

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Турсунов Д.Х., Кадирова Д.А., Сабилова Р.А.

ҚАНДЛИ ДИАБЕТДА ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИ

Турсунов Д.Х., Кадирова Д.А., Сабилова Р.А.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN DIABETES MELLITUS

Tursunov D.Kh., Qadirova D.A., Sabirova R.A.

Ташкентская медицинская академия

Қандли диабет муаммосига бағишланган махсус адабиётларни ўрганиш шуни кўрсатдики, бу касаллик мавжуд бўлган беморларда томир жароҳатланишининг илк белгиаридан бири бўлиб эндотелий дисфункцияси ҳисобланади ва у касалликнинг бошланғич босқичларида атеросклеротик плакчалар пайдо бўлишига қадар аниқланиши мумкин. У атеросклеротик жароҳатланишининг охириги босқичларида ҳам катта аҳамиятга эга. Қандли диабет ва томирлар патологияси ўртасидаги боғлиқлик охиригача аниқланмаган бўлса ҳам қандли диабетдаги барча макротомир асоратлари ривожданиши асосида эндотелийнинг бошқарувчилик қобилиятини йўқотиши аниқланган. Буларнинг барчаси изланувчиларнинг ушбу муаммага қизиқишини асослаб беради.

Калит сўзлар: қандли диабет, томирлар патологияси, эндотелий дисфункцияси, азот оксиди, Виллебранд омили.

Study of special literature, which dedicated to the problem of diabetes mellitus, has shown that endothelial dysfunction is one of the earliest signs of vascular lesions in patients with this disease and can be detected at the initial stages of the disease even before the appearance of atherosclerotic plaques. It is important in late stages of atherosclerotic lesion. Although relationship between diabetes and vascular pathology is not fully understood, it is believed that basis for the development of all macrovascular complications of diabetes is the loss of the regulatory ability of the endothelium. All this explains the interest of researchers to this problem.

Key words: diabetes mellitus, vascular pathology, endothelial dysfunction, nitric oxide, von Willebrand factor.

Распространенность сахарного диабета (СД) 2-го типа в настоящее время приобрела характер неинфекционной эпидемии мирового масштаба. По данным Всемирной организации здравоохранения, число больных сахарным диабетом 2-го типа к 2025 году может увеличиться до 380 млн [22,23]. Согласно оценкам экспертов IDF, к 2040 году в мире предполагается увеличение числа больных с данной патологией до 642 млн, из которых более 90% будет приходиться на СД 2-го типа [1]. Основной причиной смерти пациентов с СД 2-го типа является развитие макрососудистых осложнений (поражение коронарных, церебральных и периферических артерий). В структуре причин летальных исходов у больных СД основное место занимают инфаркт миокарда (ИМ) (55%) и инсульт (29%).

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 2-го типа в 3 раза превышает аналогичный показатель в популяции. У пациентов с СД риск развития острого инфаркта миокарда в 6-10 раз, а мозговых инсультов – в 4-7 раз выше, чем у людей, не страдающих сахарным диабетом [13,14]. Из-за высокого риска сосудистых осложнений при СД 2-го типа Американской кардиологической ассоциацией диабет причислен к сердечно-сосудистым заболеваниям [23,26]. Как показывают многочисленные исследования, в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2-го типа большую роль играют гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность.

Предикторами развития кардиоваскулярных осложнений, в том числе у больных сахарным диабетом 2-го типа, являются дислипидемия и артериальная гипертензия [19,32].

В последние годы было доказано, что при сахарном диабете типа 2 атеросклеротические изменения сосудистой системы морфологически сходны с таковыми у лиц без СД, однако имеются некоторые различия, в том числе более раннее развитие и быстрое прогрессирование процесса, мультисегментарность и симметричность поражения дистально расположенных артерий среднего и малого калибра [11,12,15,16]. У пациентов обнаруживается быстропрогрессирующая форма атеросклеротических из-

менений. В качестве ее причины обсуждается дисфункция эндотелия (ДЭ) [6,7].

