

УДК 616.131.14-002.151:616.379-008.61+616.441-008.61]-085.
DOI: 10.26435/UC.V013(36).604

А.Д. Зубов, А.П. Зятева

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ВАСКУЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ГИПОТИРЕОЗОМ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ

В настоящее время актуален вопрос изучения аспектов коморбидности сахарного диабета (СД) и гипотиреоза. В большинстве исследований отечественных и зарубежных авторов отмечается, что гипотиреоз оказывает дополнительное отрицательное влияние на показатели углеводного, липидного обмена, функцию эндотелия и ухудшает течение артериальной гипертензии (АГ) у больных СД, способствуя более раннему развитию микро- и макроваскулярных осложнений [10, 17, 18, 23]. Частота гипотиреоза у больных СД значительно выше, чем в общей популяции, и составляет, по данным разных авторов, от 6,9 до 35,0%, субклинического – от 8,6 до 31,0% [24, 33]. Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данной научной проблемы и оптимизации лечения пациентов с полиэндокринной патологией.

Влияние тиреоидных гормонов на углеводный обмен неоднозначно. С одной стороны, тиреоидные гормоны оказывают прямое действие на транскрипцию генов, стимулирующих глюконеогенез в печени, и не прямое – через симпатические волокна, иннервирующие гепатоциты. С другой стороны, тиреоидные гормоны являются синергистами инсулина по влиянию на периферические ткани, тетраiodтиронин (Т4) и трийодтиронин (Т3), стимулируют инсулинозависимый транспорт глюкозы в мышечную и жировую ткань, воздействуя на компоненты клеточной мембраны и регулируя экспрессию генов, влияющих на транспорт глюкозы. В скелетных мышцах индукция транспортера глюкозы 4 типа (ГЛЮТ-4) приводит к увеличению транспорта глюкозы в мышцы [21, 30].

Одним из значимых факторов риска развития и прогрессирования диабетических микро- и макроангиопатий является АГ [28]. У больных СД частота АГ в два раза превышает общепопуляционные значения, составляя 10-30% у боль-

ных СД первого типа и 60-80% при СД второго типа [28, 32].

Сегодня в патогенезе развития поражения сердечно-сосудистой системы доминирующую роль отводят эндотелиальной дисфункции (ЭД). Эндотелиальные клетки сосудов выполняют не только барьерную, но и значимую эндокринную функцию, продуцируя различные биологически активные вещества: сосудорасширяющие и сосудосуживающие, про- и анти-тромботические факторы, активаторы и ингибиторы фибринолиза, факторы роста и пролиферации и др. Показана роль ЭД как патогенетического механизма и фактора риска развития атеросклероза, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности. ЭД играет ключевую роль и в патогенезе сосудистых осложнений СД [1, 17, 18, 31].

В настоящее время получены данные о нарушении функции эндотелия на фоне гипотиреоза и сахарного диабета. Так, согласно исследованиям Л. Lekakis и соавт. [27], отмечено снижение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии не только у пациентов с уровнем тиротропного гормона (ТТГ) более 10 мкМЕ/мл и от 4 до 10 мкМЕ/мл, но и с так называемым высоконормальным ТТГ (2,01-4,0 мкМЕ/мл) по сравнению с контрольной группой (0,4-2,0 мкМЕ/мл). Уровень ТТГ отрицательно коррелировал с параметром эндотелий-зависимой вазодилатации. Обнаружены статистически значимо более высокие концентрации эндотелина-1, ингибитора активации плазминогена-1 у пациентов с гипотиреозом и положительная динамика данных показателей на фоне заместительной терапии левотироксином [14].

Подробнее следует остановиться на явлении микро- и макроангиопатии при сочетанной патологии: гипотиреоз и СД второго типа. С са-

мого начала развития СД воздействию высоких концентраций глюкозы подвергается в первую очередь эндотелий сосудов, являясь наиболее уязвимой мишенью в условиях гипергликемии и избытка питательных веществ. Высокая восприимчивость эндотелия к воздействию гипергликемии при СД обусловлена тем, что эндотелиальные клетки как крупных, так и мелких сосудов не требуют присутствия инсулина для транспорта в них глюкозы [28]. Поэтому в условиях гипергликемии глюкоза может беспрепятственно проникать в эндотелий сосудов, вызывая дисфункцию этих клеток, характеризующуюся наличием дисбаланса между дилатацией и констрикцией сосудов, между активацией анти- и протромбогенеза, антипролиферацией и пролиферацией [3]. Данные условия способствуют развитию повреждения эндотелия.

