциала (TRP), никотиновые рецепторы ацетилхолина); рецепторы, сопряженные с гетеротримерными ГТФ-связывающими белками (адренорецепторы, рецепторы аденозина, серотонина, вазопрессина, эндотелина и другие), рецепторы – тирозиновые киназы (инсулиновый рецептор, Tie1-2, рецепторы факторов роста) [140–142], протеин-тирозиновые фосфатазы рецепторного типа [143–145]. Примерами принципиальных схем активации компонентов внутри- и межклеточной коммуникации при действии вазоактивных факторов могут служить следующие последовательности передачи сигнала: 1) фосфолипаза A2 → → 828цитохром P450 → эйкозаноиды → Ca²⁺-активируемый K⁺-канал высокой проводимости, активация которого приводит к гиперполяризации мембраны гладкомышечных клеток и последующей релаксации сосуда (например, при сдвиговом стрессе); 2) эндотелиальная NO-синтаза → выброс NO → гладкомышечные клетки – растворимая гуанилатциклаза → → цГМФ → протеинкиназа G → изменение концентрации Ca²⁺ в цитозоле → Ca²⁺-активируемый K⁺-канал высокой проводимости; 3) оксидазы (NADPH-оксидаза, ксангиноксидаза и другие) → активные формы кислорода (АФК) → понижение уровня NO и/или повышение уровня H₂O₂. Приведенные схемы могут быть детализированы трансдукцией сигналов от определенных рецепторов вазоактивных агентов, участвующих в формировании внешних или внутренних связей до внутриклеточных эффекторных молекул. Каждая из приведенных схем активации не является полной и в определенной степени условна, так как представляет собой обобщение результатов исследований сосудов разных органов человека и жи-

вотных, тогда как известно, что регуляция кровотока в микрососудистом русле является видо- и тканеспецифичной [146–148]. В некоторых случаях ингибиторы и активаторы определенных сигнальных компонентов вводились ионофоретическим способом, при котором возможно влияние агентов на окружающие ткани [13, 149]. Кроме того, схемы построены с включением результатов, полученных на крупных сосудах, поэтому их приложение к микрососудистому руслу требует дальнейших исследований. Следует обратить внимание, что изложенные представления фактически не объясняют механизмы формирования колебаний периферического кровотока, которые характеризуют более полно состояние микрососудистого русла и значительно изменяются при патологиях, в том числе при СД 2 типа [150–153].

ИЗМЕНЕНИЕ Ca^{2+} -ЗАВИСИМОЙ РЕГУЛЯЦИИ СОПРЯЖЕНИЯ МЕЖДУ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫМИ И МЫШЕЧНЫМИ КЛЕТКАМИ СОСУДОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Основными механизмами регуляции сократимости гладкомышечных клеток считаются изменения мембранного потенциала и Ca^{2+} -метаболизм. Среди регуляторных факторов следует особо отметить NO, Ca^{2+} , метаболиты арахидоновой кислоты, АФК, а также редокс- и потенциалочувствительность регуляторных партнеров. Вопрос о Ca^{2+} -сигнализации в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках микрососудов в норме и при СД 2 типа требует уточнения. Упомянутый выше Ca^{2+} -активируемый K^+ -канал высокой проводимости, включенный в эндотелиально-мышечную коммуникацию, исследован в основном на крупных сосудах человека или животных [135, 154, 155]. В кальциевом метаболизме в эндотелиальных клетках разных тканей участвуют: рецепторы инозитол-1,4,5-трифосфата, ответственные за выброс Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума, изоформы катионного канала транзитного рецепторного потенциала (TRP), члены ORAI семейства кальциевых каналов, депо-зависимые кальциевые каналы (SOC), эндотелиальный T-тип потенциалозависимых кальциевых каналов, Ca^{2+} -АТФаза 2а эндоплазматического ретикулума (SERCA2a), Ca^{2+} -АТФазы плазматической мембраны (PMCA1 и PMCA4), Na^+/Ca^{2+} -обменник [156–161]. В гладкомышечных и эндотелиальных клетках, а также в перicyтах микрососудов ионные каналы вносят важный вклад в регуляцию взаимодействия клеток и функций микрососудов путем генерации сигналов внутриклеточного Ca^{2+} и мембранного потенциала [162–164]. При СД Ca^{2+} -гомеостаз и механизмы регуляции концентрации Ca^{2+} в цитозоле эндотелиоцитов кровеносных сосудов могут быть изменены. Так, в эндотелии аорты крыс линии OZDF (тучные диабетические крысы – Obese Zucker Diabetic Fatty rat) выявлено понижение SOC-зависимого входа Ca^{2+} , тогда как различия в пуле Ca^{2+} , высвобождаемого

под действием инозитол-1,4,5-трифосфата из эндоплазматического ретикулума, не обнаружены [165]. Было показано, что каналы с транзитным рецепторным потенциалом (каналы семейства TRP: TRPC – канонические, TRPV – ванилоидные, TRPM – меластатиновые, TRPML – муколипиновые) вовлечены в изменения и дисфункцию сосудов при диабете и ожирении или потенциально связаны с сосудистой дисфункцией [166]. Гипергликемия и диабет приводили к уменьшению экспрессии каналов TRPV4 и его функциональной активности в эндотелиальных клетках микрососудов сетчатки глаза [167]. Показано уменьшение экспрессии Ca^{2+} -чувствительного рецептора на эндотелиальных и гладкомышечных клетках аорты у мышей с ожирением и СД 2 типа, что может вовлекаться в развитие диабетической васкулопатии [168]. Изменение активности потенциалозависимых каналов кардиомиоцитов, наблюдаемое при диабетической кардиомиопатии, сопровождающей СД 2 типа, приводит к изменению сердечного ритма и сократительной функции сердца [169]. Предполагается, что следствием этого будет изменение профиля вариабельности сердечного ритма, которое повлияет на спектральные характеристики и отразится на внешних и внутренних связях. Также при СД 2 типа нарушены Ca^{2+} -зависимые механизмы активации NADPH-оксидазы, связанные с нарушением полимеризации актина и Ca^{2+} -транспорта [170, 171]. В нейтрофилах больных СД 2 типа наблюдается повышение базового уровня $[Ca^{2+}]_i$ и снижение пика Ca^{2+} -ответов на стимулы [172]. Предполагается, что это связано с нарушениями либо входа Ca^{2+} , либо его высвобождения из внутриклеточных депо или обоих процессов. Перечисленные нарушения Ca^{2+} регуляции в сосудах при СД 2 типа исследованы главным образом на клетках крупных сосудов. Остается неизвестным, как Ca^{2+} -регуляция участвует в формировании ритмических процессов в микроциркуляторном русле.

