

Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета

Сообщение I. Эндотелиальная дисфункция: этиология, патогенез и методы диагностики

А.И. Гоженко,
А.С. Кузнецова,
Е.С. Кузнецова,
Т.Н. Быць,
А.Б. Сусла

ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта, МЗ Украины»

Резюме. В лекции представлены современные данные об основных механизмах повреждения и восстановления эндотелия сосудов, о функциях эндотелия и методах диагностики эндотелиальной дисфункции (ЭД). Приведены результаты собственных исследований ЭД у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на додиализной и диализзависимой стадиях. Оценивали показатели эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии, содержание в плазме крови метаболитов оксида азота NO_2 - и NO_3 - и циркулирующих десквамационных эндотелиоцитов (ЦДЭ). Результаты свидетельствуют о необходимости комплексной и системной оценки ЭД, которая будет базироваться на исследовании сосудодвигательной функции эндотелия, изучении маркеров повреждения эндотелия, вазоконстрикторных и вазодилататорных субстанций, факторов ангиогенеза и регенерации эндотелия. Ранняя диагностика сосудистой системы будет способствовать разработке методов целенаправленной коррекции ЭД и контроля адекватности проводимого лечения.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, сахарный диабет, эндотелиальные прогениторные клетки, оксид азота, циркулирующие десквамационные эндотелиоциты.

Сахарный диабет (СД) и в XXI веке остается серьезной проблемой, и, несмотря на широкий спектр современных лекарственных препаратов,

* Адреса для листування (Correspondence): ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», вул. Канатна, 92, м. Одеса, 65039. Україна. E-mail: gozhenko@mail.ru

© А.И. Гоженко, А.С. Кузнецова, Е.С. Кузнецова, Т.Н. Быць, А.Б. Сусла

СД 1-го и 2-го типов неизбежно прогрессируют. Среди больных СД2 на момент установления диагноза до 50% пациентов уже могут иметь признаки сосудистой патологии, а заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) в настоящее время являются главной причиной смер-

VERTE ►

ти [1]. Высокий риск сосудистых осложнений СД2 дал основание Американской кардиологической ассоциации причислить его к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) [2].

При различных заболеваниях, сопровождающихся повреждением ССС, основными нарушениями являются поражения сосудов — микро- и макроангиопатии, что во многом обусловлено нарушениями эндотелия сосудов [3].

Эндотелий — самостоятельный эндокринный орган массой 1,5-2,0 кг, регулирующий процессы тканевого гомеостаза, сосудистый тонус, коагуляцию, миграцию и пролиферацию клеток, берущий участие в реакциях воспаления, механизмах регенерации и фиброза, определяющий фильтрационную способность почек, диффузию воды и электролитов, продуктов метаболизма и др. [4, 5]. Вместе с тем, эндотелий часто вовлекается в патологические процессы и становится объектом химического, физического и иммунного воздействия. Поэтому сохранение структурной и функциональной целостности эндотелия сосудов имеет большое значение для поддержания сосудистого гомеостаза.

Известно, что эндотелий способен продуцировать биологически активные вещества (БАН) [6, 7, 8, 9], которые поддерживают тонус нижележащих гладкомышечных клеток сосудов (ГМК), сохраняют неадгезивность интимы, влияют на воспалительные и иммунные механизмы в сосудистой стенке [10]. Эндотелиоциты, помимо барьерной, выполняют множество функций в тесной взаимосвязи с ГМК [10]. Так, регуляцию тонуса сосудов связывают во многом с синтезом БАН эндотелиоцитами. В результате изменения физических, химических и гуморальных параметров окружающей эндотелиальные клетки среды эндотелиоциты начинают вырабатывать целый ряд БАН: сосудорасширяющих веществ — оксида азота (NO), простаглицлина (PGI_2), брадикинина, эндотелий-продуцируемого гиперполяризующего фактора (EDHF); сосудосуживающих веществ — эндотелина-1, простаглицлина H_2 , супероксид-аниона, ангиотензина II, тромбосана A_2 [12].

Оксид азота является основным фактором, определяющим сосудистый тонус, может регулировать и распределять кровоток в различных сосудистых бассейнах, изменяя диаметр как крупных, так и мелких артерий и артериол [10] за счет стимуляции гуанилатциклазы и увели-

чения внутриклеточной концентрации цГМФ. цГМФ, в свою очередь, снижает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , вследствие чего происходит вазодилатация [13]. Помимо регуляции сосудистого тонуса, оксид азота обладает множеством дополнительных уникальных функций, что и делает его основным фактором антиатерогенеза. NO как универсальная сигнальная молекула подавляет адгезию тромбоцитов к эндотелию и их агрегацию, обладает противовоспалительными свойствами, регулирует синтез и распад внеклеточного матрикса, предупреждает миграцию и пролиферацию клеток, контролирует транскрипцию генов. Более того, NO действует как вторичный мессенджер для многих ростовых факторов, пептидов, факторов свертывания крови и гормонов, способствует трансэндотелиальной миграции лейкоцитов и предшественников эндотелиальных клеток [5, 13].

Наряду с этим эндотелий участвует в регуляции свертываемости крови (образовании активаторов и ингибиторов фибринолиза, про- и антитромботических факторов) и проницаемости стенки сосудов (свободные радикалы, протеинкиназа C) [7, 15].

Также установлена способность эндотелия регулировать адгезивные свойства стенки сосудов (экспрессия молекул адгезии — ICAMs, VCAMs, а также E- и P-селектинов). При участии P- и E-селектинов обеспечивается ролинг лейкоцитов, а ICAMs и VCAMs, взаимодействуя с соответствующими лигандами белых клеток крови, обеспечивают их адгезию [13, 15].

В условиях патологии показано участие эндотелия в ремоделировании сосудов за счет тромбоцитарного фактора роста, инсулиноподобного фактора роста, фактора роста фибробластов, трансформирующего фактора роста.

Традиционно считалось, что процессы восстановления эндотелия связаны с механизмами активации, пролиферации и миграции собственных клеток. Однако в результате открытия циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) восстановление целостности эндотелия стали связывать с ними. Циркулирующие прогениторные клетки были описаны в 1997 г. как циркулирующие предшественники эндотелиальных клеток, участвующие в механизмах ангиогенеза у взрослых [17, 18]. После первого упоминания об этих клетках в последующие 15 лет в литературе появилось боль-

шое количество статей на эту тему, что позволило сформировать представление о сущности, функции и регуляции ЭПК. В многочисленных экспериментальных работах было показано активное участие ЭПК в процессах васкулогенеза и репарации эндотелия [19]. Количество циркулирующих ЭПК невелико и составляет 1-5% от общей популяции клеток костного мозга и менее чем 0,0001-0,01% циркулирующих в крови периферических мононуклеарных клеток.