При продолжительном повреждении, по мнению многих исследователей, эндотелий начинает играть ключевую роль в патогенезе ряда системных патологий (атеросклероз, гипертония, инсульты, инфаркты и др.) [3, 9, 17, 20]. Повреждение эндотелия сосудов и обнажение субэндотелиальных слоев запускают реакции агрегации, свертывания, препятствующие кровопотере, спазм сосудов.

Установлено, что инициаторами повреждения эндотелия, активаторами реакций окислительного стресса являются полиморфноядерные нейтрофилы (ПМН) [5, 16]. В результате гипергликемии и изменения осмотических свойств крови ПМН при взаимодействии с рецепторами межклеточной адгезии прикрепляются к эндотелию сосудов. Миграция ПМН в субэндотелиальный слой с его повреждением возможна только в случае взаимодействия с рецептором кластера дифференцировки 31 (CD31). В результате изменения осмотических свойств и свободнорадикального окисления происходит ремоделирование цитоскелета [2, 9], повышение сосудистой проницаемости, особенно в области межклеточных контактов, – изменяются размеры межклеточных щелей. Вследствие вышеуказанных процессов ПМН попадают в субэндотелиальное пространство, преимущественно через эндотелиальные межклеточные соединения [5, 28].

На сегодняшний день механизм активации лейкоцитов является недостаточно изученным. Отмечено, что такую активацию вызывают продукты бактерий, компоненты системы комплемента, продукты липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, цитокины, изменение основных констант крови и другие факторы [15].

Известно, что мобилизация лейкоцитов в воспаленную ткань включает три фазы: отбор с помощью селектинов, плотную адгезию с помощью интегринов, трансмиграцию с помощью эндотелиального фактора адгезии тромбоцитов CD31 [10]. В начальной стадии процесса адгезии к эндотелию лейкоциты покидают осевой кровоток (маргинация лейкоцитов), происходит их роллинг вдоль эндотелия при участии селектинов. Селектины избирательно связывают сиализированные олигосахаридные эпитопы на поверхности лейкоцитов [29].

Адгезия ПМН к эндотелию осуществляется путем взаимодействия с рецепторами межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1) и CD31. Трансмембранная миграция ПМН возможна только в случае его взаимодействия с рецептором CD31 с последующей передачей сигналов внутрь клетки, изменением её формы и функций. ПМН выделяют ряд протеолитических ферментов, в результате чего происходит активация фибробластов, тканевых макрофагов – осуществляется катаболизм коллагена [6]. Проникновение ПМН в субэндотелиальный слой и обнажение субэндотелиального слоя делают возможной дальнейшую миграцию в патологический очаг тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов и ряда других структур, а также интенсивную миграцию моноцитов крови и их трансформацию в зрелые макрофаги. Таким образом, популяция тканевых макрофагов пополняется за счет притока из крови моноцитов и, следовательно, усиливается воспалительная реакция [13]. Также миграция ПМН в субэндотелиальный слой активирует дегрануляцию лаброцитов, базофилов, одновременно в данных клетках активируется синтез производных ненасыщенных жирных кислот – простагландинов, лейкотриенов, простацклинов и тромбоксана. Лаброциты обеспечивают синтез цитокинов, которые играют важную роль в развитии сосудистых реакций и сокращении гладких мышц внутренних органов при развитии воспалительного процесса.

Важно отметить, что структура эндотелия различна в разных органах; таким образом, наиболее подверженными повреждению являются органы, которые кровоснабжаются за счет синусоидных капилляров, поскольку в них прерывается базальная мембрана, а также органы с фенестрированным эндотелием [6]. В данных условиях в большей степени подвержены повреждению гепатоциты. Известно, что при сочетанной патологии (СД2 и гипотиреоз) в печени нередко наблюдаются явления стеатогепатоза [22]. Вероятно, что в данных условиях развитию стеатогепатоза способствует активация рецепторов CD31, активированные ПМН повреждают эндо-

телей, проникают в субэндотелиальный слой и инициируют развитие воспалительной реакции. Кроме того, печень является наиболее подверженной воздействию ПМН при их взаимодействии с CD31, что объясняется не только гистологическими особенностями строения сосудов печени, но и высокой плотностью расположения рецепторов трансмиграции. Таким образом, субэндотелиально проникают ПМН (активируют реакции свободнорадикального окисления, способны к выделению протеолитических ферментов), моноциты (под воздействием воспалительных цитокинов дифференцируются в тканевые макрофаги), тромбоциты (важно, что рецептор CD31 отвечает не только за трансмиграцию ПМН, но и является фактором адгезии тромбоцитов, таким образом, повышаются шансы развития «сладж»-феномена), а также липопротеиды низкой и очень низкой плотности, что способствует развитию атеросклероза и стеатогепатоза [7, 22, 30, 34].