NO-ЗАВИСИМАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ВАЗОДИЛАТАЦИИ И ЕЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Одним из универсальных транмиттеров, участвующих в вазодилатации, является NO. Он продуцируется из L-аргинина с помощью NO синтаз в присутствии кофакторов, включая тетрагидробиоптерин, ФАД, СаМК и другие [173]. Активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) регулируется на транскрипционном, посттранскрипционном и посттрансляционном уровнях [90, 174]. Одним из основных механизмов посттрансляционной модификации eNOS является фосфорилирование, которое может осуществляться протеинкиназой С, протеинкиназой В, Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназой,

протеинкиназой А, PI3K/протеинкиназой В, АМФ-активируемой протеинкиназой, активируемые через рецепторы – тирозиновые киназы, G-белок-сопряженные рецепторы или сдвиговым стрессом [135, 174]. Активация eNOS может происходить Ca^{2+} -зависимым или Ca^{2+} -независимым образом, например, Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназой и сдвиговым стрессом соответственно [173]. На культуре эндотелиальных клеток микрососудов головного мозга человека показан Ca^{2+} -зависимый выброс NO, инициированный арахидоновой кислотой [175].

Роль перечисленных сигнальных компонентов исследована фрагментарно в колебательных процессах в микроциркуляторном русле. Так, спектральный анализ с применением вейвлет-преобразования выявил значительное снижение амплитуд колебаний микроциркуляции поджелудочной железы у спонтанно гипертензивных крыс в эндотелиальном диапазоне при развитии от 8- до 18-недельного возраста, что частично может быть объяснено увеличением уровней нитрита/нитрата в плазме, эндотелина-1, малонового диальдегида и интерлейкина-6 и снижением уровня супероксиддисмутазы в крови [176]. В комплексном исследовании спектральных характеристик осцилляций кожной микрогемодинамики мыши и колебаний концентраций Ca^{2+} и NO в цитоплазме культивируемых эндотелиоцитов микрососудов мыши показано наличие низкочастотных осцилляций концентраций как Ca^{2+} , так и NO в частотном интервале, совпадающем с интервалом NO-независимой эндотелиальной активности кожной микроциркуляции [177]. В гладкомышечных клетках NO вызывает цГМФ-зависимое уменьшение частоты агонист-индуцированных колебаний Ca^{2+} за счет снижения мобилизации Ca^{2+} из внутриклеточных запасов [178]. Таким образом, колебательные межклеточные сигналы, исходящие из эндотелиальных клеток, могут взаимодействовать с колебаниями в гладкомышечных клетках. Предполагается, что такое взаимодействие осцилляторов может отражаться на изменении силы внешних и внутренних связей в микроциркуляторном русле.

При СД 2 типа происходит нарушение регуляции eNOS в связи, как минимум, с двумя факторами: инсулинорезистентностью и гипергликемией. Инсулин играет важную роль в функционировании микрососудов, повышая экспрессию генов eNOS и фактора роста эндотелия сосудов VEGF в эндотелиальных клетках, увеличивая плотность капиллярной сети и усиливая NO-опосредованную вазодилатацию [4]. Резистентность к инсулину обычно определяется как снижение чувствительности к инсулину или скорости реагирования на метаболическое действие инсулина. В различных клетках здорового организма связывание инсулина с рецептором вызы-

вает его автофосфорилирование по тирозиновым остаткам и последующее фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS-1), активирующего затем Ca^{2+} -независимый сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназа/фосфоинозитид-зависимая киназа-1/протеинкиназа В. Дальнейшими событиями являются активация eNOS в эндотелиальных клетках, транслокация транспортера глюкозы GLUT4 в плазматическую мембрану, регуляция синтеза гликогена, белков, липидов и потребления глюкозы [179–181]. В клетках разных тканей существуют особенности действия инсулина, регуляции транспорта глюкозы и метаболизма. Следует отметить, что в эндотелии сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа В обеспечивает вазодилатацию и плейотропное действие инсулина на метаболизм. Инсулин через сигнальный путь Sos/Ras/Raf/MAPK (Sos – адаптерный белок (Son of sevenless), Ras – малая ГТФаза семейства протоонкогенов Ras (Retrovirus associated DNA sequences), Raf – серин/треониновая протеинкиназа семейства протоонкогенов Raf (Rapidly accelerated fibrosarcoma), MAPK – митогенактивируемая протеинкиназа (mitogen activated protein kinase)) активирует продукцию эндотелина-1, молекул адгезии (VCAM-1 и E-селектина), что ведет к вазоконстрикции, регулирует экспрессию генов, пролиферацию и рост клеток [179–181]. У мышей, находящихся на высокожировом рационе, наблюдались гипертензия и сосудистая дисфункция не в результате дефектной передачи сигналов с рецептора инсулина через ПКВ, а из-за опосредованного свободными жирными кислотами уменьшения уровня фосфорилирования eNOS.

Устойчивость эндотелия к инсулину обычно сопровождается подавлением фосфатидилинозитол-3-киназа/NO-сигнального пути и усилением или сохранением интактного состояния сигнализации MAPK/эндотелин-1 [182, 183]. Так, в эндотелиальных клетках подкожных микрососудов, полученных из малых биопсий больных СД 2 типа, выявлено увеличение фосфорилирования ERK1/2 и повышение уровня экспрессии mPDK эндотелина-1, действием которого можно объяснить избыточную активацию MAPK (ERK1/2), наблюдаемую у больных [184].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К ИНСУЛИНУ

Считается, что причинами развития устойчивости к инсулину являются липотоксичность, глюкозотоксичность, воспалительный статус, дисфункция митохондрий, стресс эндоплазматического ретикулума, гиперинсулинемия на ранних стадиях СД 2 типа, а в некоторых случаях – понижение экспрессии рецептора инсулина или мутации [185–188]. К основным механизмам устойчивости к инсулину в разных тканях относят дефект числа рецепторов инсулина и нарушение трансдукции сигнала от рецептора к PI3K и нижележащим мишеням [189]. Кроме

того, причиной может быть нарушение фосфорилирования рецептора инсулина и сигнальных компонентов вследствие активации Ser/Thr протеинкиназ [190]. «Диабетогенные» факторы, особенно свободные жирные кислоты, воспалительные цитокины, АФК, гиперинсулинемия, чрезмерно увеличивают активность различных сериновых протеинкиназ, регулирующих гомеостаз глюкозы, в том числе N-концевой киназы c-Jun, изоформ протеинкиназы C, Rho-ассоциированной киназы [188, 191, 192]. Однако устойчивость к инсулину, как показано, является гетерогенным патологическим признаком, возникающим по разным причинам в различных тканях, но первичный механизм этого эффекта включает единый путь инсулинорезистентности [193]. Этот механизм остается малоисследованным в микрососудах, и его роль в установлении внешних и внутренних взаимосвязей между системами регуляции кожного кровотока не изучена. В то же время сосудистые осложнения — основная причина заболеваемости и смертности у больных СД, при этом микрососудистые осложнения, такие как невропатия, нефропатия и ретинопатия, способствуют значительному снижению качества жизни при СД 2 типа [183]. Кровеносные сосуды страдают как от прогрессирующего повреждения симпатических и парасимпатических ганглиев, так и от прямого повреждения эндотелиальных клеток. Последнее является результатом уменьшения биодоступности NO вследствие повреждающего действия гипергликемии на eNOS или на кальциевые каналы типа TRPV-4, либо уменьшения биодоступности L-аргина, субстрата eNOS. В качестве причины также рассматривается окислительный стресс, возникающий вследствие избыточной продукции АФК как эндотелиальными, так и циркулирующими иммунными клетками. Образующийся при этом пероксинитрит служит дополнительным фактором повреждения.