Идентификация ЭПК является сложной задачей. Для выделения их из периферической крови в настоящее время используется 2 подхода: анализ культуры и колониеобразования и выбор субпопуляций на основе поверхностных маркеров. В клинической практике золотым стандартом определения ЭПК является метод проточной цитометрии. Однако в настоящее время не существует стандартных маркеров для идентификации ЭПК, ни одна из предложенных комбинаций маркеров не может считаться полностью специфичной для них [20]. Наиболее часто для определения этих клеток используется совместная экспрессия поверхностных маркеров CD34, CD133 (проминин 1), VEGFR2 (рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста 2), также известный как KDR (рецептор домена киназной вставки) или Flk-1 (фетальная печеночная киназа) [21]. Asahara T. и соавт. впервые охарактеризовали ЭПК как субпопуляцию CD34⁺-гемопозитических клеток-предшественников. Авторы сообщили, что CD34-позитивные мононуклеарные клетки периферической крови способны дифференцироваться в эндотелиальные клетки *in vitro*. Через 7 дней культивирования количество клеток, совместно экспрессирующих CD34 и VEGFR-2, увеличивается. Данные клетки также экспрессируют и другие эндотелиальные маркеры, такие как CD31 (молекула адгезии тромбоцитов 1 и клеток эндотелия – PECAM-1), eNOS (эндотелиальная NO-синтаза), Tie-2 (тирозинкиназный рецептор), E-селектин, что подтверждает предположение о способности данных клеток дифференцироваться в эндотелиальные. Кроме того, показано, что CD34⁺KDR⁺ клетки в процессе культивирования через 7 дней имеют низкую экспрессию общего лейкоцитарного антигена CD45 [17]. Эти выводы подтверждены последующими исследованиями [22]. Фенотип ЭПК, описываемый формулой CD34⁺KDR⁺, является наиболее распространенным. Недавно

было установлено, что CD34-позитивные клетки экспрессируют CD133 (проминин-1). CD133 является трансмембранным белком, находится на более ранних ЭПК и не встречается на зрелых клетках [23]. Данный показатель также использовался для идентификации ЭПК и был принят в качестве альтернативного и дополнительного маркера для обозначения «истинных» ЭПК. Некоторые авторы предполагают, что определение антигена CD133 повышает специфичность идентификации ЭПК [24]. К сожалению, количество CD34⁺KDR⁺CD133⁺ клеток в периферической крови значительно ниже, что делает количественное определение клеток менее надежным и достоверным [25]. Некоторые исследователи используют другие маркеры клеточной поверхности в качестве эндотелиальных маркеров, такие как фактор Виллебранда, CD31 и CD144 (кадагерин сосудистого эндотелия). Следует отметить, что данные антигены являются маркерами фактически зрелых клеток эндотелия [26]. Обнаружено, что клетки моноцитарно-макрофагальной линии способны дифференцироваться в зрелые эндотелиальные клетки, а также стимулировать ангиогенез. Все более сложные антигенные фенотипы могут быть более специфичными для ЭПК, но в то же время иметь более низкую воспроизводимость, что ограничивает их применение в клинической практике. Таким образом, более сложные антигенные комбинации, несмотря на предоставление дополнительной информации о клетках, не повышают эффективность определения клеток в качестве клинических биомаркеров [27]. Суммируя вышесказанное, можно утверждать, что идеальный фенотипический профиль ЭПК, по сегодняшним представлениям, имеет минимальный антигенный состав, включающий один маркер стволовой клетки (обычно CD34 и/или CD133) и один эндотелиальный маркер (обычно VEGFR-2) с низкой экспрессией или отсутствием их общего лейкоцитарного антигена CD45.

В ответ на повреждение или ишемию периферических тканей происходят выход ЭПК из костного мозга (КМ) в кровь и их миграция в область повреждения. Поступление ЭПК в зону повреждения представляет собой сложный скоординированный многоступенчатый процесс, включающий мобилизацию, хемотаксис, адгезию, трансэндотелиальную миграцию и дифференцировку клеток с участием факторов роста, хемокинов и молекул адгезии [28, 18]. Основ-

ными факторами мобилизации ЭПК являются: SDF-1 (хемокин стромальный фактор 1), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), HIF-1A (индуцированный гипоксией фактор 1A), эритропоэтин, эстрогены и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) [29]. Одним из основных факторов, стимулирующих мобилизацию ЭПК, является VEGF, функция которого состоит в активации пролиферации, дифференцировки ЭПК и хемотаксиса клеток в зону повреждения или ишемии [28]. SDF-1 продуцируется стромальными клетками костного мозга (КМ) и выступает в роли мощного хемотаксиса для ЭПК. SDF-1, связываясь с рецептором CXCR-4 на ЭПК, стимулирует целенаправленную миграцию клеток в зону ишемии [32]. Механизм мобилизации клеток опосредуется PI3K/Akt сигнальным путем (фосфатидилинозитол-3-киназой) через активацию фермента eNOS (эндотелиальная синтаза оксида азота), что приводит к повышению синтеза NO из L-аргинина. Мобилизация ЭПК из КМ также зависит от продукции NO и локальной активности MMP (матриксные металлопротеиназы), в частности MMP-9. MMP-9 способствуют освобождению ЭПК от адгезивного взаимодействия с клетками стромы, что приводит к выходу ЭПК в периферическую кровь [29]. После выхода из КМ ЭПК мигрируют в зону повреждения и действуют в одном из трех направлений: интеграции (восстановление поврежденного участка), образования новых сосудов и паракринном (выделение ангиогенных факторов). Последующая адгезия ЭПК к клеткам эндотелия и трансмиграция клеток через эндотелиальный монослой осуществляется при помощи селектинов: P-селектина, E-селектина и молекул адгезии: ICAM-1 (молекула клеточной адгезии) и PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule 1, или CD31), а также интегринов A4, β 1, β 2, β 3 и β 5, что облегчает связывание ЭПК с поврежденным участком эндотелия. После процессов мобилизации, миграции, адгезии, инвазии клеток происходит дифференцировка ЭПК в зрелые клетки эндотелия [28].

Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке. Именно эти клетки первыми встречаются с реактивны-

ми свободными радикалами, с окисленными ЛПНП, лекарственными препаратами и тяжелыми металлами, с продуктами обмена веществ, которые индуцируют повреждение эндотелия [30]. Влияние физических факторов, таких как ионизирующее и ультрафиолетовое излучение также приводит к дисфункции эндотелия. Механическое воздействие высокого гидростатического давления внутри выстилаемых им сосудов при артериальной гипертензии является одним из основных факторов повреждения эндотелия [30, 32]. Следует отметить роль иммунных факторов, таких как аутоантитела, иммунные комплексы, сенсibilизированные лимфоциты и др., способствующих развитию ангиопатий, а также роль наследственных структурно-функциональных нарушений сосудов в патогенезе эндотелиальной дисфункции. Кроме того, факторами риска ЭД являются курение, частые стрессовые ситуации, преклонный возраст.

