

И.Н. Тюренков, А.В. Воронков, А.А. Слиецанс

Роль эндотелиальной дисфункции в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Обзор литературы рассматривает основные патогенетические факторы (гиперинсулинемия; гипергликемия; инсулинорезистентность; оксидативный стресс; нейрогормональная активация; нарушения в системе синтеза, выделения и доступности оксида азота и др.), лежащие в основе развития дисфункции эндотелия при сахарном диабете и определяет их роль в возникновении и прогрессировании сосудистых осложнений данного заболевания.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, сахарный диабет, оксид азота

I.N. Turenkov, A.V. Voronkov, A.A. Slietsans

Role of endothelial dysfunction in the development of vascular complications of diabetes

Volgograd State Medical University, 3, Pugachev str., Volgograd, 400001, Russia

The literature review discusses the main pathological factors (hyperinsulinemia, hyperglycemia, insulin resistance, oxidative stress, neurohormonal activation, disturbances in the synthesis system, allocation and availability of nitric oxide, etc.) that underlie the development of endothelial dysfunction in diabetes mellitus and determine their role in the development and progression of vascular complications of this disease.

Key words: endothelial dysfunction, diabetes, nitric oxide

В настоящее время отмечен бурный рост числа больных с сахарным диабетом (СД). По данным экспертов ВОЗ к 2015 г. в мире прогнозируется прирост числа больных, страдающих сахарным диабетом типа 2, до 300 млн чел. [13]. И хотя последнее десятилетие отмечено значительными успехами в понимании патофизиологии и молекулярной биологии сахарного диабета и его осложнений, до сегодняшнего дня заболевание остается серьезной медицинской и социальной проблемой [7, 16].

Особую социальную значимость СД определяют его поздние осложнения. Лидирующее место среди осложнений и смертности у пациентов с СД занимает сердечно-сосудистая патология [5, 15, 29, 42]. Согласно результатам Framingham Heart Study, риск развития ИБС при сахарном диабете возрастает в 2—5 раз, а риск развития мозговых инсультов — в 3—4 раза, смертность от ИБС, по данным разных источников, — в 3—6 раз, а от цереброваскулярных заболеваний — в 2—3 раза превышает аналогичные показатели в общей популяции [39]. Современные эксперименталь-

ные и клинические исследования позволяют говорить о том, что в основе сосудистых осложнений при сахарном диабете лежит нарушение функции эндотелия [2]. Считается, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) при сахарном диабете развивается достаточно рано. При сахарном диабете в развитии эндотелиальной дисфункции особое значение придается следующим факторам — гипергликемии, оксидативному стрессу, полиоловому пути метаболизма глюкозы, протеинкиназе С, конечным продуктам гликирования белков, нарушению липидного состава крови (повышению фракции атерогенных липидов, снижению антиатерогенных), изменению реологических свойств крови и барьерной функции эндотелия [11, 12]. Развитие эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете также может быть сопряжено с такими патогенетическими звеньями, как инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [11, 24].

В настоящее время, бесспорно, признается тесная взаимосвязь инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции [27]. При инсулинорезистентности отмечается снижение инсулин-опосредованной и эндотелиозависимой вазодилатации. Поэтому эндотелиальная дисфункция является интегрированным синдромом инсулинорезистентности, способствует ее усугублению, увеличению реактивности сосудов, кардиоваскулярным

Для корреспонденции: Тюренков Иван Николаевич, д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии и биофармации ФУВ ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава РФ. E-mail: pro-hor.77@mail.ru

осложнениям [6]. При гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа-С, что способствует увеличению проницаемости сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелиозависимую релаксацию сосудов. Кроме того, гипергликемия активирует процессы перекисного окисления, продукты которого угнетают сосудорасширяющую функцию эндотелия [30]. Дислипидемия повышает экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток, что дает начало формированию атеромы [26]. Таким образом, все перечисленные состояния, повышая проницаемость эндотелия, экспрессию адгезивных молекул, секрецию вазоконстрикторов (эндотелина, тромбосана), снижая эндотелиозависимую релаксацию сосудов и секрецию вазодилататоров (оксида азота, простаглицлина), способствуют прогрессированию атерогенеза и, соответственно, дисфункции эндотелия [6, 24].