РОЛЬ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В НАРУШЕНИИ ФУНКЦИЙ СОСУДОВ ПРИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Источниками АФК в эндотелиальных клетках считаются NADPH-оксидазы, дыхательная цепь митохондрий, NOS, ксантинооксидазы, пероксидазы, циклооксигеназы и липоксигеназы [194–196]. Центральная роль при этом принадлежит NADPH-оксидазе, катализирующей образование супероксид-анион-радикала, предшественника других АФК. В нормальных условиях супероксид-анион-радикал и продукт его дисмутации пероксид водорода регулируют эндотелий-зависимую релаксацию и сократимость гладких мышц сосудов. При патологиях повышенная экспрессия и активность NADPH-оксидазы приводит к понижению уровня NO, ослаблению функций эндотелия, значительному повышению сократимости [196]. Включение в сигнальные схемы обобщенного образа NADPH-оксидазы (NOX)

требует уточнения, так как в настоящее время в эндотелии определено присутствие изоформ NOX1, NOX2, NOX4 и NOX5 (имеет сайты связывания Ca^{2+}) с высокой степенью гомологии, которые отличаются по активационным механизмам [196–201]. Например, в активации NOX4 не участвуют цитоплазматические компоненты, она имеет высокую конститутивную активность и обеспечивает в сосудах базовую продукцию АФК, а NOX5 отсутствует у грызунов. Активный комплекс NADPH-оксидазы на основе NOX2 включает мембранную субъединицу p22phox, цитоплазматические субъединицы p47phox, p67phox, p40phox и малый ГТФ-связывающий белок Rac1. Наиболее интенсивно супероксидные радикалы при активации NOX2 продуцируют полиморфно-ядерные нейтрофильные гранулоциты (нейтрофилы), к тому же они генерируют вторичные окислители за счет активности миелопероксидазы. При сахарном диабете нейтрофилы, самая многочисленная и крайне реактивная популяция клеток крови, играют значительную роль в нарушении окислительно-восстановительного баланса, ведущего к окислительному стрессу [202].

В развитии СД 2 типа окислительный стресс играет важную роль: повышенный уровень АФК в крови является важным патогенетическим фактором, способствующим дисфункции эндотелия сосудов и гладких мышечных клеток [42]. Образование АФК, модифицирующее состояние сосудов в различных органах, является результатом активности множества ферментов и биохимических путей как в самих клетках, так и в клетках крови. Основные источники образования АФК при гипергликемии и диабете — автоокисление глюкозы, полиольный путь метаболизма глюкозы, образование конечных продуктов гликирования, NADPH оксидазы, митохондриальная электронная транспортная цепь, несопряженная активность eNOS, ксантинооксидаза [203–205]. Потенцирование эндогенной антиоксидантной системы и применение терапевтических препаратов, понижающих уровень АФК, может улучшать состояние сосудистой системы в условиях гипергликемии [206]. В частности, бетаин, способствующий выработке глутатиона, ингибирует патологическую неоваскуляризацию роговицы глаза [207]. Благоприятное действие на состояние сосудов оказывает также метформин, имеющий множественное терапевтическое действие при СД 2 типа, в том числе в качестве антиоксиданта, осуществляя прямой захват гидроксильного радикала, усиливая активность глутатион редуктазы, каталазы и супероксиддисмутазы и подавляя активность NADPH-оксидазы [208]. NADPH-оксидаза является мишенью гипергликемии, которая вызывает нарушения в механизмах активации фермента, связанные с фагоцитозом и состоянием внутриклеточных сигнальных систем, в том числе зависимых от Ca^{2+} [171]. Прямое окисление сульфгидрильных боковых

цепей является основным механизмом модификации белков при действии АФК. Мишенями становятся каналы, рецепторные белки, малые G-белки, ферменты. Так, H_2O_2 активирует TRP каналы в культуре эндотелиальных клеток легочных микрососудов человека и мыши [209]. Кроме того, в условиях гипергликемии при СД 2 типа на фоне увеличенного уровня АФК и метаболического истощения запасов антиоксидантов наблюдается повреждение ДНК и изменение транскрипции генов. Сложная взаимосвязь между метаболизмом и эпигенетическими изменениями может обеспечить концептуальную основу для понимания того, как патологические стимулы управляют развитием осложнений при СД 2 типа [210]. Исследования роли АФК в этиологии СД 2 типа перспективны в значительной степени для разработки фармацевтических препаратов на основе ингибиторов NOX [211]. Взаимодействие сигнальных путей, включающих активацию кальциевого обмена и образование АФК, может реализоваться в виде синергизма кальциевых ответов эндотелиальных клеток на вазоактивные агенты [212]. Кроме того, АФК, генерируемые в гладкомышечных клетках сосудов с участием NOX4 и NOX5, могут создавать обратную связь [196, 213, 214].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа сопровождается развитием макро- и микрососудистых осложнений [36, 37]. Гипергликемия, ключевая особенность диабета, считается основным механизмом, создающим условия для возникновения микрососудистых нарушений, являющихся основной причиной развития ретинопатии, нефропатии, диабетической кардиомиопатии и периферической невропатии. Механизмы, способствующие развитию диабетической микроангиопатии, включают окислительный стресс, нарушение регуляции регенерации сосудов и функций клеток сосудов (эндотелиальных, гладкомышечных и стромальных клеток, перицитов), а также иммунных клеток, взаимодействующих с эндотелием. Эндотелиальная дисфункция при СД характеризуется ослаблением эндотелий-зависимой вазодилатации и относительным преобладанием вазоконстрикции, гиперкоагуляцией и увеличением проницаемости сосудистой стенки. Все это приводит к нарушению кровотока в микрососудистой системе и развитию диабетических осложнений. Поэтому в настоящее время актуален поиск эффективных маркеров функционального состояния микрососудов для ранней диагностики сосудистых нарушений. Анализ характерных частотных режимов осцилляций кожного микроциркуляторного кровотока, формируемых под влиянием нервной системы, легких, сердца и эндотелия сосудов (рис. 1), может внести значительный вклад в решение этой проблемы. Симпто-вагальный баланс с участием эндогенных вазоактивных агентов обуславливает центральный