Эндотелиальной дисфункцией (ЭД) принято называть дисбаланс между факторами, обеспечивающими местные процессы регуляции гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку, и сосудистым тонусом [34].

Основным первичным клинко-патогенетическим проявлением повреждения эндотелия является нарушение его функции, что определяется как дисфункция эндотелия. Согласно современной гипотезе сосудистых осложнений, первичное повреждение начинается на уровне эндотелия сосудов и, таким образом, ЭД, ассоциированная с окислительным стрессом, рассматривается как ранний предиктор кардиоваскулярных заболеваний [34].

ЭД связана с большинством ССЗ, таких как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность, заболевание периферических артерий, сахарный диабет (СД), а также с хронической болезнью почек (ХБП) [34, 36].

В недавнем исследовании [37] показано, что кальцификация сосудов, опосредованная повреждением/дисфункцией эндотелия и ассоциированная со снижением почечной функции, через механизмы кардиоваскулярного ремоделирования вносит свой вклад в кардиоренальный континуум.

Ведущими проявлениями ЭД являются нарушение эндотелийзависимой вазодилатации сосудов (ЭЗВД) и повышение адгезивности эндотелиальной выстилки сосуда [37].

Поскольку ЭД связана с дисбалансом между продукцией вазодилататоров и вазоконстрикторов, тромбогенных и атромбогенных факторов, ангиогенных субстанций их ингибиторов, выделяют вазомоторную, тромбофилическую, адгезивную и ангиогенную формы [12, 13]. Повышенная адгезивность эндотелия и неконтролируемая остановка лейкоцитов составляют основу адгезивной формы ЭД и играют важную роль в патогенезе воспаления при атеросклерозе и других патологических процессах. Развитие тромбофилического варианта ЭД обусловлено нарушением соотношения факторов, которые индуцируют адгезию и агрегацию тромбоцитов, тромбогенез, подавляют фибринолиз (фактор Виллебранда, фактор активации тромбоцитов, тромбоксан А2, тканевой фактор и др.), и атромбогенных веществ (NO, простаглицин, тромбомодулин, t-PA и др.) с преобладанием первых [12]. Значительное снижение тромборезистентности сосудов зарегистрировано при атеросклерозе, АГ, СД, опухолевых заболеваниях. Деэндотелизация сосудов с обнажением базальной мембраны и накоплением продуктов распада клеток, фибрина, эритроцитарных сладжей, продуктов гемолиза и других факторов, которые повышают внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов, приводят к развитию хронического ДВС-синдрома и других осложнений [38]. Ангиогенная форма ЭД связана с патологическим ангиогенезом — чрезмерной активностью VEGF-A и других ростовых факторов, нарушением в системе регуляторов ангиогенеза (ангиопоетины, ангиостатин и т.д.). И, наконец, вазомоторная форма ЭД обусловлена дефектом в работе эндотелиальных вазоактивных субстанций и имеет большое значение в механизмах как системного повышения АД, так и локального ангиоспазма [12, 13].

Изменение эндотелийзависимой релаксации сосудов происходит по множеству причин: снижение продукции NO, усиленная инактивация вазодилататоров, ослабленная диффузия NO к нижележащим гладкомышечным клеткам, снижение доступности запасов L-аргинина — предшественника NO, усиленное разрушение NO свободными радикалами кислорода, повышенное образование вазоконстрикторов [40]. ЭД также включает в себя ускоренное слушивание эндотелия капилляров, ослабление межклеточных соединений, нарушение синтеза белков, а также нарушение экспрессии и образования гликопротеи-

дов адгезии на эндотелиоцитах. Это способствует прикреплению моноцитов и лейкоцитов, а также их миграции через базальную мембрану [6]. Эндотелиальные клетки как крупных, так и мелких сосудов являются инсулиннезависимыми клетками. Поэтому в условиях гипергликемии при СД глюкоза беспрепятственно может проникать в эндотелиальные клетки, вызывая патологические биохимические реакции внутри клеток, являющиеся важной причиной развития ЭД. Гипергликемия задерживает репликацию эндотелиоцитов и способствует гибели клеток путем усиления окислительных процессов и гликирования [6]. ЭД является интегрированным синдромом инсулинорезистентности, углубляет ее, увеличивает реактивность сосудов, провоцирует кардиоваскулярные нарушения [41].

ЭД является одним из самых ранних признаков поражения сосудов у больных СД и может быть выявлена на начальных стадиях заболевания, еще до появления атеросклеротических бляшек, сохраняет свою актуальность и на поздних стадиях атеросклеротического поражения, поскольку нарушения эндотелийзависимой релаксации сосудов и повышенная адгезивность эндотелиальной выстилки могут провоцировать спазм, формирование и рост бляшки с последующим ее разрывом [47].

Следовательно, ЭД проявляется также нарушением регуляции сосудистого тонуса и, как следствие, центральной и периферической гемодинамики. Вторым следствием является нарушение транспорта веществ через сосудистую стенку. Одним из основных проявлений этого следует считать накопление липидов в сосудистой стенке и вовлечение в атерогенез.

Следует отметить, что жирные кислоты, используемые клетками, высвобождаются только на уровне стенки сосудов [48, 49]. По сути дела липопротеины (ЛП) доставляют триглицериды только к эндотелиальным клеткам, и под воздействием липопротеинлипазы (ЛПЛ) происходит расщепление триглицеридов, хиломикронов и ЛПОНП на жирные кислоты и глицерин. ЛПЛ — это фермент, обеспечивающий потребление экзогенных жиров тканями, который локализован на эндотелии сосудов, к нему «прикрепляются» протеогликаны цепями гепарансульфата. Фермент в организме существует в виде двух форм — печеночной (гепаринвысвобожденная липаза печени) и внепеченочных

Лекції

липаз. ЛПЛ, или внепеченочная липаза, определяется главным образом в жировой ткани и скелетных мышцах, где она связана с гликозаминогликанами, локализованными на обращенной в просвет сосуда (люминальной) поверхности капиллярного эндотелия [50]. Фермент активируется гепарином и белком апоС-II и подавляется хлористым натрием и протаминасульфатом [52]. ЛПЛ активнее в катаболизме ЛП, богатых триглицеридами, чем печеночная, и гидролиз триглицеридов происходит в основном внутри капилляров жировой ткани, скелетных мышц и сердечной мышцы [49, 52]. Взаимосвязь инсулинорезистентности, компенсаторной гиперинсулинемии и наиболее типичных нарушений липидного профиля представляется следующим образом. При гиперинсулинемии увеличивается синтез ЛПОНП печенью. Удаление их из крови регулируется ферментом внепеченочных ЛПЛ, который в свою очередь находится под контролем концентрации инсулина в крови [54, 55]. При ожирении, СД2 и, вероятно, вообще при синдроме инсулинорезистентности как печеночная ЛПЛ, так и ЛПЛ жировой ткани оказываются резистентными к действию инсулина [55, 57]. Сочетание повышенного синтеза ЛПОНП (вторичного по отношению к гиперинсулинемии) и нарушение удаления их из крови (вторичное по отношению к действию инсулина на ЛПЛ) вызывает повышение концентрации ЛПОНП и ТГ в плазме крови [58].