Также выявлено влияние гипотиреоза на развитие ретинопатии с неоваскуляризацией сетчатки у больных СД второго типа в группе пациентов с гипотиреозом, причем обнаружена зависимость ее тяжести от уровня ТТГ [25, 27].

Рецепторы трансмиграции, прежде всего рецепторы CD31, являются важным звеном развития патологического процесса. В результате анализа литературных данных было выяснено, что данные рецепторы ингибируются под влиянием тиреоидных гормонов (в основном Т3 и Т4). Таким образом, гипотиреоз, способствуя активации рецепторов трансмиграции, способствует развитию каскада вышеописанных патологических реакций, ведущих к поражению кровеносных сосудов у больных СД.

Известно, что не у всех пациентов с СД второго типа определяются клинические и лабораторные признаки гипотиреоза. Однако практически у всех таких пациентов при проведении ультразвукового исследования выявляются структурные изменения в щитовидной железе, что позволяет заподозрить функциональные нарушения. В свою очередь, ряд симптомов у больных СД второго типа может быть обусловлен тиреоидной дисфункцией или нарушением обмена тиреоидных гормонов, что в значительной степени влияет на качество жизни пациентов, их общее состояние и работоспособность [18-19]. Данная гипотеза подтверждается следующим: у пациентов с нормальным уровнем тиреоидных гормонов и измененной морфологической картиной щитовидной железы наблюдается ряд симптомов, характерных для гипотиреоза (сонливость, снижение общей работоспособности, слабость). Также для данной катего-

рии пациентов характерно наличие нарушения обмена веществ, часто выявляется дислипидемия, метаболический синдром, нарушение менструального цикла и т.д., характерна одутловатость лица, пастозность мягких тканей (микседематозный отек), макро- и микроангиопатия с набуханием сосудов микрогемодиализаторного русла, вследствие чего увеличивается общее периферическое сопротивление сосудов, что подтверждается повышением диастолического давления. Однако следует отметить, что большинство этих симптомов не являются специфичными для дисфункции щитовидной железы и могут быть обусловлены другими причинами.

Проведенный анализ свидетельствует, что актуальным направлением для дальнейших исследований является изучение особенностей активации ПМН и возможность ингибирования трансмембранной миграции ПМН путем воздействия на рецептор межклеточной адгезии CD31.

Данное предположение подтверждается следующим: в исследовании С.Г. Касаткиной [9, 10] была изучена динамика показателей молекул межклеточной адгезии ICAM-1, молекул адгезии сосудистого эндотелия VCAM-1 и толщины комплекса интима-медиа у больных СД второго типа на фоне естественного течения гипотиреоза и заместительной терапии. В группе больных, получавших левотироксин в течение 1 года, уровень VCAM-1 и толщина комплекса интима-медиа достоверно уменьшились по сравнению с группой динамического наблюдения [10]. Полученные в исследовании данные позволяют объяснить феномен улучшения состояния микрогемодиализаторного русла при заместительной терапии тиреоидными гормонами у пациентов с гипотиреозом и сахарным диабетом второго типа и ухудшение течения сахарного диабета при сопутствующей тиреоидной патологии. Таким образом, допустимо предположить, что коррекция тиреоидного статуса является необходимой у данной группы пациентов [28].

В результате проведенного анализа литературы установлено, что даже в случае подтвержденной тиреопатии, сопровождающейся гипотиреозом, у больных СД второго типа применение препаратов, нормализующих уровень тиреоидных гормонов, не является общепринятым. Основной причиной этого является гипергликемический эффект тиреоидных гормонов, что, по мнению некоторых авторов [2], усугубляет течение СД второго типа. При эутиреозе прием препаратов тиреоидных гормонов большинство исследователей считают нецелесообразным [19, 24].

Следует отметить, что тиреоидные гормоны могут выступать как синергистами инсулина по влиянию на периферические ткани, способствуя проникновению глюкозы в клетку, так и его антагонистами, активируя расщепление гликогена и глюконеогенез в печени [18, 20, 21, 28].

В единичных исследованиях описаны механизмы влияния тиреоидных гормонов на морфофункциональное состояние печени. В частности, показано, что гормоны щитовидной железы играют важную роль в метаболизме липидов печени через регуляцию липогенеза и скорости β -окисления. При гипотиреозе отмечено снижение липолиза и уменьшение поглощения печенью свободных жирных кислот, образовавшихся из триглицеридов жировой ткани. Кроме того, гормоны щитовидной железы опосредованно, через адипонектин, влияют на накопление жира в печени [20, 21, 28]. Было доказано, что эффекты гормонов щитовидной железы реализуются через специфические рецепторы: альфа-рецептор тиреоидных гормонов (THR α), который экспрессируется повсеместно и THR β – в основном в печени, головном мозге и почках [28]. Тиреоидные гормоны участвуют в регуляции экспрессии генов гепатоцитов, участвующих в глюконеогенезе, метаболизме гликогена и реализации эффектов инсулина. Снижение экспрессии коактиватора гамма-рецептора, активируемого фактором пролиферации пероксисом 1 α (PGC-1 α), на фоне гипотиреоза приводит к повышению внутриклеточного содержания липидов и замедлению β -окисления [21].