и локальный механизмы регуляции кожного кровотока и влияет на взаимосвязи регуляторных систем. Однако связи между интегральными характеристиками микроциркуляторного кровотока и процессами их регуляции, включающими характерные режимы осцилляций концентраций вне- и внутриклеточных сигнальных посредников (Ca^{2+} , NO, АФК и другие), остаются малоисследованными как в норме, так и при патологиях. В изменение баланса внешних и внутренних связей между процессами регуляции кожной микрогемодинамики в норме и при СД 2 типа вносят вклад компоненты основных сигнальных путей в эндотелиальных клетках при регуляторном воздействии лейкоцитов крови. Хотя сигнализация в самих эндотелиальных клетках и при их взаимодействии с гладкомышечными клетками изучена довольно подробно, обращает на себя внимание то, что схемы сигнальных событий построены с включением результатов, полученных преимущественно на крупных сосудах. Однако требуется большая осторожность при экстраполяции закономерностей, полученных на эндотелиальных клетках макрососудов, на микрососуды разнообразных тканей и органов. Ограничение накладывает то, что, несмотря на общее мезодермальное происхождение, они имеют фенотипическую, структурную и функциональную гетерогенность [215–218], а экспрессия генов и их продуктов в клетках, адаптированных к условиям культивирования, и в нативных эндотелиальных клетках может различаться вследствие различного локального микроокружения и эпигенетической модификации [159, 217, 218]. Кроме того, нет однозначного понимания соответствия молекулярно-клеточных механизмов интегральным параметрам микроциркуляторного кровотока. Необходимы комплексные исследования на целом организме и на культивируемых клетках, чтобы создать основу для понимания молекулярно-клеточных механизмов регуляции ритмических процессов кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека, а также оценить роль внутриклеточных мишеней вазоактивных воздействий в формировании колебаний периферического кровотока и его модуляции при СД 2 типа. Развитие представлений о внутренних и внешних связях между процессами регуляции микроциркуляторного кровотока может дать основание для их рассмотрения в качестве надежных неинвазивных биомаркеров функционального состояния сердечно-сосудистой системы при патологических изменениях в организме человека.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00215).