Нарушение функции ЛПЛ способствует также снижению содержания ЛПВП в крови [59, 60]. Кроме того, распад самих ЛПВП при гиперинсулинемии ускорен, что имеет четкую обратную корреляцию с содержанием инсулина в плазме крови натошак [61, 62, 63].

Наконец, следует обратить особое внимание на роль повреждения эндотелия в тромбогенезе. Установлено, что при СД2 существует взаимосвязь между нарушением микроциркуляции, в частности повышенной агрегацией тромбоцитов, степенью гипоксии и уровнем холестерина. Показатели первой фазы агрегации тромбоцитов у больных СД2, как правило, не изменены, а их агрегация при присоединении и прогрессировании диабетических микро- и макроангиопатий значительно усилена во второй, необратимой фазе, которая зависит от превращения арахидоновой кислоты (АК) в лабильные простагландины (РСІ₂) и тромбоксаны (ТХА₂) [64, 65].

Известно, что сохранение баланса между РСІ₂ и ТХА₂ является одним из определяющих факторов поддержания оптимального кровотока в любом органе, а динамическое равновесие между состоянием сосудистой стенки и активностью тромбоцитов во многом контролируется функционированием системы РСІ₂-ТХА₂. РСІ₂ обладает выраженным вазодилаторным эффектом, тормозит процессы агрегации кровяных пластинок, играет цитопротекторную роль. Подавление синтеза РСІ₂ сопровождается уменьшением его эффектов в *locus minorum* эндотелия и, как следствие, интенсивной аккумуляцией микротромбов, что в сочетании с влиянием биологически активных субстанций тромбоцитов способствует вазоконстрикции и создает патофизиологическую почву для развития ССЗ.

Гиперактивное состояние тромбоцитов при СД2, вероятно, опосредовано нарушением метаболизма АК в них, а факторами гиперпродукции ТХА₂ у больных СД2, возможно, является хроническая гипергликемия, увеличение содержания АК в фосфолипидах мембран тромбоцитов, рост активности фосфолипазы А₂ и тромбоксансинтетазы, снижение уровня цАМФ в тромбоцитах, угнетение чувствительности аденилатциклазы, увеличение концентрации неэтерифицированных жирных кислот и циркулирующих иммунных комплексов, снижение уровня глутатиона, активности глутатионпероксидазы в тромбоцитах, а также дефицит витамина Е и т.д. [12, 66]. Ведущими факторами, которые способствуют подавлению синтеза РСІ₂ при СД2, является снижение активности фосфолипазы А₂, высвобождение АК из фосфолипидов мембран эндотелиоцитов, повышение уровня ТГ, общего холестерина, холестерина ЛПНП [67, 68]. смещение баланса в системе РСІ₂-ТХА₂ в сторону образования ТХА₂, увеличение показателей соотношения ТХВ₂/6k-PGF_{1a} могут способствовать более выраженному проагрегантному и сосудосуживающему эффектам, нарушению реологических свойств крови, усилению адгезии форменных элементов к эндотелию. Взаимодействие тромбоцитов с поврежденной и/или неповрежденной сосудистой стенкой в области пониженного кровотока не требует активации свертывающей системы крови и происходит без ее участия. В результате образуются рыхлые тромбоцитарно-эритроцитарные тромбы, что объясняет неэффективность антикоагулянтов в ряде случа-

ев [67]. Значительное увеличение соотношения $\text{TXB}_2/\text{6kPGF}_{1a}$, вероятно, свидетельствует о степени нарушения структуры и функций биологических веществ в условиях гипергликемизации и дает основание трактовать изменения соотношения $\text{TXB}_2/\text{6k-PGF}_{1a}$ как прогностически неблагоприятный признак, указывающий на присоединение ЭД у больных СД2 [68].

Вскоре после открытия роли эндотелия в регуляции тонуса сосудов стали появляться методы исследования и оценки ЭД. Первые тесты носили инвазивный характер и поэтому были не пригодны для применения на больших группах обследуемых. В 1992 г. D. Celermajer et al. [69] предложили неинвазивный тест, позволяющий определить эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии ультразвуковым методом, используя пробу с реактивной гиперемией, анализируя параметры изменения напряжения смещения при прекращении/восстановлении кровотока в плечевой артерии (ПА).

К настоящему времени разработано и стандартизировано много способов инструментальной оценки функциональной активности эндотелия. Для этого исследуют сосудодвигательную функцию эндотелия с помощью фармакологических проб, проб с реактивной гиперемией, с холодным или ментальным стрессом и некоторых других. Для регистрации динамики кровотока в различных сосудистых бассейнах используют, главным образом, ультразвуковую доплерографию; для исследования периферического сосудистого сопротивления — окклюзионную плетизмографию. Для исследования кровотока в сердце в отдельных случаях применяется ангиография или позитронно-эмиссионная томография [12, 70]. Не менее важным методом оценки выраженности ЭД в клинических условиях является лабораторная диагностика — оценка содержания в крови различных факторов, образующихся в эндотелии. Главное, чтобы концентрация БАВ и их метаболитов, характеризующих состояние эндотелия, были максимально сопоставимы со структурно-функциональными изменениями эндотелиального плацдарма [71]. Не все показатели крови имеют одинаковую диагностическую ценность, поскольку значительная часть маркеров ЭД образуется не только в эндотелии, но и в других клетках. Поэтому выбор тестов, позволяющих адекватно качественно и количественно оценить

ЭД, является актуальной задачей современной науки и практики.

По скорости образования в эндотелии различных факторов (что связано во многом с их структурой), а также по преимущественному направлению секреции этих веществ (внутриклеточная или внеклеточная) [12] разделяют вещества эндотелиального происхождения на следующие группы:

1. Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в кровь или вне сосудов (NO, простагландин). Скорость образования этих факторов связана с быстро меняющимися условиями регуляции, и их изменения могут свидетельствовать об активации и дисфункции эндотелия.
2. Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него в условиях стимуляции гистамином, тромбином, цитокинами, системой комплемента (фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена), а также при активации и повреждении эндотелия.
3. Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, PAI-1).
4. Факторы, синтезируемые и накапливаемые эндотелием (тканевой фактор, t-PA) либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина С), высвобождение которых в кровь наблюдается при повреждении эндотелия.

Еще одним методом косвенной оценки функционального состояния эндотелия является исследование содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с ЭД [71]. К таким факторам относятся холестерин, гомоцистеин, малоновый диальдегид, асимметричный диметиларгинин, липопротеин А, ксантиноксидаза, провоспалительные цитокины и др.