Таким образом, с целью восстановления нормального функционирования эндотелия и замедления развития стеатогепатоза актуальным является ингибирование рецепторов CD31. При использовании тиреоидных гормонов в качестве ингибитора CD31 прогнозируется активация расщепления гликогена в печени и переход на глюконеогенез. На основании вышеописанных механизмов можно предположить, что в случае наличия стеатогепатоза в первую очередь расщеплению подвергнутся жировые капли в гепатоцитах, что обусловлено прицельным воздействием тиреоидных гормонов на CD31 и переходом на бета-окисление жирных кислот.

На сегодняшний день описано ингибирование CD31 с помощью специфических моноклональных антител и рекомбинантных белков. Данная коррекция трансэндотелиальной миграции нежелательна ввиду того, что блокируются все рецепторы CD31, без возможности диссоциации в случае потребности [22].

Также существует возможность ингибирования трансэндотелиальной миграции ПМН без взаимодействия с CD31 путем блока-

ды CD177. Для данных исследований были использованы ингибитор сериновых протеаз 4-бензолсульфонилфторид гидрохлорид (АЕВ-SF) и ингибиторы образования эндоцитозных пузырьков (Filipin III и Dynasore). Однако важно отметить, что минусом данного воздействия является то, что, кроме ПМН, с CD31 взаимодействуют другие клеточные структуры: лимфоциты, макрофаги, гистиоциты, а также тромбоциты. В результате взаимодействия с описанными клеточными структурами будет активировано повреждение эндотелия [30].

С целью качественной коррекции экспрессии CD31 необходимо учитывать уже известные на сегодняшний день особенности его морфологической структуры.

Важным субстратом коррекции клеточного сигнала являются клеточные рецепторы, из которых состоит молекула CD31. Активация клеток крови и сосудов строго контролируется тонким балансом между рецепторами, содержащими иммунорецепторные мотивы активации тирозина (ITAM) и иммунорецепторные ингибирующие мотивы на основе тирозина (ITIM). Молекула адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов-1 рецептора CD3131 (PECAM-1) представляет собой двойной ITIM-содержащий рецептор суперсемейства Ig. За счет фосфорилирования ITIM-рецепторов возможно ингибирование ITAM-индуцированной активации тромбоцитов, В-клеток, Т-клеток, ПМН и тучных клеток. Ингибирующие свойства PECAM-1 требуют фосфорилирования обоих ITIM-рецепторов, которые содержат остатки тирозина в положениях 663 (VQY663TEV) и 686 (TVY686SEV) и рекрутирование SHP-2 (протеинтирозинфосфатаза-2). PI3K осуществляет фосфорилирование N-концевого домена ITIM, от чего зависит дальнейшее рекрутирование SHP-2 и активация сигнальных путей Btk (тирозинкиназа Брутона) и Csk (С-терминальная Src киназа). Csk и SH2 связываются непосредственно с PECAM-1 pY686, Btk связывается с PECAM-1 Y663 pY686 [34].

Для ингибирования трансэндотелиальной миграции ряда клеточных структур, обусловленной экспрессией PECAM-1, необходима активация фосфоинозитид-3-киназного сигнального пути PI3K с фосфорилированием ITIM-рецепторов PECAM-1, что препятствует активации Btk, Csk, SH2 и последующей ITAM-опосредованной трансэндотелиальной миграции. Важно отметить, что на данный момент не существует препаратов, активирующих данный сигнальный путь, однако известно, что в организме активация PI3K зависит от тиреоидных гормонов [7].

В результате анализа литературы было выявлено, что СД2 часто сочетается с субклиническим гипотиреозом. Допустимо предположить, что с целью коррекции эндотелиальной дисфункции и предупреждения развития микро- и макроваскулярных осложнений гормонов у пациентов с СД2 с сопутствующим субклиническим гипотиреозом целесообразно применение тиреоидных гормонов и их аналогов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя вышесказанное, можно сделать вывод, что эндотелиальная дисфункция является одним из главных звеньев патологического процесса при СД второго типа и гипотиреозе. Допустимо предположить, что наиболее эффективная коррекция эндотелиальной дисфункции при СД2 и гипотиреозе возможна в результате ингибирования молекулы CD31 путем заместительной гормонотерапии аналогами тиреоидных гормонов.