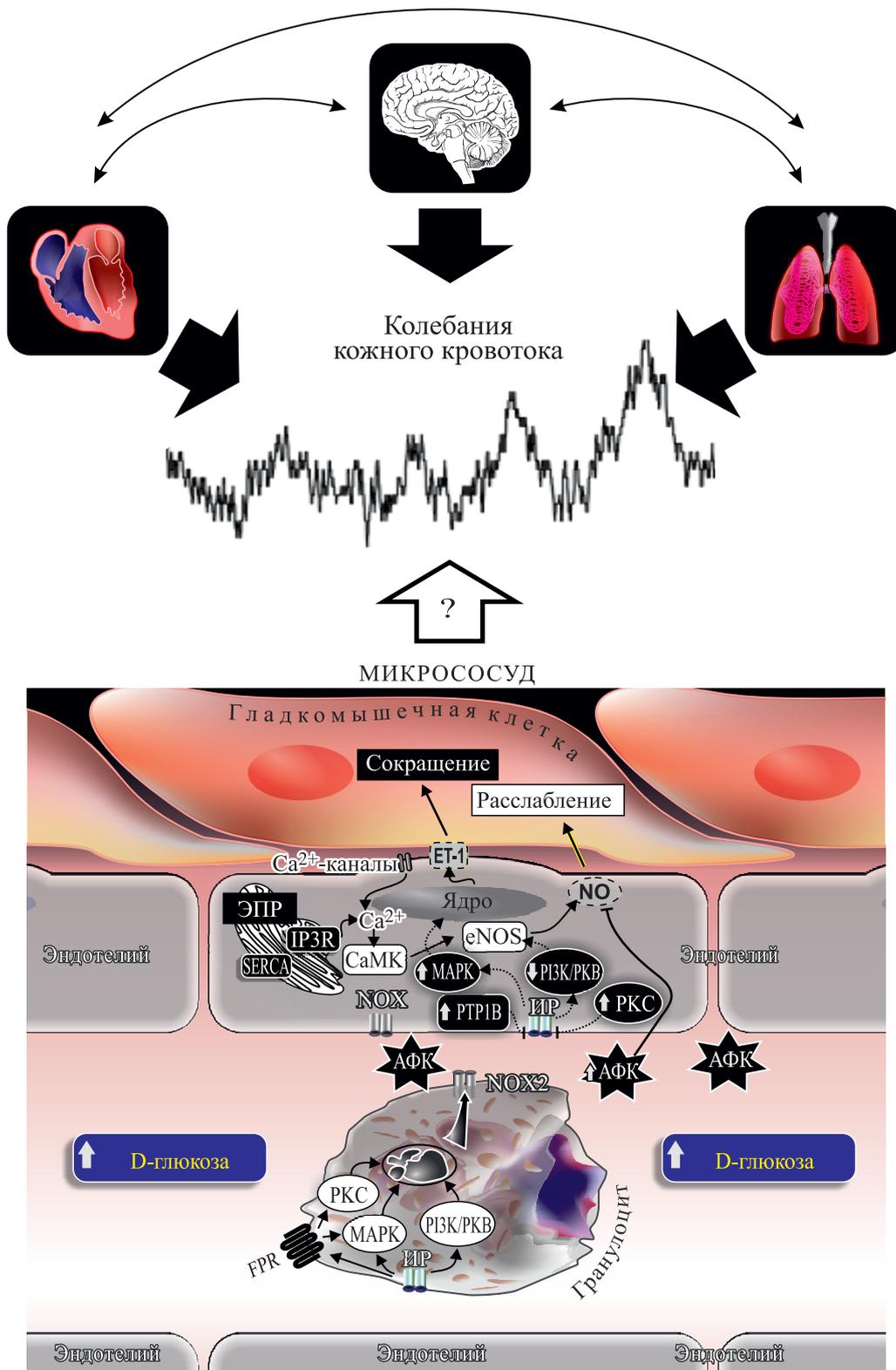


Рис. 1. Схема взаимосвязей в регуляции колебаний кожного кровотока у человека и животных. Белые стрелки указывают на изменения активности ферментов или количества метаболитов при сахарном диабете 2 типа; черные стрелки показывают направление передачи регуляторного сигнала.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- C. Puissant, P. Abraham, S. Durand, et al., *Plos One*, **8** (4), e61320 (2013).
- P. Tafner, F. K. Chen, R. F. Rabello, et al., *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, **29** (2), 238 (2017).
- R. T. Junejo, C. J. Ray, and J. M. Marshall, *Eur. J. Appl. Physiol.*, **119** (3), 665 (2019).
- J. L. Cracowski and M. Roustit, *Compr. Physiol.*, **10** (3), 1105 (2020).
- D. A. Low, H. Jones, N. T. Cable, et al., *Eur. J. Appl. Physiol.*, **120** (1), 1 (2020).
- A. Dara, A. Arvanitaki, M. Theodorakopoulou, et al., *Mediterr. J. Rheumatol.*, **32** (1), 6 (2021).
- Y. P. Wang, R. H. Cheng, Y. He, et al., *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **9**, 786615 (2021).
- A. Lazaridis, A. Triantafyllou, K. Dipla, et al., *Hypertens. Res.*, **45** (3), 445 (2022).
- В. И. Козлов, в сб. *Материалы III Всероссийского симпозиума «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике»* (Москва, 2000), сс. 5–15.
- R. G. Ijzerman, R. T. de Jongh, M. A. Beijik, et al., *Eur. J. Clin. Invest.*, **33** (7), 536 (2003).
- L. A. Holowatz, C. S. Thompson, C. T. Minson, et al., *J. Physiol.*, **563** (Pt 3), 965 (2005).
- L. A. Holowatz, C. Thompson-Torgerson, and W. L. Kenney, *Front. Biosci.*, **15** (2), 718 (2010).
- M. Roustit and J. L. Cracowski, *Trends Pharmacol. Sci.*, **34** (7), 373 (2013).
- Y. K. Jan, *Diagnostics (Basel)*, **12** (3), 620 (2022).
- J. A. Schmidt, P. Borgstrom, G. P. Firestone, et al., *J. Vasc. Surg.*, **18** (2), 207 (1993).
- A. J. Chipperfield, M. Thanaj, E. Scorletti, et al., *Microcirculation*, **26** (5), e12538 (2019).
- A. Stefanovska, M. Bracic, and H. D. Kvernmo, *IEEE Trans. Biomed. Engineer.*, **46** (10), 1230 (1999).
- W. Funk, B. Endrich, K. Messmer, et al., *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.*, **2** (1), 11 (1983).
- J. Kastrup, J. Bulow, and N. A. Lassen, *Int. J. Microcirc.*, **8** (2), 205 (1989).
- M. E. Muck-Weymann, H. P. Albrecht, D. Hager, et al., *Microvasc. Res.*, **52** (1), 69 (1996).
- H. D. Kvernmo, A. Stefanovska, K. A. Kirkeboen, et al., *Microvasc. Res.*, **57** (3), 298 (1999).
- Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Колебания, информация, нелинейность: Руководство для врачей*, под ред. А. И. Крупаткина и В. В. Сидорова (Либроком, М., 2013).
- M. Rossi, S. Bertuglia, M. Varanini, et al., *Biomed. Pharmacother.*, **59** (5), 233 (2005).
- G. V. Yvonne-Tee, A. H. Rasool, A. S. Halim, et al., *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, **52** (2), 286 (2005).
- J. L. Cracowski, C. T. Minson, M. Salvat-Melis, et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, **27** (9), 503 (2006).
- C. T. Minson, *J. Appl. Physiol.*, **109** (4), 1239 (2010).
- V. E. Brunt and C. T. Minson, *J. Appl. Physiol.*, **111** (1), 5 (2011).
- G. A. Tew, M. Klonizakis, J. Moss, et al., *Microvasc. Res.*, **81** (2), 177 (2011).
- M. Sorelli, P. Francia, L. Bocchi, et al., *Microvasc. Res.*, **124**, 91 (2019).
- M. Rossi, S. Taddei, A. Fabbri, et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **29** (3), 406 (1997).
- S. Blaise, M. Hellmann, M. Roustit, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **160** (5), 1128 (2010).
- R. S. Bruning, L. Santhanam, A. E. Stanhewicz, et al., *J. Appl. Physiol.*, **112** (12), 2019 (2012).
- A. Jekell, M. Kalani, and T. Kahan, *Heart Vessels*, **34** (3), 484 (2019).
- I. Mizeva, E. Zharkikh, V. Dremin, et al., *Microvasc. Res.*, **120**, 13 (2018).
- American Diabetes Association, *Diabetes Care*, **44** (Suppl. 1), S15 (2021).
- R. Madonna, C. R. Balistreri, Y. J. Geng, et al., *Vascul. Pharmacol.*, **90**, 1 (2017).
- R. Madonna, D. Pieragostino, C. R. Balistreri, et al., *Vascul. Pharmacol.*, **107**, 27 (2018).
- M. В. Шестакова, О. К. Викулова, М. А. Исаков и др., *Проблемы эндокринологии*, **66** (1), 35 (2020).
- A. Al-Awar, K. Kupai, M. Veszeka, et al., *J. Diabetes Res.*, **2016**, 9051426 (2016).
- D. Fuchs, P. P. Dupon, L. A. Schaap, et al., *Cardiovasc. Diabetol.*, **16** (1), 11 (2017).
- A. Carrizzo, C. Izzo, M. Oliveti, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **19** (10), 2968 (2018).
- W. D. Strain and P. M. Paldanius, *Cardiovasc. Diabetol.*, **17** (1), 57 (2018).
- J. M. Gregory, J. C. Slaughter, S. H. Duffus, et al., *Diabetes Care*, **44** (2), 526 (2021).
- A. Yonekawa and N. Shimono, *Biology (Basel)*, **11** (3), 400 (2022).
- H. M. Murphy-Lavoie, A. Ramsey, M. Nguyen, et al., in *StatPearls [Internet]* (Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2021).
- N. E. Cameron, S. E. Eaton, M. A. Cotter, et al., *Diabetologia*, **44** (11), 1973 (2001).
- R. L. Greenman, S. Panasyuk, X. Wang, et al., *Lancet*, **366** (9498), 1711 (2005).
- L. A. Sokolnicki, S. K. Roberts, B. W. Wilkins, et al., *Am. J. Physiol. – Endocrinology*, **M 292** (1), E314 (2007).
- J. E. Tooke, *Cardiovasc. Res.*, **32** (4), 764 (1996).
- A. I. Vinik, T. Erbas, T. S. Park, et al., *Diabetes Care*, **24** (8), 1468 (2001).
- I. Kozlov, E. Zherebtsov, G. Masalygina, et al., *Diagnostics (Basel)*, **11** (2), 267 (2021).
- R. A. S. Sancho and G. M. Pastore, *Food Res. Int.*, **46** (1), 378 (2012).
- S. C. Sanka, D. C. Bennett, J. D. Rojas, et al., *Proc., SPIE*, **3924**, 56 (2000).
- M. Kalani, *Vasc. Health Risk Manag.*, **4** (5), 1061 (2008).
- J. D. Ward, A. J. Boulton, J. M. Simms, et al., *J. Roy. Soc. Med.*, **76** (12), 1011 (1983).
- A. E. Caballero, S. Arora, R. Saouaf, et al., *Diabetes*, **48** (9), 1856 (1999).
- K. M. Azadzo and I. Saenz de Tejada, *J. Urol.*, **148** (5), 1587 (1992).
- L. A. Suzuki, M. Poot, R. G. Gerrity, et al., *Diabetes*, **50** (4), 851 (2001).