В последние десятилетия в научной медицинской литературе появилось такое понятие как «эндотелиальная дисфункция (ЭД)». Эндотелиальная дисфункция – это дисбаланс между релаксирующими и констрикторными факторами, между анти- и прокоагулянтными медиаторами или факторами роста и их ингибиторами [17,18]. Установлено, что с ЭД ассоциируются основные факторы риска атеросклероза: АГ [19-2], дислипидемия [3], инсулинорезистентность и СД [4], курение [5], гипергомоцистеинемия [6,7]. Нарушение функции эндотелия занимает одно из главных мест в развитии макрососудистых осложнений у пациентов с СД 2-го типа (инсульт, инфаркт), а также в прогрессировании микрососудистых диабетических осложнений (нефропатия и ретинопатия). Наиболее важной функцией эндотелия является регуляция сосудистого тонуса. Возможность изолированного сосуда реагировать на растяжение была обнаружена на рубеже XX века. Реакция получила название феномена Бейлиса.

Самостоятельную роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса впервые обнаружили R. Furchgott, J. Zawadzki (1980): продукт синтеза эндотелия – оксид азота (NO) – оказывает модулирующий эффект при вазодилататорном эффекте ацетилхолина. В 1998 году лауреатами Нобелевской премии в области физиологии и медицины стали три американских ученых: Роберт Фарчготт (R. Furchgott), Луис Игнарро (L. Ignarro) и Ферид Мюрад (F. Murad). Премия была вручена за открытие «оксида азота как сигнальной молекулы в кардиоваскулярной системе». В последнее время NO отводится важная роль в регуляции метаболизма практически во всех органах и тканях как в норме, так и при патологии.

На протяжении многих лет эндотелий сосудов считался лишь барьером, который отграничивает кровь от околососудистого русла. Однако со временем появились данные об активной роли его в регуляции гемостаза, клеточного обмена, доставке питательных веществ и сосудистого тонуса, т.е. о плейотропных эффектах. Эндотелиальные клетки, будучи высоко метаболически активными, играют важ-

ную роль во многих физиологических функциях, включая контроль над сосудистым тонусом, транспортом клеток крови, гемостатическим балансом, проницаемостью, пролиферацией, выживаемостью, врожденным и приобретенным иммунитетом [17,18,20]. Полагают, что эндотелий может находиться в двух состояниях: покоя либо активации. Согласно этой гипотезе, неактивные эндотелиальные клетки обладают антикоагулянтным, антиадгезивным и сосудорасширяющим фенотипом, тогда как активированным эндотелиальным клеткам присущи прокоагулянтный, проадгезивный и сосудосуживающий эффекты. Активация эндотелиальных клеток вызывает экспрессию воспалительных медиаторов и молекул адгезии клетки, изменяет концентрацию и активность белков, вовлеченных в процесс регуляции тонуса сосудов, например, тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), уменьшает уровень антикоагулянта тромбомодулина, способствуя увеличению выработки тромбина и формированию фибрина (прокоагулянтный фенотип).

Свободнорадикальное окисление – важный и многогранный биохимический процесс превращений кислорода, липидов, нуклеиновых кислот, белков и других соединений под действием свободных радикалов (СР), а перекисное окисление липидов (ПОЛ) – одно из его последствий. Свободные радикалы представляют собой соединения, имеющие неспаренный электрон на наружной орбите и обладающие высокой реакционной способностью. К числу первичных СР относятся супероксидный анион-радикал, окись азота, вторичными СР являются гидроксильный радикал, синглетный кислород, перекись водорода, пероксинитрит. Образование СР тесно связано, с одной стороны, с появлением свободных электронов при нарушениях процессов окисления в дыхательной цепи, превращении кантина, синтезе лейкотриенов и простогландинов. Эти реакции зависят от активности кантиноксидазы, дегидроротатдегидрогеназы, альдегидоксидазы, холестериноксидазы, ферментов цитохрома Р-450. Синтез супероксид-аниона инициируется ангиотензином II, который образуется из ангиотензина I под действием ангиотензин превращающего фермента. Его активность в сосудах больных с выраженным атеросклерозом особенно высока. Причина этого явления пока неясна. Оксид азота образуется при окислении L-аргинина под действием NO-синтетазы при участии кальмодулина. В литературе представлены данные о том, что синтез NO при атеросклерозе не нарушен, но его дефицит может возникать при увеличении его соединения с супероксид-анионом. Оно завершается синтезом пероксинитрита с большими патогенными потенциями, в том числе и образованием окисленных форм липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). С другой стороны, для синтеза вторичных СР используется водород НАДФ-Н, НАД-Н – его донаторов (рис. 1).