А.Д. Зубов, А.П. Зятыева

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ВАСКУЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ГИПОТИРЕОЗОМ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ

В настоящее время актуален вопрос изучения аспектов коморбидности сахарного диабета и гипотиреоза. Гипотиреоз оказывает дополнительное отрицательное влияние на показатели углеводного, липидного обмена, функцию эндотелия, течение артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом и способствует более раннему развитию микро- и макроваскулярных осложнений.

Одним из ведущих факторов развития данных осложнений является эндотелиальная дисфункция, которая обусловлена активацией инициаторов повреждения эндотелия – полиморфноядерных нейтрофилов. В результате гипергликемии и изменения осмотических свойств крови полиморфноядерные нейтрофилы при взаимодействии с рецептора-

ми межклеточной адгезии прикрепляются к эндотелию сосудов. Миграция полиморфноядерных нейтрофилов в субэндотелиальный слой с его повреждением возможна только в случае взаимодействия с рецептором CD31.

Допустимо предположить, что наиболее эффективная коррекция эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете второго типа и гипотиреозе возможна в результате ингибирования рецептора CD31. В качестве ингибитора возможно использование тиреоидных гормонов и их аналогов, что требует дополнительных исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет второго типа, эндотелиальная дисфункция, гипотиреоз, CD31, тиреоидные гормоны.

Zubov A.D., Zyatjeva A.P.

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

MECHANISMS OF VASCULOPATHY DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND HYPOTHYROIDISM AND POSSIBLE WAYS OF ITS CORRECTION

Nowadays the aspects of diabetes mellitus and hypothyroidism comorbidity studies are relevant. Hypothyroidism has additional adverse effect on the figures of carbohydrate and lipid metabolism, function of endothelium, the course of arterial hypertension in the patients suffering from diabetes mellitus and contributes to the earlier development of micro- and macrovascular complications.

One of the leading factors of this kind of complication development is endothelial dysfunction caused by activation of initiators of endothelium damage – polymorphonuclear neutrophils. As a result of hyperglycemia and change of osmotic qualities of blood polymorphonu-

clear neutrophils interacting with the receptors of intercellular adhesion are affixed to the endothelium of vessels. Migration of polymorphonuclear neutrophils to the subendothelial layer with its damage is possible only in case of interaction with the receptor CD31.

It is permissible that the most effective correction of endothelial dysfunction in type 2 diabetes and hypothyroidism is possible as a result of CD31receptor inhibition. thyroid hormones can be used as inhibitor. This point needs further research.

Key words: type 2 diabetes mellitus, endothelial dysfunction, hypothyroidism, CD31, thyroid hormones.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013; 429-435.
2. Астахов Ю.С., Залеская А.Г., Карпова И.А. Факторы, влияющие на прогрессирование диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа после перевода на инсулинотерапию. Клиническая офтальмология. 2005; 6 (3): 110-114.
3. Афонин А.А., Комкова М.В., Галкина Г.А., Морозова Н.В. Дисфункция эндотелия при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков и ее роль в формировании диабетической периферической полинейропатии. Сахарный диабет. 2009; 1: 29-32.
4. Ахмалтдинова Л.Л. Клинические приложения проточной цитометрии. Медицина и экология. 2015; 3 (76): 26-33.
5. Берстнева С.В. Эпидемиологические аспекты коморбидной патологии – сахарный диабет и первичный гипотиреоз. Eruditio Juvenium. 2020; 8 (2): 154-163. doi: 10.23888/HMJ202082154-163.
6. Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). Артериальная гипертензия. 2017; 23 (2): 88-102. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102
7. Глушаков, Р. И., Прошин, С. Н., Тапильская, Н. И. Роль тиреоидных гормонов в регуляции ангиогенеза, клеточной пролиферации и миграции. Гены и клетки. 2011; 6 (4), 26-33.
8. Дубинина И.И., Урясьев О.М., Карапыш Т.В. Оценка качества жизни и корреляция углеводного обмена, гормонального спектра у больных сахарным диабетом 2 типа с первичным гипотиреозом, осложненным дистальной нейропатией. Рос. мед.-биол. вестн. 2011; 4: 1-4.
9. Касаткина С.Г., Касаткин С.Н. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа. Фундаментальные исследования. 2011; 7: 248-252.
10. Касаткина С.Г., Панова Т.Н. Влияние заместительной терапии субклинического гипотиреоза у больных сахарным диабетом 2-го типа на маркеры риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Тер. арх. 2012; 11: 47-50.
11. Козловский В. И., Акулёнок А. В. Активация лейкоцитов, роль в повреждении эндотелия и развитии сердечно-сосудистой патологии. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2005; 4 (2): 5-13.
12. Орлова М.М., Родионова Т.И. Функциональное состояние почек у больных манифестным гипотиреозом. Саратов. науч.-мед. журн. 2012; 2: 333-338.
13. Парохонский А.П. Участие моноцитов-макрофагов в регенерации тканей. Sciences of Europe. 2018; 29 (1): 51-60.
14. Самитин В.В., Родионова Т.И. Факторы сердечно-сосудистого риска, связанные с функцией эндотелия при субклиническом гипотиреозе. Клини. и экспер. тиреоидология. 2009; 1: 26-29.
15. Тарабрина Ю.О., Колесников О.Л., Колесникова А.А., Шишкова Ю.С. Функциональное состояние нейтрофилов периферической крови при сахарном диабете 2 типа (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 2017; 24 (3): 83-88.
16. Ai S., Cheng X.W., Inoue A., et al. Angiogenic activity of bFGF and VEGF suppressed by proteolytic cleavage by neutrophil elastase. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007; 14: 395-401.
17. Al-Lehibi et al. Thyroid Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients and the Effect of Diabetes Duration and Anti-glycemic Medications on Mean TSH and A1c levels: A Retrospective study. International Journal of Medical Research & Health Sciences. 2019; 8 (9): 117-122.
18. Al-Rubaye. Thyroid dysfunction and type 2 diabetes. Mustansiriyah Medical Journal. 2019; 18 (1): 16-19.
19. Asvold B.O., Bjoro T., Vatten L.J. Association of thyroid function with estimated glomerular filtration rate in a