59. V. Urbancic-Rovan, A. Stefanovska, A. Bernjak, et al., *J. Vasc. Res.*, **41** (6), 535 (2004).
60. J. Turner, J. J. Belch, and F. Khan, *Trends Cardiovasc. Med.*, **18** (4), 109 (2008).
61. P. C. Sun, C. S. Chen, C. D. Kuo, et al., *Microvasc. Res.*, **83** (2), 243 (2012).
62. H. F. Hu, H. Hsiu, C. J. Sung, et al., *Lasers Med. Sci.*, **32** (2), 327 (2017).
63. T. Forst, A. Caduff, M. Talary, et al., *Diabetes Technol. Ther.*, **8** (1), 94 (2006).
64. D. L. Kellogg, Jr., J. L. Zhao, Y. Wu, et al., *J. Appl. Physiol.*, **110** (5), 1406 (2011).
65. J. Petrofsky, D. Paluso, D. Anderson, et al., *Diabetes Technol. Ther.*, **13** (3), 365 (2011).
66. M. Roustit and J. L. Cracowski, *Microcirculation*, **19** (1), 47 (2012).
67. J. S. Petrofsky, F. Alshammari, G. S. Bains, et al., *Med. Sci. Monitor*, **19**, 257 (2013).
68. D. Lowry, M. Saeed, P. Narendran, et al., *J. Diabetes Sci. Technol.*, **11** (5), 914 (2017).
69. H. Hsiu, H. F. Hu, and H. C. Tsai, *Microvasc. Res.*, **115**, 1 (2018).
70. A. Bandrivskyy, A. Bernjak, P. McClintock, et al., *Cardiovasc. Engineer.*, **4** (1), 89 (2004).
71. A. V. Tankanag, A. A. Grinevich, T. V. Kirilina, et al., *Microvasc. Res.*, **95**, 53 (2014).
72. I. V. Tikhonova, A. A. Grinevich, I. E. Guseva, et al., *Microcirculation*, **28** (1), e12655 (2021).
73. Y. Shiogai, A. Stefanovska, and P. V. McClintock, *Phys. Rep.*, **488** (2-3), 51 (2010).
74. V. Ticcinelli, T. Stankovski, P. V. McClintock, et al., *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, **2015**, 7366 (2015).
75. M. Elstad, I. Zilakos, and T. K. Bergersen, *Physiol. Meas.*, **38** (5), 848 (2017).
76. V. Ticcinelli, T. Stankovski, D. Iatsenko, et al., *Front. Physiol.*, **8**, 749 (2017).
77. G. Gilbert, T. Ducret, R. Marthan, et al., *Cardiovasc. Res.*, **103** (2), 313 (2014).
78. G. Ji, R. J. Barsotti, M. E. Feldman, et al., *J. Gen. Physiol.*, **119** (6), 533 (2002).
79. F. Shaffer and J. P. Ginsberg, *Front Public Health*, **5**, 258 (2017).
80. F. Shaffer, R. McCraty, and C. L. Zerr, *Front. Psychol.*, **5**, 1040 (2014).
81. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology, *Circulation*, **93** (5), 1043 (1996).
82. T. E. Lohmeier and J. E. Hall, *Circ. Res.*, **124** (7), 1071 (2019).
83. A. I. Vinik, R. Freeman and T. Erbas, *Semin. Neurol.*, **23** (4), 365 (2003).
84. A. I. Vinik, T. Erbas and C. M. Casellini, *J. Diabetes Investig.*, **4** (1), 4 (2013).
85. V. L. Fisher and A. A. Tahrani, *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, **10**, 419 (2017).
86. M. Shibasaki, D. A. Low, S. L. Davis, et al., *J. Appl. Physiol.*, **105** (5), 1504 (2008).
87. S. J. Smillie and S. D. Brain, *Neuropeptides* **45** (2), 93 (2011).
88. A. G. Goodwill and J. C. Frisbee, *Vascul. Pharmacol.*, **57** (5-6), 150 (2012).
89. J. L. Cracowski and M. Roustit, *Microcirculation*, **23** (5), 337 (2016).
90. N. Tran, T. Garcia, M. Aniga, et al., *Am. J. Biomed. Sci. Res.* **15** (2), 153 (2022).
91. A. Grinevich, A. Tankanag, I. Tikhonova, et al., *Microvasc. Res.* **126**, 103889 (2019).
92. Н. А. Лычева, Д.А. Макушкина и А. В. Седов, *Современные проблемы науки и образования*, **5** URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26992> (дата обращения: 18.04.2022) (2017).
93. S. Inoue, Y. Asai, and Y. Kawai, *Ann. Plast. Surg.*, **50** (1), 64 (2003).
94. G. J. Hodges, D. N. Jackson, L. Mattar, et al., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **297** (3), R546 (2009).
95. F. Polito, A. Bitto, M. Galeano, et al., *J. Vasc. Surg.*, **55** (2), 479 (2012).
96. J. Decorps, J. L. Saumet, P. Sommer, et al., *Ageing Res. Rev.*, **13**, 90 (2014).
97. S. Gohin, J. Decorps, D. Sigaudou-Roussel, et al., *Microvasc. Res.*, **101**, 103 (2015).
98. Y. Q. Liu, Y. F. Liu, X. M. Ma, et al., *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.*, **68** (7), e147 (2015).
99. K. X. Song, M. Z. Zhang, J. Q. Hu, et al., *BMC Surg.*, **15**, 92 (2015).
100. Y. D. Xiao, Y. Q. Liu, J. L. Li, et al., *J. Surg. Res.*, **199** (2), 732 (2015).
101. S. Hu, Z. L. Lin, Z. K. Zhao, et al., *J. Parenter. Enter. Nutr.*, **40** (7), 924 (2016).
102. X. Yuan, Q. Wu, F. Shang, et al., *Clin. Exp. Hypertens.*, **41** (4), 342 (2019).
103. J. S. Tan, C. C. Lin, and G. S. Chen, *BMJ Open Diabetes Res. Care*, **8** (1), e001004 (2020).
104. Y. Wei, H. Chen, Q. Chi, et al., *Med. Biol. Eng. Comput.*, **59** (5), 1151 (2021).
105. M. Amoroso, O. Ozkan, O. Ozkan, et al., *Plast. Reconstr. Surg.*, **136** (3), 512 (2015).
106. M. Aral, S. Tuncer, A. Sencan, et al., *J. Reconstr. Microsurg.*, **31** (7), 487 (2015).
107. B. Kaya, C. Çerkez, S. E. Işılğan, et al., *J. Plast. Surg. Hand Surg.*, **49** (6), 358 (2015).
108. D. W. Lee, H. J. Hong, H. Roh, et al., *Ann. Plast. Surg.*, **75** (1), 84 (2015).
109. Y. H. Qin, H. S. Jiao, A. S. Li, et al., *J. Plast. Surg. Hand Surg.*, **49** (6), 319 (2015).
110. W. Feng, S. Liu, C. Zhang, et al., *Theranostics*, **9** (20), 5854 (2019).
111. J. M. Newman, R. M. Dwyer, P. St-Pierre, et al., *J. Physiol.*, **587** (Pt 11), 2579 (2009).
112. М. Е. Асташев, Д. А. Серов и А. В. Танканаг, *Биофизика*, **63** (1), 159 (2018).
113. М. Е. Асташев, Д. А. Серов and A. V. Tankanag, *Skin Res. Technol.*, **25** (1), 40 (2019).
114. И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова и др., *Сахарный диабет*, **24** (3), 204 (2021).
115. S. Pandey and M. C. Dvorakova, *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*, **20** (1), 25 (2020).
116. С. Р. Д. Kottasamy, D. S. Raj, V. Prasanth Kumar, et al., *Lab. Anim. Res.*, **37** (1), 23 (2021).
117. B. Proniewski, A. Bar, A. Kieronska-Rudek, et al., *Cells*, **10** (6), 1448 (2021).
118. F. Beguinot and C. Nigro, *Methods Mol. Biol.*, **933**, 219 (2012).
119. J. H. Kim and A. M. Saxton, *Methods Mol. Biol.*, **933**, 75 (2012).
120. В. К. Мазо, Ю. С. Сидорова и А. А. Кочеткова, *Вопросы питания*, **84** (6), 63 (2015).