На сегодняшний день в изучении различных патологических процессов обоснованным является определение плазменного содержания десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов (ЦДЭ) — общепризнанного морфологического маркера повреждения эндотелия, показателя баланса между гибелью клеток и их регенерацией [73, 74]. Количество ЦДЭ харак-

Лекції

теризует степень повреждения сосудистой стенки, уровень десквамации эндотелия, причем одним из молекулярных механизмов десквамации эндотелиоцитов является интернализация VE-кадгерина [74, 75]. ЦДЭ и эндотелиальные микрочастицы могут принимать участие в формировании провоспалительного фенотипа сосудистой стенки, играть роль в атерогенезе, ухудшении ангиогенеза, способствовать сосудистой кальцификации и артериальной жесткости [77, 77]. Более того, согласно данным литературы [73, 74, 79], количество ЦДЭ коррелирует с другими маркерами повреждения и активации эндотелия, такими как фактор Виллебранда, тромбомодулин, Е-селектин, а также с потокзависимой дилатацией артерий, что подтверждает их диагностическую ценность.

Примером необходимости комплексного подхода к диагностике ЭД могут служить наши исследования, свидетельствующие о том, что накопление ЦДЭ и снижение ЭЗВД плечевой артерии с достаточно высокой информативностью дискриминируют пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на додиализной и диализзависимой стадиях (табл.) [37].

В то же время, по содержанию в плазме крови метаболитов оксида азота NO_2^- и NO_3^- различий между этими группами не выявлено.

Таким образом, в современных условиях оценка ЭД при СД должна иметь комплексный и системный характер, базироваться на исследовании сосудодвигательной функции эндотелия, изучении маркеров повреждения эндотелия, вазоконстрикторных и вазодилаторных субстанций и, несомненно, факторов ангиогенеза и регенерации эндотелия. Ранняя диагностика сосудистой системы, в том числе и диабетической

нефропатии, будет способствовать разработке методов целенаправленной коррекции ЭД, контроля адекватности проводимого лечения.

Список использованной литературы

1. Сухарева О.Ю., Шестакова М.В. Современные стандарты и рекомендации терапии сахарного диабета 2: фокус на метформин // Consilium medicum. — 2009. — Т. 11, № 12. — С. 18-24. (Sukhareva O.Yu., Shestakova M.V. Modern standards and recommendations for the therapy of diabetes mellitus 2: focus on metformin // Consilium medicum. — 2009. — Vol. 11, № 12. — P. 18-24).
2. Steinmetz A., Fenselau S., Schrezenmeir Y. Treatment of dyslipoproteinemia in the metabolic syndrome // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 2001. — Vol. 109, № 4. — P. 548-559.
3. Кузнецова Е.С., Кузнецова А.С., Шухтин В.В., Гоженко А.И. Особенности осморегулирующей функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа // Український журнал нефрології і діалізу. — 2015. — № 4 (49). — С. 21-26. (Kuznetsova Ye.S., Kuznetsova A.S., Shukhtin V.V., Gozhenko A.I. Особенности осморегулирующей функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа // Ukrain's'kiy zhurnal nefrologii i dializu. — 2015. — № 4 (49). — P. 21-26).
4. Жилок В.И., Мамчур В.И. Роль эндотелия в механизмах нейропротекторного действия ноотропных средств в условиях гипергликемии // Журнал НАМН України. — 2013. — Т. 19, № 2. — С. 184-193. (Zhilyuk V.I., Mamchur V.I. The role of the endothelium in the mechanisms of neuroprotective action of nootropic agents in conditions of hyperglycemia // Zhurnal NAMN Ukraini. — 2013. — Vol. 19, № 2. — P. 184-193).
5. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия // Нefрология. — 2009. — Т. 13, № 3. — С. 24-32. (Shishkin A.N., Lyndina M.L. Endothelial dysfunction, metabolic syndrome and microalbuminuria // Nefrologiya. — 2009. — Vol. 13, № 3. — P. 24-32).
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. — М.: Универсум Паблишинг, 2000. — 239 с. (Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetic nephropathy. — M.: Universum Publishing, 2000. — 239 p.).
7. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов — основной регулятор местного кровотока // Вестник КРСУ. — 2003. — № 7. — С. 11-21. (Lupinskaya Z.A. Endothelium of vessels — the main regulator of local blood flow // Vestnik KRSU. — 2003. — № 7. — P. 11-21).
8. Potenza M.A., Gagliardi S., Nacci C. Endothelial dysfunction in diabetes: from mechanisms to therapeutic targets // Curr. Med. Chem. — 2009. — Vol. 16, № 1. — P. 94-112.
9. Avogaro A., de Kreutzenberg S.V., Fadini G. Endothelial dysfunction: causes and consequences in patients with diabetes mellitus // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2008. — Vol. 82 (Suppl. 2). — P. S94-S101.
10. Furchgott R., Zawadzki J. The obligatory role of endothelial cell to relaxation of the arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. — 1980. — Vol. 299 — P. 373-376.
11. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции // РМЖ. Эндокринология. — № 27. — С. 1694-1699. (Ametov A.S., Solov'yeva O.L. Cardiovascular complications in diabetes mellitus: pathogenesis and ways of correction // RMZH. Endocrinologia. — № 27. — P. 1694-1699).
12. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия. — 2008. — Т. 14, № 4. — P. 315-319. (Shishkin A.N., Lyndina M.L. Endothelial dysfunction and hypertension // Arterial'naya gipertenziya. — 2008. — Vol. 14, № 4. — P. 315-319).
13. Arnold W.P., Mittal C.K., Murad F. Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3': 5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1977. — Vol. 74. — P. 3203-3207.
14. Панина И.Ю., Румянцев А.Ш., Меншутина М.А. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор

Таблица. Сравнительная характеристика показателей структурно-функционального состояния эндотелия у больных с додиализной и диализзависимой ХБП (M±m)

| Показатель | ХБП | | Z | p |
|-----------------------------|---------------------|------------------------|-------|--------|
| | додиализная (n=167) | диализзависимая (n=94) | | |
| Потокзависимая дилатация, % | 6,44±0,34 | 4,33±0,49 | 3,72 | <0,001 |
| K, усл. ед. | 0,061±0,005 | 0,030±0,006 | 4,16 | <0,001 |
| NO_2^- , ммоль/л | 0,065±0,001 | 0,077±0,002 | 5,33 | <0,001 |
| NO_3^- , ммоль/л | 1,16±0,01 | 1,26±0,02 | 3,84 | <0,001 |
| ЦДЭ, ×10 ⁴ /л | 9,8±0,2 | 16,3±0,4 | 11,23 | <0,001 |

Примечание: K — чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига; NO_2^- — нитрит-анион, NO_3^- — нитрат-анион.