Следующим фактором, приводящим к развитию ЭД при СД, является гиперинсулинемия [19], которая способствует дальнейшему прогрессированию нарушения секреции инсулина β-клетками (феномен глюкозотоксичности) и усугублению периферической инсулинорезистентности и нарушению функции эндотелия [19]. Известно также, что гиперинсулинемия способствует активации симпатической нервной системы, в результате чего возрастает сердечный выброс и стимулируется вазоконстрикция периферических кровеносных сосудов. Установлено, что симпатическая нервная система и путь

L-аргинин — NO играют главную роль в посредничестве действия инсулина на сердечно-сосудистую систему. Симпатическая стимуляция почек усиливает выработку ренина и повышает активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Ангиотензин II — главный действующий компонент РАС, блокирует PI 3-K (медиатор биологического действия инсулина) — сигнальный путь инсулина в клетках, что приводит к нарушению транспорта глюкозы в клетки, гипергликемии, нарушению липидного баланса и усилению атерогенного действия инсулина [20], и нарушению функции эндотелия.

Ангиотензин II увеличивает гидравлическое давление в клубочковом аппарате почек, что на фоне ЭД приводит сначала к микроальбуминурии, а затем прогрессированию СД и макроальбуминурии. Другим следствием действия повышенной концентрации АТ-II является стимуляция синтеза эндотелина-1, снижение выработки NO, пролиферация гладкомышечных клеток артерий, гипертрофия кардиомиоцитов [18, 20]. Характерное для лиц с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией уменьшение ответа на вазодилаторное и усиление — на вазоконстрикторное воздействие может быть обусловлено не только изменениями метаболизма и архитектоники сосудистой стенки, но также влияниями на эндотелий сосудов и тромбоциты, сопровождающимися усилением продукции эндотелина, тромбосана A₂, простаглицлина F₂ и уменьшением выработки простаглицлина [18, 33].



Основные патогенетические факторы эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете

Таким образом, можно отметить, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия являются основными патогенетическими звеньями АГ и соответственно других сердечно-сосудистых осложнений, развивающихся при сахарном диабете [20, 43].

Важную роль в развитии ЭД при СД отводят развитию оксидативного стресса [22, 40]. Было показано, что при гипергликемии различные процессы (аутоокисление глюкозы, перекисное окисление липидов, активация индуцибельной NO-синтазы) приводят к избыточному образованию свободных радикалов. При сахарном диабете активность собственных антиоксидантных систем снижается, что совместно с избыточным образованием свободных радикалов приводит к развитию оксидативного стресса [35]. Важен тот факт, что при оксидантном стрессе была выявлена тесная взаимосвязь между уровнем инсулина крови и содержанием в ней атерогенных фракций липидов (ХС_{ЛПНП} и ХС_{ЛПОНП}), которые оказываются повышенными. В тоже время отмечается значительное снижение содержания антиатерогенных ХС_{ЛПВП} [28, 36].

Немаловажное значение в изменении функционирования эндотелия имеет характерное для таких больных усиление процессов перекисного окисления липидов [5]. Перекисно-модифицированные ХС_{ЛПНП} наиболее атерогенны, они обладают прямым цитотоксическим действием, вызывая повреждение эндотелия, стимулируя адгезию моноцитов на его поверхности, взаимодействуют с факторами свертывания крови, активируя экспрессию тромбопластина и ингибитора активации плазминогена [44].