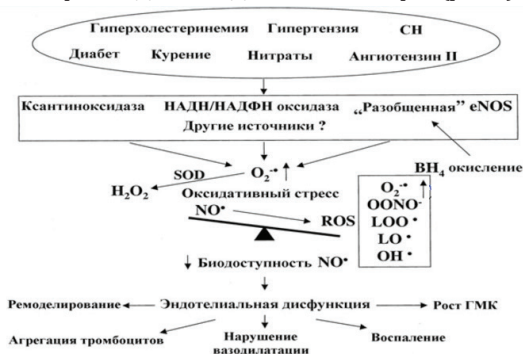


Рис. 1. Свободнорадикальное повреждение эндотелия [26].

Основным проявлением эндотелиальной дисфункции является снижение биологической активности оксида азота –

основного медиатора, который высвобождается клетками эндотелия. NO представляет собой ключевой эндотелиальный фактор релаксации, играющий центральную роль в обеспечении сосудистого тонуса и реактивности, и высвобождается как в покое, так и при стимуляции множеством различных веществ и механическом стрессе стенки сосудов. Недостаточная продукция оксида азота быстро приводит ко всем органическим последствиям тяжелой и продолжительной артериальной гипертензии, а также к агрегации тромбоцитов и повышенному тромбообразованию, что сопровождается развитием нарушений на уровне микроциркуляции.

Дисфункция эндотелия является не следствием, а причиной развития ИР и связанных с ней состояний (гипергликемии, гипертонии, дислипидемии). 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. Следовательно, может развиваться состояние ИР. В таком случае ИР будет вторичной по отношению к эндотелиопатии.

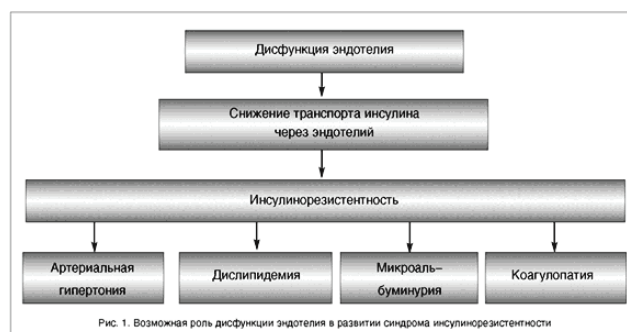


Рис. 1. Возможная роль дисфункции эндотелия в развитии синдрома инсулинорезистентности

Рис. 2. Возможная роль дисфункции эндотелия в развитии синдрома инсулинорезистентности [26].

При СД происходит нарушение баланса между системами коагуляции и фибринолиза, обусловленное декомпенсацией углеводного обмена, инсулинорезистентностью, дислипидемией. У больных СД имеет место увеличение концентрации факторов коагуляции, таких как фактор Виллебранда (ФВ), фибриногена, фактора VII и комплексов тромбин-антитромбин, особенно в связи с патологией крупных и мелких сосудов и плохим контролем гликемии. Увеличение содержания фактора Виллебранда в плазме крови, наряду с повышением концентрации фибриногена, можно рассматривать в качестве основного предиктора гиперкоагуляции и в то же время маркера эндотелиальной дисфункции.