121. О. И. Степанова, В. Н. Каркищенко, О. В. Баранова и др., *Биомедицина*, **2**, 28 (2009).
122. J. Molnar, S. Yu, N. Mzhavia, et al., *Circ. Res.*, **96** (11), 1178 (2005).
123. K. K. Wu and Y. M. Huan, *Atherosclerosis*, **191** (2), 241 (2007).
124. H. Poudyal, S. Panchal, and L. Brown, Br, J, *Nutr.*, **104** (9), 1322 (2010).
125. H.-G. Joost, H. Al-Hasani, and A. Schurmann, *Methods Mol. Biol.*, **933**, 325 (2012).
126. V. R. Konda, A. Desai, G. Darland, et al., *PLoS One*, **9** (1), e87848 (2014).
127. М.Н. Макарова и В. Г. Макаров, Лабораторные животные для научных исследований. URL: <https://labanimalsjournal.ru/ru/node/763> (дата обращения: 18.04.2022) (2018).
128. R. Kohen-Avraroglu, M. A. Laplante, K. Le Quang, et al., *Can. J. Diabetes*, **37** (5), 351 (2013).
129. A. Tominaga, N. Ishizaki, Y. Naruse, et al., *Acupunct. Med.*, **29** (4), 276 (2011).
130. S. Xi, W. Yin, Z. Wang, et al., *Int. J. Exp. Pathol.*, **85** (4), 223 (2004).
131. A. K. Azemi, S. S. Mokhtar, L. J. Hou, et al., *Biotech. Histochem.*, **96** (7), 498 (2021).
132. A. Heydemann, *J. Diabetes Res.*, **2016**, 2902351 (2016).
133. В. И. Евлахов и И. З. Поясов, *Ангиология и сосудистая хирургия*, **25** (3), 1 (2019).
134. А. Н. Иванов, Э. Б. Попыхова и Н. Е. Терешкина, *Успехи физиол. наук*, **51** (4), 82 (2020).
135. C. R. Triggle, S. M. Samuel, S. Ravishankar, et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **90** (6), 713 (2012).
136. W. C. Cole, G. R. Gordon, and A. P. Braun, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1124**, 297 (2019).
137. L. Jaimes, R. Vinet, M. Knox, et al., *Animals (Basel)*, **9** (6), 288 (2019).
138. N. Mendez-Barbero, C. Gutierrez-Munoz, and L. M. Blanco-Colio, *Int. J. Mol. Sci.*, **22** (14), 7284 (2021).
139. J. L. Martin-Ventura, C. Roncal, J. Orbe, et al., *Front. Cell Dev. Biol.*, **10**, 813885 (2022).
140. K. V. Woo and H. S. Baldwin, *Trends Cardiovasc. Med.*, **21** (4), 118 (2011).
141. K. J. Bubb, R. H. Ritchie, and G. A. Figtree, *Microcirculation*, **26** (2), e12501 (2019).
142. S. N. Baldwin, E. A. Forrester, L. McEwan, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **179** (7), 1338 (2022).
143. E. Boedtkjer, K. V. Hansen, D. M. B. Boedtkjer, et al., *J. Cerebr. Blood F. Met.*, **36** (5), 965 (2016).
144. K. Takahashi, R. Kim, C. Lauhan, et al., *PLoS One*, **12** (5), e0177192 (2017).
145. A. F. O. Justo and P. P. L. Afonso, *J. Cell Commun. Signal.*, **15** (3), 467 (2021).
146. H. G. Augustin and G. Y. Koh, *Science*, **357** (6353), eaal2379 (2017).
147. T. Minami, M. Muramatsu, and T. Kume, *Biol. Pharm. Bull.*, **42** (10), 1609 (2019).
148. L. Giffe-Renom, M. Daems, A. Luttun, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **23** (3), 1477 (2022).
149. Z. Melik, P. Zaletel, T. Virtic, et al., *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, **65** (3), 205 (2017).
150. И. В. Тихонова, А. В. Танканаг, Н. И. Косякова и др., *Пульмонология*, № 1, 57 (2008).
151. И. В. Тихонова, А. В. Танканаг, Н. И. Косякова и др., *Фундаментальные исследования*, **7** (2), 364 (2014).
152. И. В. Тихонова, Н. И. Косякова, А. В. Танканаг и др., *Вестн. ПАМН*, **71** (3), 233 (2016).
153. I. V. Tikhonova, N. I. Kosyakova, A. V. Tankanag, et al., *Microcirculation*, **23** (1), 33 (2016).
154. J. M. Hughes, M. A. Riddle, M. L. Paffett, et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **299** (5), H1439 (2010).
155. Z. G. Wu, L. Gu, Y. K. Si, et al., *Endocr. Metab. Immune*, **21** (7), 1270 (2021).
156. M. L. Paffett, M. A. Riddle, N. L. Kanagy, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **334** (3), 753 (2010).
157. A. Filippini, A. D'Amore, and A. D'Alessio, *Int. J. Mol. Sci.*, **20** (18), 4525 (2019).
158. F. Moccia, S. Negri, M. Shekha, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **20** (16), 3962 (2019).
159. P. Thakore and S. Earley, *Compr. Physiol.*, **9** (3), 1249 (2019).
160. K. S. Hong and M. G. Lee, *Korean J. Physiol. Pharmacol.*, **24** (4), 287 (2020).
161. S. Negri, P. Faris and F. Moccia, *Int. J. Mol. Sci.*, **22** (18), 9821 (2021).
162. W. F. Jackson, *Curr. Top. Membr.*, **85**, 1 (2020).
163. L. Liu, M. Guo, X. Lv, et al., *Front. Mol. Biosci.*, **8**, 677661 (2021).
164. W. F. Jackson, *Front. Physiol.*, **13**, 805149 (2022).
165. R. Berra-Romani, A. Guzman-Silva, A. Vargaz-Guadarrama, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **21** (1), 250 (2020).
166. R. D. A. Moraes, R. C. Webb, and D. F. Silva, *Front. Physiol.*, **12**, 645109 (2021).
167. K. Monaghan, J. McNaughten, M. K. McGahon, et al., *PLoS One*, **10** (6), e0128359 (2015).
168. Y. Guo, X. Yang, J. He, et al., *Life Sci.*, **209**, 217 (2018).
169. N. Ozturk, S. Uslu, and S. Ozdemir, *World J. Diabetes*, **12** (1), 1 (2021).
170. A. Advani, S. M. Marshall, and T. H. Thomas, *Diabetologia*, **45** (5), 719 (2002).
171. I. V. Tikhonova, A. A. Grinevich, I. E. Guseva, et al., *Free Radic. Biol. Med.*, **159**, 76 (2020).
172. S. S. Kappala, J. Espino, J. A. Pariente, et al., *Mol. Cell. Biochem.*, **387** (1–2), 251 (2014).
173. Y. Zhao, P. M. Vanhoutte, and S. W. Leung, *J. Pharmacol. Sci.*, **129** (2), 83 (2015).
174. J. Qian and D. Fulton, *Front. Physiol.*, **4**, 347 (2013).
175. R. Berra-Romani, P. Faris, S. Negri, et al., *Cells*, **8** (7), 689 (2019).
176. M. Liu, X. Song, B. Wang, et al., *Am. J. Hypertens.*, **34** (1), 100 (2021).
177. D. Serov, A. Tankanag, and M. Astashev, *Cell Biol. Int.*, **46** (3), 427 (2022).
178. J. F. Perez-Zoghbi, Y. Bai, and M. J. Sanderson, *J. Gen. Physiol.*, **135** (3), 247 (2010).
179. J. A. Kim, M. Montagnani, K. K. Koh, et al., *Circulation*, **113** (15), 1888 (2006).
180. H. Kolb, K. Kempf, M. Rohling, et al., *BMC Med.*, **18** (1), 224 (2020).
181. B. A. Lazar, G. Jancso, and P. Santha, *Int. J. Mol. Sci.*, **21** (7), 2507 (2020).
182. R. Muniyappa and J. R. Sowers, *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, **14** (1), 5 (2013).
183. T. Maruhashi and Y. Higashi, *Antioxidants (Basel)*, **10** (8), 1306 (2021).
184. S. Gogg, U. Smith, and P. A. Jansson, *Diabetes*, **58** (10), 2238 (2009).
185. J. Boucher, A. Kleinriders, and C. R. Kahn, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **6** (1), a009191 (2014).