В первую очередь в патогенезе ЭД от таких патологических воздействий нарушается синтез оксида азота, который считается «модератором» всех функций эндотелия, что ведет к сниженной релаксации сосудов, повышенной проницаемости, ускоренной пролиферации гладкомышечных клеток и повышенному риску тромбоэмболических осложнений [14, 17]. Кроме того, снижение выработки оксида азота — базового фактора антиатерогенеза, может ускорить формирование атеросклеротической бляшки на всех этапах. Доказано, что оксидативный стресс приводит к нарушению функции эндотелия, уменьшению выработки NO, увеличению образования адгезивных молекул, вазоконстрикторов и других факторов, которые затем приводят к снижению вазодилатирующей функции эндотелия, воспалению, тромбозу, поражению сосудистой стенки [40]. Супероксид-ион реагирует с NO, при этом образуется пероксинитрит (ONOO), который не является вазодилататором, а его повышенные концентрации цитотоксичны и усиливают повреждающее эндотелий действие продуктов свободнорадикального окисления [21, 32].

Некоторые авторы предполагают, что именно с гиперинсулинемии начинаются практически все звенья атеросклероза. Она способствует повышению чувствительности, а возможно, и увеличению количества ре-

цепторов для ХС_{ЛПНП} на клеточных мембранах стенки артерии, приводя тем самым к ускоренному транспорту избытка ХС в сосудистую стенку [3].

Хроническая гипергликемия — ключевая причина начала биохимических нарушений, лежащих в основе изменений сосудистой стенки и опосредованных свободными радикалами. Гипергликемия служит причиной гликирования — неферментативного присоединения (за счет химических связей) глюкозы к аминной NH₂-группе аминокислоты лизина любого белка, возможно и к ДНК, и накопления конечных продуктов гликозилирования (КПГ) [31]. Под влиянием КПГ белки более легко подвергаются аутоокислению с образованием свободных радикалов, оказывающих деструктивное действие на мембраны различных клеток, в том числе на эндотелиоциты. Белки, содержащие КПГ, взаимодействуют со специфическими рецепторами макрофага, который в ответ на это синтезирует и секретирует серию цитокинов, способствующих, в свою очередь, воспалению, пролиферации клеток сосудистой стенки, что влияет на ее свойства, способствуя имобилизации ХС_{ЛПНП} в сосудистой стенке, приводящее к образованию бляшек в интиме [25]. Эти же продукты при взаимодействии с рецепторами эндотелиальных клеток способствуют повышенному синтезу в них эндотелина-1, который является не только мощным вазоконстрикторным фактором, но и способствует нарушениям в физиологическом действии инсулина. КПГ блокируют и инактивируют вазодилатирующее действие оксида азота на сосудистую стенку [34, 38].

Кроме этого, уже на ранних стадиях СД отмечаются гемореологические нарушения, выражающиеся в повышении вязкости плазмы и агрегационной способности эритроцитов и тромбоцитов (уменьшение синтеза простаглицлина и увеличение синтеза тромбосана А₂), а также фибринолитической активности плазмы [23, 37].

Отмечаются нарушения гемореологических показателей при СД в виде: повышения вязкости крови, агрегации тромбоцитов и эритроцитов, синтеза и выделения веществ, индуцирующих адгезию и агрегацию тромбоцитов (фактор Виллебранда, фактор активации тромбоцитов, АДФ, тромбосан А₂);

При этом снижается фибринолитическая активности плазмы, антикоагулянтная активность плазмы (снижение содержания тромбомодулина, ингибитора тканевого пути свертывания), снижается синтез тромборегуляторов, меняющих проницаемость и опосредующих вазомоторные реакции (простаглицлин, тромбосан А₂, оксид азота), а также веществ, регулирующих клеточную пролиферацию (тканевой активатор плазминогена).

Хотя вопрос первичности или вторичности ЭД при СД на сегодняшний день остается открытым, морфологические изменения в сосудистом эндотелии, объясняющие развитие и прогрессирование микро- и макроангиопатии, достаточно хорошо изучены. Они характе-

ризуются усилением адгезии лейкоцитов, тромбоцитов и отложением фибрина на поверхности эндотелия, повышенной пролиферацией эндотелиоцитов, увеличением количества многоядерных клеток эндотелия, утолщением базальной мембраны, увеличением площади поверхности эндотелиоцитов, повышенной текучестью их мембран и увеличением проницаемости капиллярной стенки [14].