- литературы и собственные данные // Нефрология. — 2007. — Т. 11, № 4. — С. 28-46. (Panina I. Yu., Rumyantsev A. Sh., Menshutina M.A. Features of endothelial function in chronic kidney disease. Review of literature and personal data // Nefrologiya. — 2007. — Vol. 11, № 4. — P. 28-46).
15. Perneby C. Studies of platelet function, and effects of aspirin and clopidogrel treatment // Stockholm: Karolinska Institutet. — 2011. — 62 p.
 16. Маньковський Б.М., Могильницька Л.А., Могильницька О.Є. Вміст адгезійних молекул, Е-селектину та ендотелійзалежна дилатація у хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями, які хворіють із дитинства, та в осіб молодого віку з ожирінням // Ендокринологія. — 2015. — Т. 20, № 4. — С. 696-700. (Man'kovskiy B.M., Mohil'nits'ka L.A., Mogil'nits'ka O.Ye. The content of adhesion molecules, E-selectin and endothelium-dependent dilatation in patients with type 1 diabetes with microangiopathy who are suffering from childhood, and young adults with obesity // Endokrynolohia. — 2015. — Vol. 20, № 4. — S. 696-700).
 17. Asahara T. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis // Science. — 1997. — Vol. 275, N5302. — P. 964-966.
 18. Руда М.М., Парфенова Е.В., Карпов Ю.А. Предшественники эндотелиальных клеток: роль в восстановлении функции эндотелия и перспективы терапевтического применения // Кардиология. — 2008. — № 1. — С. 66-73. (Ruda M.M., Parfenova E.V., Karpov Yu.A. Precursors of endothelial cells: a role in restoring endothelial function and the prospects of therapeutic use // Kardiologiya. — 2008. — № 1. — P. 66-73).
 19. Hazarika S., Dokun A.O., Li Y. Impaired angiogenesis after hindlimb ischemia in type 2 diabetes mellitus: differential regulation of vascular endothelial growth factor receptor 1 // Circ. Res. — 2007. — Vol. 101, № 9. — P. 948-956.
 20. Khan S.S., Solomon M.A., McCoy J.P. Detection of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells by flow cytometry // Cytometry Part B: Clinical Cytometry. — 2005. — Vol. 64, № 1. — P. 1-8.
 21. Peichev M., Naiyer A.J., Pereira D. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors // Blood. — 2000. — Vol. 95, № 3. — P. 952-958.
 22. Shi Q., Rafii S., Wu M.H. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells // Blood. — 1998. — Vol. 92, № 2. — P. 362-367.
 23. Gehling U.M., Ergun S., Schumacher U. In vitro differentiation of endothelial cells from AC133-positive progenitor cells // Blood. — 2000. — Vol. 95, № 10. — P. 3106-3112.
 24. Masuda H., Alev C., Akimaru H. Methodological development of a clonogenic assay to determine endothelial progenitor cell potential // Circulation research. — 2011. — Vol. 109, № 1. — P. 20-37.
 25. Case J., Mead L.E., Bessler W.K. Human CD34+AC133+VEGFR-2+ cells are not endothelial progenitor cells but distinct, primitive hematopoietic progenitors // Exp. Hematol. — 2007. — Vol. 35, № 7. — P. 1109-1118.
 26. Bethel K., Lutgen M.S., Damani S. Fluid phase biopsy for detection and characterization of circulating endothelial cells in myocardial infarction // Physical biology. — 2014. — Vol. 11, № 1. — P. 20-37.
 27. Fadini G.P., Losordo D., Dimmeler S. Critical re-evaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use // Circulation research. — 2012. — Vol. 110, № 4. — P. 624-637.
 28. Caiado F., Dias S. Endothelial progenitor cells and integrins: adhesive needs // Fibrogenesis & tissue repair. — 2012. — Vol. 5. — P. 4.
 29. Urbich C., Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology // Circulation research. — 2004. — Vol. 95, № 4. — P. 343-353.
 30. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома // РМЖ. — 2001. — № 2. — С. 88. (Shestakova M.V. Endothelial dysfunction — the cause or effect of metabolic syndrome // RMZH. — 2001. — № 2. — P. 88).
 31. Перцева Н.О. Вплив тривалої антигіпертензивної терапії на структуру зв'язків між показниками ендотеліальної дисфункції і тромбоцитарного гемостазу у хворих із компенсованим цукровим діабетом 2 типу // Ендокринологія. — 2015. — Т. 20, № 1. — С. 414-419. (Pertseva N.O. Effect of long antihypertensive therapy on structure of relationships between indicators of endothelial dysfunction and platelet hemostasis in patients with compensated type 2 diabetes // Endokrynolohia. — 2015. — Vol. 20, № 1. — P. 414-419).
 32. Мичурова М.С., Калашников В.Ю., Смирнова О.М., Кононенко І.В., Іванова О.Н. Роль ендотеліальних прогениторних кліток в розвитку ускладнень сахарного діабета // Сахарний діабет. — 2015. — № 1. — С. 24-32. (Michurova M.S., Kalashnikov V.Yu., Smirnova O.M., Kononenko I.V., Ivanova O.N. The role of endothelial progenitor cells in the development of diabetes mellitus complications // Sakharnyy diabet. — 2015. — № 1. — P. 24-32).
 33. Зотова І.В., Затеїщикова Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота і розвиток атеросклероза // Кардиологія. — 2002. — № 4. — С. 58-67. (Zotova I.V., Zateyshchikova D.A., Sidorenko B.A. Synthesis of nitric oxide and the development of atherosclerosis // Kardiologiya. — 2002. — № 4. — P. 58-67).
 34. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 2673-2678.
 35. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Мохаммади Л.Н., Лория И.Ж. Изменение функции эндотелия у больных с артериальной гипертензией при различных формах фибрилляции предсердий // Клиническая медицина. — 2014. — № 3. — С. 42-46. (Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Mokhammad L.N., Loria I.Zh. Change in endothelial function in patients with arterial hypertension in various forms of atrial fibrillation // Klinicheskaya meditsina. — 2014. — № 3. — P. 42-46).
 36. Martens C.R., Edwards D.G. Peripheral vascular dysfunction in chronic kidney disease // Card. Res. Pract. — 2011; 2011: 267257.
 37. Сусла О.Б. Клініко-патогенетичне обґрунтування шляхів оптимізації діагностики, лікування і профілактики кальцифікації серцево-судинної системи у хворих на хронічну хворобу нирок: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби». — Тернопіль, 2016. — 44 с. (Susla O.B. Clinical and pathogenetic study ways to optimize the diagnosis, treatment and prevention of the cardiovascular system calcification in patients with chronic kidney disease: avtoref. dis. na zdobuttya nauk. stupenya doktora med. nauk: spets. 14.01.02 «Vnutrishni khvorobi». — Ternopil', 2016. — 44 p.).
 38. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца // Кардиология. — 1998. — № 6 (6). — С. 4-17. (Gratsianskiy N.A. Prevention of exacerbations of coronary heart disease // Kardiologiya. — 1998. — № 6 (6). — P. 4-17).
 39. Перцева Н.О. Взаємозв'язок гіперглікемії з ендотеліальною функцією, функцією нирок, ліпідемічним профілем і морфологічними змінами формених елементів крові у хворих із недостатньою компенсацією цукрового діабету 2 типу з артеріальною гіпертензією // Запорозький медичинський журнал. — 2014. — № 6. — С. 11-17. (Pertseva N.O. Relationship of hyperglycemia with endothelial function, renal function, lipid profile and morphological changes of blood cells in patients with insufficient compensation for type 2 diabetes with arterial hypertension // Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal. — 2014. — № 6. — P. 11-17).
 40. Williams S.B., Cusco J.A., Roddy M.A., Johnstone M.T., Creager M.A. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // J. Am. Coll. Cardiol. — 1996. — Vol. 27. — P. 567-574.
 41. Сусла О.Б., Мисула І.Р., Гоженко А.І. Структурно-функціональні зміни ендотелію і кальциноз серцевих клапанів у пацієнтів із хронічною хворобою нирок до проведення діалізу // Кровообіг та гемостаз. — 2011. — № 3-4 (33-34). — С. 64-68. (Susla O.B., Misula I.R., Gozhenko A.I. Structural and functional changes in endothelium and calcification of heart valves in patients with chronic kidney disease prior to dialysis // Kровоobih ta hemostaz. — 2011. — № 3-4 (33-34). — S. 64-68).
 42. Ждан В.М., Катеренчук І.П. Оптимізація корекції ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з метаболічним синдромом у практиці сімейного лікаря // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. — 2014. — № 1. — С. 39-43. (Zhdan V.M., Katerenchuk I.P. Optimization of endothelial dysfunction correction in patients with metabolic syndrome in the practice of family doctor // Zdobutki klinichnoi ta yeksperimental'noi meditsini. — 2014. — № 1. — P. 39-43).