Оксид азота (NO). Многие вазоактивные вещества, действуя через рецепторы на поверхности эндотелия, увеличивают продукцию и высвобождение NO [16]. NO является одним из известных мощных вазодилататоров. За счет того, что сосуды меньшего диаметра синтезируют больше NO, чем крупные, NO регулирует сопротивление периферических сосудов, а также артериальное давление и распределение в сосудах кровотока [1,2,4,8,9]. За счет ингибирования синтеза эндотелина-1 оксидом азота происходит регуляция базального тонуса системных сосудов, а также сосудов сердца и легких, а также ограничение высвобождения из симпатических нервных окончаний норадреналина. На сократимость миокарда NO оказывает отрицательное инотропное действие, а также вызывает регуляторную реакцию кардиомиоцитов на адренергические и холинергические стимулы [10,11,14].

Эндотелиальные клетки способны синтезировать как сосудосуживающие, так и сосудорасширяющие вещества. Основными сосудорасширяющими факторами, вырабатываемыми эндотелием, являются оксид азота, простаглицлин и эн-

дотелиальный фактор гиперполяризации, причем первый из них наиболее важен. Открытие в 1980 году способности NO вызывать расширение сосудов привело к революции в сосудистой биологии. NO, синтезируемый эндотелиальной NO-синтазой (eNOS), способен ингибировать воспаление, пролиферацию клеток сосудистого эндотелия, адгезию тромбоцитов. NO является ключевым эндотелиальным фактором релаксации, играющим центральную роль в обеспечении сосудистого тонуса и реактивности; высвобождается как в покое, так и при стимуляции множеством различных веществ и механическом стрессе стенки сосудов. В дополнение к тому, что он является главным фактором, определяющим базальный тонус гладких мышц сосудов, NO оппонирует мощным сосудосуживающим факторам, синтезируемым в эндотелии, таким как ангиотензин II и эндотелин-1. NO, будучи важнейшим медиатором взаимодействия клеток, играет существенную роль в регуляции сосудистого тонуса и артериального давления (АД) [14,15,23].

Одним из стимулов, активирующих NO-синтазу и образование NO, является механическое растяжение стенки сосудов. Активация фермента и синтез NO происходят при действии ацетилхолина, адренемедулина, гистамина, брадикинина, АТФ на мембранные рецепторы эндотелиоцитов, а также в результате повышения в клетке эндотелия концентрации ионизированного Ca²⁺.

Основное значение в механизме развития ЭД имеют окислительный стресс, продукция мощных вазоконстрикторов (эндопероксида, эндотелины, ангиотензин II-АII), а также цитокинов и фактора некроза опухоли (ФНО), которые подавляют продукцию NO [21,22,24]. Однако механизмы этих процессов до конца неясны. Это могут быть повреждения клеточных мембран, нарушение внутриклеточных механизмов регуляции, нейроэндокринные изменения, дефицит L-аргинина, хотя проведенные исследования [17,18] свидетельствуют о том, что нарушение синтеза NO не связано с уровнем L-аргинина, ускоренная инактивация эндотелиального релаксирующего фактора при высоком уровне свободных кислородных радикалов, избыточная продукция вазоконстрикторов (эндотелинов).

Основной механизм действия эндотелинов заключается в высвобождении кальция, которое стимулирует все фазы гемостаза, начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием красного тромба, сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящими к утолщению стенки сосудов и уменьшению их в диаметре – вазоконстрикции. Вазоконстрикторный эффект ЭТ-1 вызывает повышение периферического сосудистого сопротивления, а также сопротивление сосудов сердца, мозга и почек, вследствие чего ЭТ-1 играет важную роль в патогенезе различных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Кроме того, ЭТ-1 повышает синтез альдостерона и вазопрессина и способен индуцировать временную вазодилатацию, связанную с повышением высвобождения NO из эндотелиальных клеток. Этот процесс опосредуется ЭТ в-рецепторами и возможен лишь при сохраненной целостности эндотелия. ЭТ-1 не накапливается в эндотелиальных клетках, но очень быстро образуется под воздействием многих факторов: адреналина, А II, вазопрессина, тромбина, цитокинов и механических воздействий. Есть данные о том, что нарушение эндотелийзависимой вазодилатации по результатам манжеточной пробы и уровень ЭТ-1 в крови находятся в прямой зависимости от степени поражения венечного русла и тяжести клинического состояния больных ИБС [25].