Немаловажную роль в развитии ЭД при СД отводят нарушению барьерной функции эндотелия. Следствием этого является инфильтрация субэндотелиального слоя клетками крови (лимфоцитами и макрофагами), белками плазмы крови (С-реактивный белок, сывороточный амилоид др.), что неизбежно ведет к изменению функциональных свойств сосудистой стенки. Так, было показано, что С-реактивный белок стимулирует секрецию эндотелиоцитами молекул межклеточной и сосудистой адгезии, а также Е-селектина — веществ, инициирующих дальнейшее повышение проницаемости интимы и клеточную пролиферацию сосудистой стенки [9].

Таким образом, повреждение эндотелия в сочетании с повышенной агрегацией тромбоцитов вплоть до тромбозов и высвобождением тромбоцитарных и моноцитарных факторов роста приводит к гладкомышечной пролиферации с последующим формированием фиброзных бляшек, позднее замещающихся холестерином и кальцифицирующихся [1].

Еще одним фактором, приводящим к изменениям функции эндотелия, является гипергомоцистеинемия, которая представляет собой независимый фактор развития сердечно-сосудистых осложнений при различных патологических состояниях, в том числе и при сахарном диабете, но механизмы, ведущие к клеточной дисфункции, остаются не до конца изученными [8]. Считается, что одной из причин гипергомоцистеинемии является гипергликемия, поэтому наблюдаются повышенные уровни этой аминокислоты при сахарном диабете [41]. Высокий уровень гомоцистеинемии является фактором риска развития как атеросклеротического, так и тромбогенного поражения сосудов. В настоящее время известно, что гомоцистеин может способствовать развитию оксидантного стресса, нарушению эндотелиозависимой вазодилатации, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, активации тромбоцитов и коагуляционного каскада. Процесс окисления гомоцистеина способствует и окислению липопротеидов низкой плотности, что стимулирует процессы атерогенеза [9].

Аналогично гомоцистеину, повышенные уровни гликированного гемоглобина могут являться одним из главных показателей для оценки компенсации сахарного диабета и верификации риска развития микро- и макрососудистых осложнений [10].

Таким образом, существует тесная патогенетическая взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией и сахарным диабетом, а нарушение функции эндотелиальной

системы при сахарном диабете является причиной развития многих сердечно-сосудистых заболеваний. Следовательно, поиск терапевтических возможностей восстановления нарушенной функции эндотелия остается актуальной проблемой в решении задач предупреждения и лечения сосудистых осложнений сахарного диабета.