Лекції

43. Storey A.M., Perry C.J., Petrie J.R. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes // *Br. J. Diabetes and Vascular Disease*. – 2001. – Vol. 1, № 1. – P. 22-27.
44. Kinlay S., Libby P., Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 383-389.
45. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // *Consilium medicum*. – 2001. – № 3 (2). – С. 61-63 (Ageyev F.T., Ovchinnikov A.G., Mareyev V.Yu., Belenkov Yu.N. Endothelial dysfunction and heart failure: a pathogenetic relationship and the potential for therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors // *Consilium medicum*. – 2001. – № 3 (2). – P. 61-63).
46. Семидоцкая Ж.Д. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с хроническим гломерулонефритом: Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гематологии // *Сб. мат. Первого объединенного конгресса*. – М., 2002. – С. 37. (Semidotskaya Zh.D. Endothelial dysfunction in patients with chronic glomerulonephritis. Aktual'nyye problemy ekstrakorporal'nogo ochishcheniya krovi, nefrologii i gemafezeza // *Sb. mat. Pervogo ob'yedinennogo kongressa*. – М., 2002. – P. 37).
47. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // *Сахарный диабет*. – 2015. – Т. 18, № 3 – С. 5-22. (Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. State register of diabetes mellitus in the Russian Federation: Status of 2014 and Prospects for Development // *Sakharnyy diabet*. – 2015. – Vol. 18, № 3 – P. 5-22).
48. Тадтаева Н.Е., Басиева О.О. Диагностическое значение маркеров повреждения эндотелия сосудов при сахарном диабете 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2014. – № 3 (145). – С. 109-113. (Tadtaeva N.E., Basyeva O.O. Diagnostic value of markers of vascular endothelial damage in type 2 diabetes mellitus in combination with arterial hypertension // *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. – 2014. – № 3 (145). – P. 109-113).
49. Осипенко А.Н., Акулич Н.В., Клишевич Ф.Н. Жирные кислоты крови и их взаимосвязи при атеросклерозе // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2012. – Т. 15, № 3. – Ч. 2. – С. 197-199. (Osipenko A.N., Akulich N.V., Klishevich F.N. Fatty acids of blood and their interrelations in atherosclerosis // *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. – 2012. – Vol. 15, № 3. – Ch. 2. – P. 197-199).
50. Титов В.Н. Диагностическое значение определения постгепариновой липопротеинлипазы // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2003. – № 4. – С. 3. (Titov V.N. Diagnostic value of the definition of post-heparin lipoprotein lipase // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. – 2003. – № 4. – P. 3).
51. Рыжов В.Е., Макаров В.Г. Методические указания по изучению гиполлипидемического и антиатеросклеротического действия фармакологических веществ: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. – С. 455-456. (Ryzhov V.E., Makarov V.G. Methodological guidelines for the study of lipid-lowering and anti-atherosclerotic effects of pharmacological agents: *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu farmakologicheskikh veshchestv* / pod red. R.U. Khabriyeva. – М.: Meditsina, 2005. – P. 455-456).
52. Chan D.C., Nguyen M.N., Watts G.F., Barrett P.H. Plasma apolipoprotein C-III transport in centrally obese men: associations with very low-density lipoprotein apolipoprotein B and high-density lipoprotein apolipoprotein A-I metabolism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, № 2. – P. 557-564.
53. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Иные представления об образовании кетоновых тел, кинетике (3-окисления жирных кислот и патогенезе кетоацидоза) // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2005. – № 3. – С. 3-9. (Titov V.N., Lisitsyn D.M. Other ideas about the formation of ketone bodies, kinetics (3-oxidation of fatty acids and the pathogenesis of ketoacidosis) // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. – 2005. – № 3. – P. 3-9).
54. Александров А.А. Сахарный диабет: болезнь «взрывающихся» бляшек // *Консилиум медиум*. – 2010. – Т. 3, № 10. – С. 464-468. (Aleksandrov A.A. Diabetes mellitus: a disease of «exploding» plaques // *Konsilium medium*. – 2010. – Vol. 3, № 10. – P. 464-468).
55. Willerson J.T., Ridke R.M. Inflammation as a cardiovascular risk factor // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122, Suppl. 1. – P. 2-10.
56. Корчина И.В., Корчин В.И. Состояние углеводно-липидного обмена у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом после инфаркта миокарда при различной сахароснижающей терапии // *Современные наукоемкие технологии*. – 2007. – № 5. – С. 65-67. (Korchina I.V., Korchin V.I. The state of carbohydrate-lipid metabolism in patients with insulin-dependent diabetes mellitus after myocardial infarction under various hypoglycemic therapy // *Sovremennyye naukoemkiye tekhnologii*. – 2007. – № 5. – P. 65-67).
57. Adiels M., Olofsson S.O., Taskinen M.R. Diabetic dyslipidaemia // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 238-246.
58. Wang H., Eckel R.H. Lipoprotein lipase: from gene to obesity // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 297. – P. 271-288.
59. Cabre A., Lazaro I., Girona J. Plasma fatty acid binding protein 4 is associated with atherogenic dyslipidemia in diabetes // *J. Lipid. Res.* – 2008. – Vol. 49, № 8. – P. 1746-1751.
60. Yasuda T., Ishida T., Rader D.J. Update on the role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis // *Circ. J.* – 2010. – Vol. 74. – P. 2263-2270.
61. Adiels M., Olofsson S.O., Taskinen M.R. Over production of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 1225-1232.
62. Neyrinck A.M., Van Hee V.F., Bindels L.B., De Backer F., Cani P.D., Delzenne N.M. Polyphenol-rich extract of pomegranate peel alleviates tissue inflammation and hypercholesterolaemia in high-fat diet-induced obese mice: potential implication of the gut // *Br. J. Nutr.* – 2012. – Vol. 109, № 5. – P. 802-809.
63. Котожнинская С.Г. Патофизиология липид-транспортной системы и ее роль в патогенезе атеросклероза: автореф. дис. на звание д-ра наук. ступень доктора мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологическая физиология». – Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины. – Одесса. – 2015. – 40 с. (Kotuzhinskaya S.G. Pathophysiology of the lipid transport system and its role in the pathogenesis of atherosclerosis: avtoref. dis. na zvanie doktora med. nauk: spets. 14.03.04 «Patologicheskaya fiziologiya». – Odesskiy natsional'nyy meditsinskiy universitet MZ Ukrainy. – Odessa. – 2015. – 40 p.).
64. Коноплева Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции // *Therapia*. – 2011. – Vol. 3, № 56. – P. 26-30. (Konopleva L.F. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiovascular diseases and methods of its correction // *Therapia*. – 2011. – Vol. 3, № 56. – P. 26-30).
65. Saboor M., Ilyas M.S. Platelets structural, functional and metabolic alterations in diabetes mellitus // *Pak. J. Physiol.* – 2012. – Vol. 8, № 2. – P. 40-43.
66. Dhaun N., Melville V., Blackwell S., Talwar D.K., Johnston N.R., Goddard J., Webb D.J. Endothelin-A receptor antagonism modifies cardiovascular risk factors in CKD // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 24, № 1 – P. 31-36.
67. Salam I., Tetruashvily M., Frey A.J., Wilson S.J., Stitham J., Hwa J., Smyth E.M. Dominant negative actions of human prostacyclin receptor variant through dimerization: implications for cardiovascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. – Vol. 30, № 9. – P. 1802-1809.
68. Сергиенко В.О., Серин В.Б., Ажми Самір, Сергиенко О.О. Маркеры эндотелиальной дисфункции, функционально-структурные изменения миокарда и тромбоцитов при кардио-васкулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа // *Эндокринология*. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 99-105. (Serhiyenko V.O., Serin V.B., Azhmi Samir, Serhiyenko O.O. Markers of endothelial dysfunction, functional and structural changes of the myocardium and platelets in the cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes // *Endokrynolohiya*. – 2014. – Vol. 19, № 2. – P. 99-105).
69. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet*. – 1992. – Vol. 7, № 340 (8828). – P. 1111-1115.
70. Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Осипова И.В., Хорева М.А., Воробьев Р.И. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2006. – № 5. – С. 129-136. (Vorob'yeva Ye.N., Shumakher G.I., Osipova I.V., Khoreva M.A., Vorob'yev R.I. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. – 2006. – № 5. – P. 129-136).