REFERENCES

1. Ametov A.S. Saharnyj diabet 2 tipa. Problemy i reshenija. [Diabetes mellitus type 2. Problems and solutions]. M.: GJeOTAR-Media; 2013. 429-435 (in Russian).
2. Astahov Ju.S., Zaleskaja A.G., Karpova I.A. Faktory, vlijajushhie na progressirovanie diabeticheskoy retinopatii u bol'nyh saharnym diabetom 2 tipa posle perevoda na insulinoterapiju. [Factors affecting the progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus after switching to insulin therapy]. Klinicheskaja oftal'mologija. 2005; 6 (3): 110-114 (in Russian).
3. Afonin A.A., Komkova M.V., Galkina G.A., Morozova N.V. Disfunkcija jendotelija pri saharnom diabete 1 tipa u detej i podrostkov i ee rol' v formirovanii diabeticheskoy perifericheskoy polinejropatii. [Endothelial dysfunction in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents and its role in the formation of diabetic peripheral polyneuropathy]. Saharnyj diabet. 2009; 1: 29-32 (in Russian).
4. Ahmaltidinova L.L. Klinicheskie prilozhenija protochnoj citometrii. [Clinical Applications of Flow Cytometry]. Medicina i jekologija. 2015; 3 (76): 26-33 (in Russian).
5. Berstneva S.V. Jepidemiologicheskie aspekty komorbidnoj patologii – saharnyj diabet i pervichnyj gipotireoz. [Epidemiological aspects of comorbid pathology – diabetes mellitus and primary hypothyroidism]. Eruditio Juvenium.. 2020; 8 (2): 154-163. doi: 10.23888/HMJ202082154-163 (in Russian).
6. Vasina L.V., Vlasov T.D., Petrishhev N.N. Funkcional'naja geterogennost' jendotelija (obzor). [Functional heterogeneity of the endothelium (review)]. Arterial'naja gipertenzija. 2017; 23 (2): 88-102. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102 (in Russian).
7. Glushakov, R. I., Proshin, S. N., Tapil'skaja, N. I. Rol' tиреоидnyh gormonov v reguljácii angiogeneza, kletочноj proliferacii i migracii. [The role of thyroid hormones in the regulation of angiogenesis, cell proliferation and migration]. Geny i kletki. 2011; 6 (4), 26-33. (in Russian).
8. Dubinina I.I., Urjas'ev O.M., Karapysh T.V. Ocenka kachestva zhizni i korrelyacija uglevodnogo obmena, gormonal'nogo spektra u bol'nyh saharnym diabetom 2 tipa s pervichnym gipotireozom, oslozhnennym distal'noj nejrropatij. [Assessment of quality of life and correlation of carbohydrate metabolism, hormonal spectrum in patients with type 2 diabetes mellitus with primary hypothyroidism complicated by distal neuropathy]. Ros. med.-biol. vestn. 2011; 4: 1-4 (in Russian).
9. Kasatkina S.G., Kasatkin S.N. Znachenie disfunkcii jendotelija u bol'nyh saharnym diabetom 2-go tipa. [The importance of endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus]. Fundamental'nye issledovanija. 2011; 7: 248-252 (in Russian).
10. Kasatkina S.G., Panova T.N. Vlijanie zamestitel'noj terapii subklinicheskogo gipotireoza u bol'nyh saharnym diabetom 2-go tipa na markery riska razvitiya serdechno-sosudistyh oslozhnenij. [Influence of substitution therapy for subclinical hypothyroidism in patients with type 2 diabetes mellitus on markers of the risk of cardiovascular complications]. Ter. arh. 2012; 11: 47-50 (in Russian).
11. Kozlovskij V. I., Akuljonok A. V. Aktivacija lejkcitov, rol' v povrezhdenii jendotelija i razvitiia serdechno-sosudistoj patologii. [Activation of leukocytes, role in endothelial damage and development of cardiovascular pathology]. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2005; 4 (2): 5-13 (in Russian).
12. Orlova M.M., Rodionova T.I. Funkcional'noe sostojanie pochek u bol'nyh manifestnym gipotireozom. [The functional state of the kidneys in patients with overt hypothyroidism]. Sarat. nauch.-med. zhurn. 2012; 2: 333-338 (in Russian).
13. Parahonskij A.P. Uchastie monocitov-makrofagov v regeneracii tkanej. [Participation of monocytes-macrophages in tissue regeneration]. Sciences of Europe. 2018; 29 (1): 51-60 (in Russian).
14. Samitin V.V., Rodionova T.I. Faktory serdechno-sosudistogo riska, svjazannye s funkciej jendotelija pri subklinicheskom gipotireoze. [Cardiovascular risk factors associated with endothelial function in subclinical hypothyroidism]. Klin. i jeksper. tireoidologija. 2009; 1: 26-29 (in Russian).