Список литературы

1. *Алеева Г.Н., Журавлева М.В., Сапельникова Э.Р.* Гиполипидемическая терапия у больных сахарным диабетом 2-типа // Рос. мед. журн. — 2005. — Т. 13, №6. — С. 377.
2. *Башкирова Ю.В.* Эндотелиальная дисфункция и микроциркуляторные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа // Бюл. Сиб. отд. Рос. акад. мед. наук. — 2008. — №6. — С. 182.
3. *Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Шляхто Е.В.* Метаболический сердечно-сосудистый синдром // Рос. мед. журн. — 2001. — Т. 9, №2. — С. 67—71.
4. *Демидова Т.Ю.* Ожирение как ключевая и модифицируемая причина развития сахарного диабета 2 типа // Рос. мед. журн. — 2009. — Т. 17, №7. — С. 450—454.
5. *Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю.* Нарушение липидного обмена при сахарном диабете 2 типа и варианты его коррекции // Рос. мед. журн. — 2008. — Т. 16, №11. — С. 1561—1567.
6. *Ивашкин В.Т.* Инсулинорезистентность и болезни сердца: есть ли связь? // Фарматека. — 2009. — №15. — С. 61—65.
7. *Калашикова М.Ф., Новикова М.С.* Как и когда начинать комбинированную терапию сахарного диабета 2-го типа // Леч. врач. — 2009. — №3. — С. 5—11.
8. *Калмыков Ю.М.* Гомоцистеин — предиктор патологических изменений в организме человека // Рос. мед. журн. — 2009. — Т. 17, №4. — С. 224—228.
9. *Карпов Ю.А.* Дисфункция артериального эндотелия и ее значение для оценки прогноза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2010. — №2. — С. 69—73.
10. *Мисникова И.В., Древаль А.В., Ковалева Ю.А.* Гликированный гемоглобин — основной параметр в контроле сахарного диабета // Сахарный диабет. — 2008. — №4. — С. 38—42.
11. *Мкртумян А.М.* Молекулярно-генетические особенности, характер метаболизма глюкозы и функция эндотелия у больных метаболическим синдромом русской популяции // Сахарный диабет. — 2008. — №4. — С. 26—32.
12. *Недогода С.В., Чаляби Т.А., Барыкина И.Н.* Возможность повышения метаболической безопасности при терапии диуретиками у пациентов с дисгликемией и ожирением // Справочник поликлинического врача. — 2010. — №5. — С. 29—32.
13. *Недосугова Л.В.* Новые стратегии в лечении СД 2 типа // Рос. мед. журн. — 2004. — Т. 12, №12. — С. 732—737.
14. *Петрищев Н.Н.* Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. — СПб., 2003. — 184 с.
15. *Петров В.И., Рогова Н.В., Михайлова Д.О.* Фармакоэкономический анализ эффективности комплексной терапии больных с сахарным диабетом 2-го типа // Вестник ВолгГМУ. — 2010. — №1 (33). — С. 28—33.

