

ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМАЯ СОСУДИСТАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Николаев К.Ю.¹, Байрамова С.С.¹, Цыганкова О.В.², Лифшиц Г.И.³

¹НИИ терапии и профилактической медицины - филиал ИЦиГ СО РАН,

²Новосибирский государственный медицинский университет,

³Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН

В обзоре представлены современные сведения о развитии нарушений эндотелий-зависимой сосудистой реактивности при сахарном диабете (СД) 2 типа. При СД 2 типа отмечаются ассоциированные с гипергликемией и окислительным стрессом нарушения эндотелий-зависимой сосудистой реактивности, проявляющиеся сниженным сосудистым ответом на вазодилататоры и прессорными (парадоксальными) сосудистыми реакциями на них, прямо ассоциированными с сердечно-сосудистыми событиями.

Ключевые слова: эндотелий-зависимая сосудистая реактивность, сахарный диабет 2 типа, прессорная сосудистая реакция на вазодилататоры.

ENDOTHELIUM-DEPENDENT VASCULAR REACTIVITY IN DIABETES MELLITUS TYPE 2

Nikolaev K.Yu., Bairamova S.S., Tsygankova O.V., Lyfshits G.I.

The review presents modern information on the development of disorders of endothelium-dependent vascular reactivity in diabetes mellitus (DM) type 2. In type 2 DM, disorders of endothelium-dependent vascular reactivity associated with hyperglycemia and oxidative stress, manifesting by a reduced vascular response to vasodilators and pressor (paradoxical) vascular reactions to them, directly associated with cardiovascular events are observed.

Key words: endothelium-dependent vascular reactivity, diabetes mellitus type 2, pressor vascular reaction to vasodilators.

Введение

В патогенезе и клинике артериальной гипертонии, атеросклероза, сахарного диабета и их осложнений одним из важных аспектов считается нарушение структуры и функции эндотелия. При этих заболеваниях он является органом-мишенью [1]. И в России и в мире у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа сосудистые заболевания занимают одно из ведущих мест в структуре смертности и сопутствующих осложнений [2, 3]. Микроангиопатия при СД приводит к развитию ретинопатии, нефропатии, а макроангиопатия — к ускоренному развитию атеросклероза с поражением сосудов сердца, головного мозга и периферических сосудов [4, 5]. В

результате длительно существующей гипергликемии формируются связанные с ней патологические процессы — неферментное гликозилирование белков, полиоловый путь обмена глюкозы, прямая глюкозотоксичность, нарушенный синтез гликозаминогликанов [6]. Это приводит к тяжелым нарушениям со стороны эндотелий-зависимых сосудистых реакций как на микро- так и на макроциркуляторном уровне и возникновению сердечно-сосудистых событий [7]. В настоящее время одной из главных задач управления СД является замедление или прекращение развития микро- и макрососудистых осложнений, а также связанных с ними кардиоваскулярных катастроф [8].

Взаимоотношения прессорных и депрессорных механизмов регуляции сосудистого тонуса, как крупных сосудов, так и на микроциркуляторном уровне, отражает сосудистая реактивность (СР). СР к вазоактивным веществам (ВАВ) – это способность сосудов изменять сопротивление кровотоку в ответ на гуморальный стимул. [9]. Метаболические нарушения, связанные с СД, такие как гипергликемия, инсулинорезистентность, дислипидемия, окислительный стресс, вызывают молекулярные изменения, которые приводят к нарушениям эндотелий-зависимой сосудистой реактивности и системы гемостаза и, как следствие, к развитию и прогрессированию атеросклероза и сердечно-сосудистым осложнениям [10]. Согласно современным представлениям, нарушения эндотелий-зависимой сосудистой реактивности, ассоциированной с окислительным стрессом, рассматриваются как ранний предиктор кардио-васкулярных заболеваний [11, 12].