- population-based study. *Eur. J. Endocrinol.* 2011; 164: 101-105. doi: 10.1530/EJE-10-0705.
20. Bai H., McCaig C.D., Forrester J.V., Zhao M. DC electric fields induce distinct preangiogenic responses in microvascular and macrovascular cells. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24 (7):1234-1239. doi: 10.1161/01.ATV.0000131265.76828.8a
 21. Brenta G. Diabetes and Thyroid disorders. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2010; 10 (4): 172-177.
 22. Caligiuri G. CD31 as a Therapeutic Target in Atherosclerosis. *Circulation Research.* 2020; 126:1178-1189. doi: 120.315935.
 23. Chaoxun Wang. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *Journal of Diabetes Research.* 2013; 1:1-9.
 24. Chubba S.A., Dawis V.A., Ihman Z., Dawis T.M. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clin. Endocrinol.* 2005; 62 (4): 480-486.
 25. Gheissari A., Hashemipour, Khosravi P., Abidi Atoosa. Different aspect of kidney function in well-controlled congenital hypothyroidism. *J. Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2012; 4 (4): 193-198.
 26. Kim B., Kim C., Jung C., et al. Association between subclinical hypothyroidism and severe diabetic retinopathy in Korean patients with type 2 diabetes. *Endocr. J.* 2012; 12: 1065-1070.
 27. Lekakis J., Paramichael C., Alevizaki M., Pireringos G. et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotrohin (TSH) values. *Thyroid.* 1997; 7 (3): 411-414.
 28. Masahiro Nishi. Diabetes mellitus and thyroid diseases *Diabetology International.* 2018; 9: 108-112. doi: 10.1007/s13340-018-0352-4.
 29. McEver R.P, Moore K.L, Cummings R.D. Leukocyte trafficking mediated by selectin-carbohydrate interactions. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 11025.
 30. Ming Bai, Ricardo Grieshaber-Bouyer, Junxia Wang et al. CD177 modulates human neutrophil migration through activation-mediated integrin and chemoreceptor regulation. *Blood.* 2017; 130 (19): 2092-2100. doi: 10.1182/blood-2017-03-768507.
 31. Muhammed, Sarheed Jabar, Dashti Habbas Albustani. Prevalence of hypothyroidism in type 2 diabetic female Kurdish subjects. *Medical Journal of Babylon.* 2018; 15 (4): 286-90.
 32. Ray S., Ghosh S. Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus: Double Trouble. *Journal of Diabetes Research and Therapy.* 2016; 2 (1): 1-7. doi: 10.16966/2380-5544113.
 33. Swamy R.M., Naveen K., Srinivasa K., Manjunath G.N. et al. Evaluation of hypothyroidism as a complication in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomed. Res.* 2012; 23 (2): 170-172.
 34. Tourdot B.E., Brenner M. K., Keough K. C et al. Immune-receptor Tyrosine-based Inhibitory Motif (ITIM)-mediated Inhibitory Signaling is Regulated by Sequential Phosphorylation Mediated by Distinct Nonreceptor Tyrosine Kinases: A Case Study Involving PECAM-1. 2013; 52 (15): 2597-2608. doi: 10.1021/bi301461t.
 15. Tarabrina Ju.O., Kolesnikov O.L., Kolesnikova A.A., Shishkova Ju.S. Funkcional'noe sostojanie nejtrofilov perifericheskoj krovi pri saharanom diabete 2 tipa (obzor literatury). [The functional state of peripheral blood neutrophils in type 2 diabetes mellitus (literature review)]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij.* 2017; 24 (3): 83-88 (in Russian).
 16. Ai S., Cheng X.W., Inoue A., et al. Angiogenic activity of bFGF and VEGF suppressed by proteolytic cleavage by neutrophil elastase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007; 14: 395-401.