Роль фактора Виллебранда в дисфункции эндотелия. В физиологических условиях эндотелий сосудов продуцирует большое количество биологически активных факторов, связанных с гомеостазом, фибринолизом, нарушением сосуди-

стого тонуса и проницаемостью сосудов, синтезом факторов роста и т. п. Одно из таких веществ, которое синтезируется и накапливается в клетках эндотелия, – фактор Виллебранда. В случае повреждения клетки эндотелия освобождение ФВ увеличивается, что позволило некоторым авторам предложить использовать его в качестве индикатора нарушения эндотелиальной и эндокардиальной функции. Дисфункция эндотелия преходяща и возникает в результате нарушений в клетках как коагуляции, так и фибринолиза, что, в свою очередь, предполагает связь этих нарушений с тромбообразованием и развитием атеросклероза. Степень изменений комплекса указанных факторов при нарушениях функции эндотелия может служить неинвазивным индикатором подтверждения диагноза ИБС, отражать степень прогрессирования этого заболевания и его прогноз [29-31].

Связь между ФВ, тромбогенезом и атеросклерозом разных сосудистых областей дает основание предположить, что высокая концентрация ФВ – косвенный показатель прогрессирования атеросклероза и тромбообразования.

Дисфункция эндотелия при СД. Механизмы ЭД при СД связаны с уменьшением синтеза и усилением распада универсального биологического ангиопротективного фактора – монооксида азота вследствие оксидативного стресса. Оксид азота вызывает расслабление гладких мышц сосудов за счет снижения концентрации кальция в цитоплазме, что приводит к вазодилатации; оказывает влияние на свертывание крови, подавляя агрегацию тромбоцитов и экспрессию молекул адгезии на моноцитах и нейтрофилах; предупреждает структурные изменения, ингибируя рост и миграцию гладкомышечных клеток. Кроме того, есть данные, что под воздействием инсулина происходит повышение выработки эндотелием вазоконстрикторных биологически активных веществ – эндотелина, тромбосана А2 и снижение секреции таких мощных вазодилататоров, как простаглицлин и оксид азота [11-14].

ЭД определяется как потеря эндотелием барьерных свойств, которая сопровождается усилением проницаемости сосудистой стенки для богатых холестерином липопротеидов и макрофагов, и служит основой для развития атеросклеротических изменений в интиму сосуда, способности регулировать толщину сосуда и управлять процессами коагуляции и фибринолиза.

Некоторые авторы [11,19] отмечают, что у 50% больных СД наблюдаются атерогенная гиперлипидемия и дислипидемия, характеризующиеся повышением сыровоточного уровня триглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛНПН, снижением уровня апопротеина А-1, холестерина липопротеидов высокой плотности.

Значительно увеличивается риск развития атеросклероза у больных СД при комбинированной дислипидемии [32].

Иницирующую роль в формировании ЭД у больных СД отводят накоплению конечных продуктов гликозилирования белков в субэндотелиальном пространстве и активации свободнорадикальных процессов с увеличением продукции супероксид-анионов [24,30,33]. Конечные продукты гликозилирования являются самостоятельными атерогенными факторами, поскольку способствуют повышению проницаемости эндотелия, усилению адгезии клеток крови, активации хемотаксиса моноцитов/макрофагов в артериальную стенку, пролиферации гладкомышечных клеток.