16. **Спасов А.А., Чепурнова М.В.** Научные подходы к комбинированной терапии сахарного диабета типа 2 // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2011. — №37. — С. 9—13.
17. **Тюрников И.Н., Воронков А.В., Слищанс А.А.** и др. Влияние флавицина на вазодилатирующую и антитромботическую функции эндотелия у животных с экспериментальным сахарным диабетом // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2010. — Т. 73, №12. — С. 17—21.
18. **Титов В.Н.** Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин // Рос. кардиол. журн. — 2008. — №1. — С. 71—86.
19. **Шестакова М.В., Бутрова С.А., Сухарева О.Ю.** Метаболический синдром как предвестник развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний // Терапевт. арх. — 2007. — №10. — С. 5—8.
20. **Шишкова В.** Метаболические нарушения в патогенезе цереброваскулярных заболеваний у пациентов с сахарным диабетом // Врач. — 2010. — №5. — С. 41—43.
21. **Юсупова Ш.К.** О нарушении функционального состояния симпатико-адреналовой системы и процессов перекисного окисления липидов при сахарном диабете 2 типа с артериальной гипертензией у мужчин // Рос. кардиол. журн. — 2009. — №2. — С. 27—31.
22. **Azza B.** Peroxynitrite mediates diabetes-induced endothelial dysfunction: possible role of rho kinase activation experimental diabetes research // Exp. Diabetes. Res. — 2010. — ID 247861.
23. **Ayilavarapu S.** Diabetes-Induced Oxidative Stress Is Mediated by Ca²⁺-Independent Phospholipase A2 in Neutrophils // J. of Immunology. — 2010. — Vol. 184. — P. 1507—1515.
24. **Baskurt O.K., Meiselman H.J.** RBC aggregation: more important than rBC adhesion to endothelial cells as a determinant of *in vivo* blood flow in health and disease // Microcirculation. — 2008. — Vol. 15. — P. 585—590.
25. **Bagry H.S.** Metabolic syndrome and insulin resistance // Anesthesiology. — 2008. — Vol. 108, №3. — P. 506—523.
26. **Bastaa G.** Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes // Cardiovascular Research. — 2004. — Vol. 63, №4. — P. 582—592.
27. **Ceriello A.** Postprandial Hyperglycemia and Cardiovascular Disease: Is the heart2d study the answer? // Diabetes Care. — 2009. — Vol. 32. — P. 521—522.
28. **Cersosimo E., DeFronzo R.A.** Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases // Diabetes Metab. Res. Rev. — 2006. — Vol. 22, №6. — P. 423—436.
29. **Chait A., Bornfeldt K.E.** Diabetes and atherosclerosis: is there a role for hyperglycemia? // J. Lipid Res. — 2009. — Vol. 50. — P. 335—339.
30. **Cheng A.** Cardiovascular risk and glycemic control // Canadian Medical Association J. — 2009. — Vol. 180. — P. 907—908.
31. **Cosentino F.** High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species // Circulation. — 2003. — Vol. 107, №7. — P. 1017—1023.
32. **De Rubertis F.R.** Oxidative and glycooxidative stress in diabetic nephropathy // Contemporary Diabetes: The Diabetic Kidney. — 2006. — P. 151—172.
33. **El-Remessy A.B.** Peroxynitrite mediates diabetes-induced endothelial dysfunction: possible role of rho kinase activation // Exp. Diabetes. Res. — 2010. — №247861.
34. **Hsueh W.A.** Insulin resistance and the endothelium // Am. J. Med. — 2004. — Vol. 117. — P. 109—117.
35. **Katrien H.J.** Receptor for advanced glycation end product polymorphisms and type 2 diabetes // Annals of the New York Academy of Sciences. — 2008. — Vol. 1126. — P. 162—165.
36. **Lunawati L.** The role of antioxidants on oxidative stress in diabetes mellitus // Pharm. Technol. — 2010. — Vol. 26. — P. 293—299.
37. **Madhu S.V.** Postprandial lipaemia in patients with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and diabetes mellitus // Diabetes Res. Clin. Practice. — 2008. — Vol. 80. — P. 380—385.
38. **Maurin N.** The role of platelets in atherosclerosis, diabetes mellitus, and chronic kidney disease. An attempt at explaining the TREAT study results // Med. Klin. — 2010. — Vol. 105, №5. — P. 339—344.
39. **Mendez J.D.** Trends in advanced glycation end products research in diabetes mellitus and its complications // Mol. Cell. Biochem. — 2010. — Vol. 341, №1—2. — P. 33—41.
40. **Moghissi E.S., Ismail-Beigi.** Glycemia management and cardiovascular risk in type 2 diabetes: an evolving perspective // Endoc. Pract. — 2008. — Vol. 14, №5. — P. 639—643.
41. **Pitocco D.** Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes // Rev. Diabet. Stud. — 2010. — Vol. 7, №1. — P. 15—25.
42. **Potter K.** Homocysteine and cardiovascular disease: should we treat? // Clin. Biochem. Rev. — 2008. — Vol. 29. — P. 27—30.
43. **Ryden L.** Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary // Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28. — P. 88—136.
44. **Tak W.W.** Endothelial dysfunction: the common consequence in diabetes and hypertension // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2010. — Vol. 55. — P. 300—307.
45. **Tomkin G.H.** Atherosclerosis, diabetes and lipoproteins // Cardiovasc. Ther. — 2010. — Vol. 8, №7. — P. 1015—1029.

Поступила 26.12.11

Сведения об авторах:

Тюрников Иван Николаевич, д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии и биофармации ФУВ ГБОУ ВПО ВолГМУ Минздрава РФ

Воронков Андрей Владиславович, канд. мед. наук, ассистент кафедры фармакологии и биофармации ФУВ ГБОУ ВПО ВолГМУ Минздрава РФ

Слищанс Анна Альбертовна, канд. фарм. наук, ассистент кафедры фармакологии и биофармации ФУВ ГБОУ ВПО ВолГМУ Минздрава РФ