 17. Al-Lehibi et al. Thyroid Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients and the Effect of Diabetes Duration and Anti-glycemic Medications on Mean TSH and A1c levels: A Retrospective study. *International Journal of Medical Research & Health Sciences.* 2019; 8 (9): 117-122.
 18. Al-Rubaye. Thyroid dysfunction and type 2 diabetes. *Mustansiriya Medical Journal.* 2019; 18 (1):16-19.
 19. Asvold B.O., Bjoro T., Vatten L.J. Association of thyroid function with estimated glomerular filtration rate in a population-based study. *Eur. J. Endocrinol.* 2011; 164: 101-105. doi: 10.1530/EJE-10-0705.
 20. Bai H., McCaig C.D., Forrester J.V., Zhao M. DC electric fields induce distinct preangiogenic responses in microvascular and macrovascular cells. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24 (7):1234-1239. doi: 10.1161/01.ATV.0000131265.76828.8a.
 21. Brenta G. Diabetes and Thyroid disorders. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2010; 10 (4): 172-177.
 22. Caligiuri G. CD31 as a Therapeutic Target in Atherosclerosis. *Circulation Research.* 2020; 126:1178-1189. DOI 120.315935.
 23. Chaoxun Wang. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *Journal of Diabetes Research.* 2013; 1:1-9.
 24. Chubba S.A., Dawis V.A., Ihman Z., Dawis T.M. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clin. Endocrinol.* 2005; 62 (4): 480-486.
 25. Gheissari A., Hashemipour, Khosravi P., Abidi Atoosa. Different aspect of kidney function in well-controlled congenital hypothyroidism. *J. Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2012; 4 (4): 193-198.
 26. Kim B., Kim C., Jung C., et al. Association between subclinical hypothyroidism and severe diabetic retinopathy in Korean patients with type 2 diabetes. *Endocr. J.* 2012; 12: 1065-1070.
 27. Lekakis J., Paramichael C., Alevizaki M., Pireringos G. et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotrohin (TSH) values. *Thyroid.* 1997; 7 (3): 411-414.
 28. Masahiro Nishi. Diabetes mellitus and thyroid diseases *Diabetology International.* 2018; 9: 108-112 doi: 10.1007/s13340-018-0352-4.
 29. McEver R.P, Moore K.L, Cummings R.D. Leukocyte trafficking mediated by selectin-carbohydrate interactions. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 11025.
 30. Ming Bai, Ricardo Grieshaber-Bouyer, Junxia Wang et al. CD177 modulates human neutrophil migration through activation-mediated integrin and chemoreceptor regulation. *Blood.* 2017; 130 (19): 2092-2100. doi: 10.1182/blood-2017-03-768507.
 31. Muhammed, Sarheed Jabar, Dashti Habbas Albustani. Prevalence of hypothyroidism in type 2 diabetic female Kurdish subjects. *Medical Journal of Babylon.* 2018; 15 (4): 286-90.
 32. Ray S., Ghosh S. Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus: Double Trouble. *Journal of Diabetes Research and Therapy.* doi: 10.16966/2380-5544113. 2016; 2 (1): 1-7.
 33. Swamy R.M., Naveen K., Srinivasa K., Manjunath G.N. et al. Evaluation of hypothyroidism as a complication in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomed. Res.* 2012; 23 (2): 170-172.
 34. Tourdot B.E., Brenner M. K., Keough K. C et al. Immune-receptor Tyrosine-based Inhibitory Motif (ITIM)-mediated Inhibitory Signaling is Regulated by Sequential Phosphorylation Mediated by Distinct Nonreceptor Tyrosine Kinases: A Case Study Involving PECAM-1. 2013; 52 (15): 2597-2608. doi:10.1021/bi301461t.