186. I. S. Stafeev, A. V. Vorotnikov, E. I. Ratner, et al., *Int. J. Endocrinol.*, **2017**, 5076732 (2017).
187. A. V. Vorotnikov, I. S. Stafeev, M. Y. Menshikov, et al., *Biochemistry (Moscow)*, **84** (11), 1329 (2019).
188. M. Khalid, J. Alkaabi, M. A. B. Khan, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **22** (16), 8590 (2021).
189. M. C. Petersen and G. I. Shulman, *Physiol. Rev.*, **98** (4), 2133 (2018).
190. G. L. King, K. Park, and Q. Li, *Diabetes*, **65** (6), 1462 (2016).
191. P. Geraldès and G. L. King, *Circ. Res.*, **106** (8), 1319 (2010).
192. K. C. Nandipati, S. Subramanian, and D. K. Agrawal, *Mol. Cell. Biochem.*, **426** (1-2), 27 (2017).
193. D. E. James, J. Stockli, and M. J. Birnbaum, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **22** (11), 751 (2021).
194. N. V. Goncharov, A. D. Nadeev, R. O. Jenkins, et al., *Oxid. Med. Cell Longev.*, **2017**, 9759735 (2017).
195. A. O. Kadlec and D. D. Gutterman, *Compr. Physiol.*, **10** (1), 229 (2019).
196. G. A. Knock, *Free Radic Biol. Med.*, **145**, 385 (2019).
197. A. C. Montezano, D. Burger, G. S. Ceravolo, et al., *Clin. Sci. (Lond.)*, **120** (4), 131 (2011).
198. B. K. Rodino-Janeiro, B. Paradelo-Dobarro, M. I. Castineiras-Landeira, et al., *Vasc. Health Risk Manag.*, **9**, 401 (2013).
199. A. Konior, A. Schramm, M. Czesnikiewicz-Guzik, et al., *Antioxid. Redox Signal.*, **20** (17), 2794 (2014).
200. M. Santillo, A. Colantuoni, P. Mondola, et al., *Front. Physiol.*, **6**, 194 (2015).
201. A. Vermot, I. Petit-Hartlein, S. M. E. Smith, et al., *Antioxidants (Basel)*, **10** (6), 890 (2021).
202. J. Johnson, R. M. Jagers, G. Sreejit, et al., *Antioxid. Redox Signal.*, online ahead of print (2021).
203. S. W. Schaffer, C. J. Jong, and M. Mozaffari, *Vascul. Pharmacol.*, **57** (5–6), 139 (2012).
204. P. Newsholme, V. F. Cruzat, K. N. Keane, et al., *Biochem. J.*, **473** (24), 4527 (2016).
205. O. O. Oguntibeju, *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.*, **11** (3), 45 (2019).
206. J. B. de Haan and M. E. Cooper, *Front. Biosci. (Schol. Ed.)*, **3** (2), 709 (2011).
207. S. W. Park, H. O. Jun, E. Kwon, et al., *Vascul. Pharmacol.*, **90**, 19 (2017).
208. N. Apostolova, F. Iannantuoni, A. Gruevska, et al., *Redox Biol.*, **34**, 101517 (2020).
209. K. Suresh, L. Servinsky, J. Reyes, et al., *Am. J. Physiol. Lung C*, **309** (12), L1467 (2015).
210. G. W. Davison, R. E. Irwin, and C. P. Walsh, *Free Radic. Biol. Med.*, **170**, 194 (2021).
211. S. Altenhofer, K. A. Radermacher, P. W. Kleikers, et al., *Antioxid. Redox Signal.*, **23** (5), 406 (2015).
212. P. V. Avdonin, A. D. Nadeev, G. Y. Mironova, et al., *Oxid. Med. Cell Longev.*, **2019**, 1701478 (2019).
213. M. Billaud, R. Marthan, J. P. Savineau, et al., *PLoS One*, **4** (7), e6432 (2009).
214. L. L. Camargo, A. C. Montezano, M. Hussain, et al., *Cardiovasc. Res.*, **118** (5), 1359 (2022).
215. K. Choi, M. Kennedy, A. Kazarov, et al., *Development*, **125** (4), 725 (1998).
216. W. C. Aird, *Circ. Res.*, **100** (2), 158 (2007).
217. W. C. Aird, *Circ. Res.*, **100** (2), 174 (2007).
218. W. C. Aird, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, **2** (1), a006429 (2012).

Skin Microhemodynamics and Its Regulatory Mechanisms in Type 2 Diabetes Mellitus

I.V. Tikhonova, A.A. Grinevich, A.V. Tankanag, and V.G. Safronova

Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences, Institutskaya ul. 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia

The paper presents modern concepts of peripheral microhemodynamics, approaches to the analysis of skin blood flow oscillations and their diagnostic significance. This study includes analysis of the disturbances in skin microhemodynamics in type 2 diabetes mellitus and proposes an algorithm to understand the occurrence of these disturbances in terms of relationships between external and internal factors that control skin blood flow, based on a comparison of relationships in normal and pathological conditions, as well as creating models of pathologies using animals. The factors and mechanisms of vasomotor regulation, including receptors and signaling events in endothelial and smooth muscle cells considered as model of microvessels, are discussed. Attention is drawn to the disorders of Ca^{2+} -dependent regulation of coupling between vascular cells and NO-dependent regulation of vasodilation in diabetes mellitus. The main mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus may occur due to defects in insulin binding caused by reduced receptor number and impaired signal transduction from the receptor to PI3K and downstream targets. Reactive oxygen species play an important role in vascular dysfunction in hyperglycemia. It is supposed that the studied molecular-cellular mechanisms that regulate microhemodynamics are involved in the formation of skin blood flow oscillations. The parameters of skin microcirculation can be used as diagnostic and prognostic markers for assessing the state of the organism.

Keywords: microcirculation, type 2 diabetes mellitus, amplitude-frequency analysis, endothelium receptors, vasoactive factors, signaling