Изменения эндотелий-зависимой вазорелаксации происходят в результате множества причин: снижения продукции оксида азота, усиленной инактивации вазодилататоров, ослабленной диффузии NO к нижележащим гладкомышечным клеткам, снижения доступности запасов L-аргинина – предшественника оксида азота, усиленного разрушения оксида азота свободными радикалами кислорода, повышенного образования вазоконстрикторов [13]. Факторами, влияющими на развитие эндотелиальной дисфункции, являются: гипоксия тканей, возраст, свободнорадикальное повреждение, дислипидемии, действие цитокинов, гипергомоцистеинемия, гипергликемия, артериальная гипертензия, экзогенные и эндогенные интоксикации [14]. В настоящее время существуют две точки зрения на причину эндотелиопатии при СД. Сторонники первой гипотезы считают, что дисфункция эндотелия вторична по отношению к имеющейся инсулинорезистентности (ИР) и является следствием тех факторов, которые характеризуют это состояние – гипергликемии, артериальной гипертензии, дислипидемии. При гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа-С, который увеличивает проницаемость сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелий-зависимую релаксацию сосудов. Кроме того, гипергликемия активирует процессы перекисного окисления, продукты которого угнетают сосудорасширяющую функцию эндотелия [15, 16]. При ар-

териальной гипертензии повышенное механическое давление на стенки сосудов приводит к нарушению архитектоники эндотелиальных клеток, повышению их проницаемости для альбумина, усилению секреции сосудосуживающего эндотелина-1, ремоделированию стенок сосудов и выраженному преобладанию прессорных эндотелий-зависимых механизмов регуляции сосудистого тонуса над депрессорными [17, 18]. Таким образом, все перечисленные состояния, повышая проницаемость эндотелия, экспрессию адгезивных молекул, снижают эндотелий-зависимую релаксацию сосудов и способствуют увеличению сосудистой реактивности к прессорным ВАВ [19]. Сторонники другой гипотезы считают, что дисфункция эндотелия является не следствием, а причиной развития инсулинорезистентности и связанных с ней состояний. Действительно, для того, чтобы соединиться со своими рецепторами, инсулин должен пересечь эндотелий и попасть в межклеточное пространство. В случае первичного дефекта эндотелиальных клеток трансэндотелиальный транспорт инсулина нарушается и, следовательно, может развиться ИР. В таком случае ИР будет вторична по отношению к дисфункции эндотелия [20, 21].

Гипергликемия при СД является пусковым механизмом активации различных механизмов, которые приводят к окислительному стрессу и усилению прессорной, а также к снижению депрессорной эндотелий-зависимой СР [22]. Механизмы повреждающего действия гипергликемии на сосудистое русло многообразны. Первое, на что следует обратить внимание, – это образование конечных продуктов гликирования белков (КПГ). Накапливаясь в тканях, КПГ приводят к образованию свободных радикалов кислорода и увеличивают окислительный стресс и модулируют эндотелий-зависимую СР. Взаимодействие КПГ со своими рецепторами ведет к увеличению тромбомодулина и также активирует рецепторы для интерлейкина-1, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и ростовых факторов, что приводит к миграции и пролиферации гладкомышечных клеток и усилению прессорной эндотелий-зависимой СР [23-25].

Еще одним механизмом формирования нарушений эндотелий-зависимой СР на фоне гипергликемии является активация полиолового пути окисления глюкозы под воздействием фермента альдозоредуктазы. У пациентов без СД метаболизм глюкозы по этому пути минимальный, но при повышении содержания глюкозы в

крови происходит активация этого пути. В результате этого глюкоза под воздействием альдозоредуктазы превращается в сорбитол, что приводит к истощению NADPH [23, 24, 26]. Сорбитол, в свою очередь, медленно метаболизируется, накапливается в клетке и приводит к дисбалансу в клеточном гомеостазе и модулирует эндотелий-зависимую СР [27]. Все вышеуказанные процессы обуславливают нарушения СР к эндотелий-зависимым ВАВ при СД 2 типа.

В настоящее время окислительный стресс рассматривается как основа универсальной теории развития всех осложнений при СД, в том числе в результате нарушения эндотелиальной функции [28]. Повышенное количество активных форм кислорода (особенно супероксида аниона) вызывает нарушение синтеза и активности оксида азота – главного антиатерогенного вещества эндотелия. Супероксид анион соединяется с NO, образуя сильный оксидант – пероксинитрит (ONOO-), в результате чего оксид азота теряет свои биологическую активность и антипролиферативные свойства. Пероксинитрит повреждает клетки путем нитрирования белков. Нитрирование подавляет работу калиевых каналов, которые ответственны за вазорелаксацию, также пероксинитрит способен повреждать ДНК. Повреждение ДНК – обязательный стимул для активации нуклеарного фермента поли(АДФ-рибозы)-полимеразы (PARP). Эта полимеразы истощает внутриклеточную концентрацию NAD⁺, понижая уровень гликолиза, замедляя транспорт электронов и образование АТФ, блокирует активность глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназы GAPDH, что модифицирует эндотелий-зависимую СР и способствует развитию диабетических осложнений [29, 30]. Следует отметить, что не только постоянная гипергликемия способствует формированию окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции – более губительными являются высокие колебания уровня глюкозы, отмечаемые у пациентов с СД 2 типа [31].