Гликозилирование способствует генерации супероксидных и гидроксильных радикалов, иницирующих окисление липопротеидов низкой плотности. При пассаже через эндотелий ЛПНП подвергаются окислению, и в интиму проникают в основном наиболее атерогенные перекисно-модифицированные ЛПНП, обладающие прямым цитотоксическим действием. Вызывая повреждение эндотелия, они

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

стимулируют адгезию моноцитов на его поверхности, взаимодействуют с факторами свертывания, активизируя экспрессию тромбопластина и ингибитора активации плазминогена, угнетают продукцию вазодилаторов и усиливают – вазоконстрикторов. Кроме того, накапливаясь в субэндотелиальном пространстве, они приобретают свойства макрофагов. Макрофаги секретируют биологически активные соединения, включая хемокины, митогены и факторы роста, которые стимулируют миграцию из меди и интиму гладкомышечных клеток и фибробластов, их пролиферацию, репликацию и синтез соединительной ткани [14,15].

Результатом этих процессов является дефицит оксида азота и, как следствие, нарушение иницируемых им реакций, что, возможно, становится одним из звеньев патогенеза диабетических осложнений, связанных с поражением сосудов у этих больных.

Нарушение продукции вазодилатирующих факторов в эндотелии реализуется в повышении реактивности микрососудов, выражающемся в усилении ответа на сосудосуживающие агенты.

ДЭ является одним из самых ранних признаков поражения сосудов у больных СД и может быть выявлена на начальных стадиях заболевания еще до появления атеросклеротических бляшек [13]. Она имеет большое значение и на поздних стадиях атеросклеротического поражения, так как нарушения эндотелийзависимой релаксации и повышенная адгезивность эндотелиальной выстилки могут способствовать спазму, развитию бляшки и последующему разрыву ее поверхности. Хотя связь между СД и патологией сосудов до конца не выяснена, считают, что в основе развития всех макрососудистых осложнений СД лежит потеря регуляторной способности эндотелия [34]. Все эти факты объясняют значительный научный и практический интерес исследователей к данной проблеме.

Литература

1. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. – 2004. – Т. 4, №1. – С. 21-22.
2. Алеева Г.Н., Журавлева М.В. Апоптоз в патогенезе атеросклероза // Фарматека. – 2005. – №8. – С. 28-31.
3. Александров А.А. Диагностика ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа: проблемы и решения // Мед. кафедра. – 2004. – №1. – С. 33-37.
4. Анциферов М.Б., Староверова Д.Н. Методы диагностики и лечения диабетической макроангиопатии // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, №27. – С. 1-7.
5. Арутюнов Г.Л. Коронарный атеросклероз. Новые данные для нового взгляда на вечную проблему // Сердце. – 2005. – Т. 4, №1. – С. 4-11.
6. Бабак О.Я., Топчий И.И. Окислительный стресс, воспаление и эндотелиальная дисфункция – ключевые звенья сердечно-сосудистой патологии при прогрессирующих заболеваниях почек // Украинский тер. журн. – 2004. – №4. – С. 10-17.
7. Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Д. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // Украинский тер. журн. – 2004. – №1. – С. 14-21.
8. Дедов И.И. Современная диабетология // Мед. кафедра. – 2004. – №1. – С. 18-20.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. – М.: Универсум паблишинг, 2003. – 237 с.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет»: Метод. рекомендации. – М., 2002. – 88 с.
11. Дзугоев С.Г., Можаяева И.В., Такоева Е.А. и др. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции // Фундамент. исследования. – 2014. – №4. – С. 198-204.
12. Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. Функциональное состояние эндотелия у больных АГ и ИБС // Кардиология. – 2000. – №6. – С. 56-59.
13. Кремнева Л.В., Шалаев С.В. Интерлейкин-6 и молекулы клеточной адгезии: связь с факторами риска и прогнозом ишемической болезни сердца // Клин. фармакол. и терапия. – 2004. – №5. – С. 78-81.
14. Полторак В.В. Сахарный диабет 2 типа: два патогенетиче-

ских дефекта – две мишени для терапевтического воздействия // Здоров'я України. – 2008. – №20. – С. 3-4.

15. Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Дудукина Е.А., Морозова О.И. Комплексная оценка эпизодов ишемии и вазомоторной функции сосудистого эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа // Кардиология. – 2007. – №4. – С. 28-31.

16. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия. – 2002. – №8. – С. 7-10.

17. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. – М., 2004. – 163 с.

18. Чернов Ю.Н., Красюкова В.А., Батищева Г.А., Мубаракшина О.А. Эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете и возможные пути фармакологической коррекции // Экспер. и клин. фармакол. – 2010. – Т. 73, №2. – С. 39-43.

19. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? // Рус. мед. журн. – 2001. – №9. – С. 22-26.

20. Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. – 2-е изд. – М.: Практика, 2005. – 344 с.

21. Шубина А.Т., Карпов Ю.А. Возможности предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, №19. – С. 1-8.

22. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. Metabolic Effects of Carvedilol and Metoprolol in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension // J.A.M.A. – 2004. – Vol. 292. – P. 2227-2236.

23. Beishuizen E.D., Tamsma J.T., Jukema J.W. et al. The effect of statin therapy on endothelial function in type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease // Diab. Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 1668-1674.

24. Bengel F.M., Abletshauser C., Neverve J. et al. Effects of nateglinide on myocardial microvascular reactivity in Type 2 diabetes mellitus – a randomized study using positron emission tomography // Diab. Med. – 2005. – Vol. 344 №22ю – P. 58-63.

25. Brandes R.P. Endothelial dysfunction and hypertension // Hypertension. – 2014. – Vol. 64, №5. – P. 924-928.

26. Charvat J., Michalova K., Chlumsky J. et al. The association between left ventricle diastolic dysfunction and endothelial dysfunction and the results of stress myocardial SPECT in asymptomatic patients with type 2 diabetes // J. Int. Med. Res. – 2005. – Vol. 14, №33. – P. 473-482.

27. Costa A., Casamitjana R., Casals E. et al. Effects of atorvastatin on glucose homeostasis, postprandial triglyceride response and C-reactive protein in subjects with impaired fasting glucose // Diab. Med. – 2003. – Vol. 112, №20. – P. 743-745.

28. Crespo M.J., Zalacain J., Dunbar D.C. et al. Cardiac oxidative stress is elevated at the onset of dilated cardiomyopathy in streptozotocin-diabetic rats // J. Cardiovasc. Pharmacol. Therap. – 2008. – Vol. 13, №1. – P. 64-71.

29. Deedwania P.C. Diabetes and vascular disease: common links in the emerging epidemic of coronary artery disease // Amer. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 91, №1. – P. 68-71.

30. Fegan P.G., Shore A.C., Mawson D. et al. Microvascular endothelial function in subjects with Type 2 diabetes and the effect of lipid-lowering therapy // Diab. Med. – 2005. – Vol. 123, №22. – P. 1670-1676.

31. Hwang M.H. Type 2 Diabetes: Endothelial dysfunction and Exercise // J. Exerc. Nutr. Biochem. – 2014. – Vol. 18, №3. – P. 239-244.

32. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced Diabetes // Diabetologia. – 2008. – Vol. 51. – P. 216-226.

33. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. American Diabetes Association // Diab. Care. – 2002. – Vol. 169 (Suppl.). – P. 74-77.

34. Steiner G. Treating lipid abnormalities in Patients with type 2 diabetes mellitus // Amer. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 88 (12A). – P. 37N-40N.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Турсунов Д.Х., Кадилова Д.А., Сабинова Р.А.

Изучение специальной литературы, посвященной проблеме сахарного диабета, показало, что дисфункция эндотелия, которая является одним из самых ранних признаков поражения сосудов у больных с этим заболеванием, может быть выявлена на начальных стадиях заболевания еще до появления атеросклеротических бляшек. Большое значение она имеет и на поздних стадиях атеросклеротического поражения. Хотя связь между СД и патологией сосудов до конца не выяснена, считают, что в основе развития всех макрососудистых осложнений СД лежит потеря регуляторной способности эндотелия. Все это объясняет интерес, которые исследователи проявляют к данной проблеме.

Ключевые слова: сахарный диабет, патология сосудов, дисфункция эндотелия, оксид азота, фактор Виллебранда.