В последнее время в литературе обсуждается новый механизм, который может объяснить ряд аспектов нарушений эндотелий-зависимой СР. Это касается митохондриальной дисфункции, которая является одной из причин повышения окислительного стресса и активации РКС в условиях СД [32]. Активные формы кислорода принимают участие в передаче межклеточных сигналов, однако повышенное количество свободных кислородных радикалов при СД приводит к ва-

зokonстрикции [33]. При СД 2 типа происходит нарушение биогенеза митохондрий, идет снижение их массы и увеличение дисфункциональных митохондрий, нарушается аутофагоцитоз, все это приводит к нарушению функции митохондрий. Повышение концентрации глюкозы приводит к увеличению митохондриального мембранного потенциала и усилению продукции свободных радикалов. Свободные радикалы, продуцируемые митохондрией, повреждают митохондриальную ДНК, что усиливает митохондриальную дисфункцию. В последних научных исследованиях была продемонстрирована связь между эндотелиальной дисфункцией, нарушенным митохондриальным биогенезом и усилением продукции свободных радикалов в артериолах пациентов с диабетом в сравнении со здоровыми [32]. При этом, в доступной нам литературе мы не обнаружили сведений об ассоциациях митохондриальной дисфункции с эндотелий-зависимой СР при СД 2 типа.

При СД 2 типа в многочисленных исследованиях продемонстрировано значительное снижение СР к эндотелий-зависимым вазодилаторам, и, в частности, к ацетилхолину, брадикинину и аденозину [34]. Дислипидемии и артериальная гипертензия усугубляют это снижение [35]. Продемонстрировано, что еще до развития СД у пациентов с метаболическим синдромом, имеющих абдоминальное ожирение, дислипидемию и артериальную гипертензию, СР к гистамину снижена более чем в четыре раза, а СР к ацетилхолину – в два раза по сравнению с контролем [36-38]. При этом, по экспериментальным данным сосудистая реактивность к вазопрессору норадrenalину при сахарном диабете существенно не меняется по сравнению с нормогликемическим контролем [39]. Прессорная (парадоксальная) сосудистая реактивность на эндотелий-зависимые вазодилаторы (ацетилхолин, гистамин и т.д.) при сахарном диабете, как и при сердечно-сосудистых заболеваниях, обусловлена влиянием циклооксигеназы-1 и является прогностически неблагоприятным маркером развития сердечно-сосудистых событий [40-43].

Таким образом, при СД 2 типа отмечаются ассоциированные с гипергликемией и окислительным стрессом нарушения эндотелий-зависимой сосудистой реактивности, проявляющиеся сниженным сосудистым ответом на вазодилаторы и прессорными (парадоксальными) сосудистыми реакциями на них, прямо ассоциированными с сердечно-сосудистыми событиями.

Литература:

1. Никитин Ю.П., Николаев К.Ю., Рагино Ю.И. и др. Эндотелиальная дисфункция, гипертония, атеросклероз. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2014 г., 132 с.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений (руководство для врачей). М., «Медицина» 2005.
3. Николаева А.А., Николаев К.Ю., Отева Э.А. и др. Диагностические технологии при диспансеризации и первичной профилактике хронических неинфекционных заболеваний. *Здравоохранение Российской Федерации* 2004; 2: 55-56.
4. Madonna R., Balistreri C.R., Geng Y.J., De Caterina R. Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vascul Pharmacol* 2017; 90:1-7.
5. Денисенко М.Н., Генкель В.В., Шапошник И.И. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с артериальной гипертонией и атеросклерозом периферических артерий. *Казанский медицинский журнал* 2016; 97 (5): 691-695.
6. Joannides C.N., Mangiafico S.P., Waters M.F. et al. Dapagliflozin improves insulin resistance and glucose intolerance in a novel transgenic rat model of chronic glucose overproduction and glucose toxicity. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(8): 1135-1146.
7. Николаев К.Ю. Эндотелиальные дисфункции и сосудистая реактивность при сердечно-сосудистой патологии. *Омский научный вестник (приложение)* 2003; 3: 123-126.
8. Овсянникова А.К., Москаленко И.В., Николаев К.Ю., Николаева А.А. Особенности инфаркта миокарда у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом. *Атеросклероз* 2014; 10 (2): 56-60.
9. Штеренталь И.Ш., Мержиевская В.М., Николаев К.Ю. и др. Ранняя диагностика нарушений сосудистой реактивности и ее гормональной регуляции с помощью комплекса радионуклидных методов. *Медицинская радиология* 1990; 35 (8): 48-49.
10. Николаева А.А., Николаев К.Ю., Николаева Е.И. и др. Соотношение сосудистой реактивности с липидным спектром крови и состоянием перекисного окисления липидов при нестабильной стенокардии. *Терапевтический архив* 1998; 70 (12): 13-15.
11. Николаев К.Ю., Николаева А.А., Дашевская А.А. и др. Взаимосвязь сосудистой реактивности, центральной гемодинамики и реакции на физическую нагрузку при пограничной артериальной гипертонии различного течения. *Кардиология* 1998; 38 (5): 35-38.
12. Николаева А.А., Николаев К.Ю., Попова Л.В. Сосудистая реактивность и эндотелиальные дисфункции при артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца (диагностика, лечение, профилактика). Новосибирск, 2006.
13. Bierhansl L., Conradi L.C., Treps L. et al. Central role of metabolism in endothelial cell function and vascular disease. *Physiology (Bethesda)* 2017; 32(2): 126-140.
14. Николаев К.Ю., Гичева И.М., Лифшиц Г.И., Николаева А.А. Микроциркуляторная эндотелийзависимая сосудистая реактивность и основные факторы риска. *Бюллетень СО РАМН* 2006; 26 (4): 63-66.
15. Paneni F, Costantino S, Cosentino F. Role of oxidative stress in endothelial insulin resistance. *World J Diabetes* 2015; 6(2): 326-32.
16. Patel T.P., Rawal K., Bagchi A.K. et al. Insulin resistance: an additional risk factor in the pathogenesis of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Heart Fail Rev* 2016; 21(1): 11-23.
17. Штеренталь И.Ш., Николаев К.Ю., Мержиевская В.М. и др. Особенности реакции прессорных и депрессорных регуляторных систем на повышенный прием поваренной соли при пограничной артериальной гипертонии. *Кардиология* 1991; 31 (10): 47-50.
18. Николаев К.Ю. Особенности гормональной и сосудистой реактивности на кратковременную нагрузку хлористым натрием у больных пограничной артериальной гипертонией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1992.
19. Николаев К.Ю., Николаева А.А., Скворцова Ю.Н., Куроедов А.Ю. Новые методические подходы к оценке сосудистого и гормонального баланса у лиц с артериальной гипертонией. *Кардиология* 1998; 38, (9): 38-41.
20. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Коган М.И. Взаимосвязь полиморфизма гена рецептора андрогенов и функции эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет* 2015; 18 (4): 35-40.
21. Carcamo-Orive I., Huang N.F., Quertermous T., Knowles J.W. Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Endothelial Cells in Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*: 2017 Jul pii: ATVBANA.117.309291. doi: 10.1161/ATVBANA.117.309291. [Epub ahead of print].
22. Islam M.Z/, Van Dao C., Miyamoto A., Shraishi M. Rho-kinase and the nitric oxide pathway modulate basilar arterial reactivity to acetylcholine and angiotensin II in streptozotocin-induced diabetic mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2017 Jun 27. doi: 10.1007/s00210-017-1396-x. [Epub ahead of print].
23. Lowell B.B., Shulman G.I. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science* 2005; 307: 384-387.
24. Prentki M., Nolan C.J. Islet β cell failure in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Investigation* 2006; 116 (7): 1802-1812.
25. Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: recommendation for clinical practice. *Int J ClinPract*, 2008; 62 (1): 97 - 108.
26. Jha J.C., Watson A.M.D., Mathew G. et al. The emerging role of NADPH oxidase NOX5 in vascular disease *Clin Sci (Lond)*. 2017; 131 (10): 981-990.
27. Okuda Y., Kawashima K., Suzuki S. et al. Restoration of nitric oxide production by aldose reductase inhibitor in human endothelial cells cultured in high-glucose medium. *Life Sci* 1997; 60(3): PL53-56.

28. Jassal S.K., Langenberg C., von Muhlen D. et al. Usefulness of microalbuminuria versus the metabolic syndrome as a predictor of cardiovascular disease in women and men > 40 years of age (from the Rancho Bernardo Study). *Am J Cardiol* 2008; 101:1275-1280.

29. Dymkowska D. Oxidative damage of the vascular endothelium in type 2 diabetes - the role of mitochondria and NAD(P)H oxidase. *Postepy Biochem* 2016; 62(2):116-126.

30. Vessières E., Guihot A.L., Toutain B. et al. COX-2-derived prostanoids and oxidative stress additionally reduce endothelium-mediated relaxation in old type 2 diabetic rats. *PLoS One* 2013; 8(7):e68217.

31. Xu S., Liu X., Ming J., Ji Q. Comparison of exenatide with biphasic insulin aspart 30 on glucose variability in type 2 diabetes: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17:160.

32. Rovira-Llopis S., Bauls C., de Marañon A.M. et al. Low testosterone levels are related to oxidative stress, mitochondrial dysfunction and altered subclinical atherosclerotic markers in type 2 diabetic patients. *Free Radic Biol Med* 2017 Jul; 108:155-162.

33. Li T.Y., Rana J.S., Manson J.E. et al. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 2006; 113: 499-506.

34. De Vriese A.S., Verbeuren T.J., Van de Voorde J. et al. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000; 130:963-974.

35. Nevelsteen I., Van den Bergh A., Van der Mieren G. et al. NO-dependent endothelial dysfunction in type II diabetes is aggravated by dyslipidemia and hypertension, but can be restored by angiotensin-converting enzyme inhibition and weight loss. *J Vasc Res* 2013; 50(6):486-497.

36. Попова Л.В., Николаев К.Ю., Николаева А.А. и др. Роль оценки метаболического синдрома и сосу-

дистой реактивности к вазоактивным веществам в профилактике и лечении атеросклероза и его осложнений. *Патология кровообращения и кардиохирургия* 2006; 1: 58-61.

37. Николаев К.Ю., Пархоменко Е.И., Лифшиц Г.И. и др. Воспроизводимость показателей эндотелий-зависимой сосудистой реактивности микроциркуляторного русла. *Омский научный вестник (приложение)* 2005; 1: 198-200.

38. Николаева А.А., Николаев К.Ю., Отева Э.А., Гичева И.М. Новые медицинские технологии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Новосибирск*, 2007.

39. Heygate K.M., Lawrence I.G., Bennett M.A., Thurston H. Impaired endothelium-dependent relaxation in isolated resistance arteries of spontaneously diabetic rats. *Br J Pharmacol* 1995; 116(8): 3251-3259.

40. Zhu N., Liu B., Luo W. et al. Vasoconstrictor role of cyclooxygenase-1-mediated prostacyclin synthesis in non-insulin-dependent diabetic mice induced by high-fat diet and streptozotocin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 307(3):H319-H327.

41. Киреева В.В., Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Апарцин К.А. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно-фармакогенетические аспекты. *Российский кардиологический журнал* 2014; 10 (114): 64-68.

42. Цыганкова О.В., Платонов Д.Ю., Бондарева З.Г. и др. Ишемическая болезнь у женщины: патогенетические и патоморфологические особенности формирования и клинического течения. *Проблемы женского здоровья* 2013; 8 (4): 50-59.

43. Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г. Обмен половых гормонов в организме мужчины через призму кардио-васкулярного риска. *Атеросклероз и дислипидемии* 2014; 1(14): 17-25.

Информация об авторах:

*Николаев Константин Юрьевич – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией неотложной терапии НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН. Адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова 175/1
Тел. 8 (383) 3730412, e-mail: nikolaevky@yandex.ru.*

*Байрамова Сабина Саяровна – младший научный сотрудник лаборатории неотложной терапии НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН
Тел. 8 (383) 3730412, e-mail: sabina0412@mail.ru.*

*Цыганкова Оксана Васильевна – д.м.н., доцент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией Новосибирского государственного медицинского университета
Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект 52. Тел.: 8 (383) 2222601, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru.*

*Лифшиц Галина Израилевна – д.м.н., профессор, заведующая лабораторией персонализированной медицины Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
Адрес: 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8. Тел. 8 (383) 3630187, e-mail: g162@mail.ru.*