71. Харламова У.В., Иличева О.Е. Состояние эндотелиальной функции и системы гемостаза у больных на гемодиализе // Нефрология. — 2010. — Т. 14, № 4. — С. 48-52. (Kharlamova U.V., Il'icheva O.Ye. State of endothelial function and hemostasis system in patients on hemodialysis // Nefrologiya. — 2010. — Vol. 14, № 4. — P. 48-52).
72. Khaira A., Mahajan S., Kumar A. Endothelial function and oxidative stress in chronic kidney disease of varying severity and effect of acute hemodialysis // Ren. Fail. — 2011. — Vol. 33, № 4. — P. 411-417.
73. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток крови // Клиническая лабораторная диагностика. — 2001. — № 1. — С. 50-52. (Petrishchev N.N., Berkovich O.A., Vlasov T.D. The diagnostic value of the definition of desquamated blood endothelial cells // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. — 2001. — № 1. — P. 50-52).
74. Boos C.J., Lip G.Y.H., Blann A.D. Circulating endothelial cells in cardiovascular disease // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 48. — P. 1538-1547.
75. Байгильдина А.А., Лебедева А.И., Вагарица В.Ш. Возможные источники циркулирующих в крови эндотелиальных клеток // Морфология. — 2011. — Т. 139, № 3. — С. 58-61. (Baygil'dina A.A., Lebedeva A.I., Vagarova V. Sh. Possible sources of circulating endothelial cells in the blood // Morfologiya. — 2011. — Vol. 139, № 3. — P. 58-61).
76. Топчий І.І., Кірієнко О.М., Циганков О.І., Бондар Т.М., Щенявська О.М. Морфологічний та функціональний стан ендотелію у хворих із ішемічною хворобою серця та хронічним гломеруло-нефритом // Український журнал нефрології та діалізу. — 2013. — № 1. — С. 10-14. (Topchii I.I., Kiriienko O.M., Tsyhankov O.I., Bondar T.M., Shchenyavs'ka O.M. Morphological and functional status of the endothelium in patients with coronary heart disease and chronic glomerulonephritis // Ukrayins'kyi zhurnal nefrologiyi ta dializu. — 2013. — № 1. — P. 10-14).
77. Buendia P., Montes de Oca A., Merino J.A. Endothelial microparticles mediate inflammation-induced vascular calcification // FASEB J. — 2015. — Vol. 29, № 1. — P. 173-181.
78. Сусли О.Б. Активність хронічного запалення і пошкодження ендотелію у хворих із кальцифікацією клапанів серця при діаліз-залежній хронічній хворобі нирок // Український журнал нефрології та діалізу. — 2014. — № 4. — С. 59-64. (Susla O.B. Activity of chronic inflammation and endothelial damage in patients with valvular calcification in the dialysis-dependent chronic kidney disease // Ukrayins'kyi zhurnal nefrologiyi ta dializu. — 2014. — № 4. — P. 59-64).
79. Shantlisa E., Blann A.D., Lip G.Y.H. Circulating endothelial cells: from bench to clinical practice // J. Thromb. Haemost. — 2008. — № 6. — P. 865-868.

(Надійшла до редакції 10.04.2017 р.)

Ендотеліальна дисфункція в патогенезі ускладнень цукрового діабету Повідомлення І. Ендотеліальна дисфункція: етіологія, патогенез і методи діагностики

**А.І. Гоженко, Г.С. Кузнецова, К.С. Кузнецова,
Т.М. Биць, А.Б. Сусли**

ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України»

Резюме. У лекції розглянуто сучасні дані про основні механізми пошкодження та відновлення ендотелію судин, про функції ендотелію та методи діагностики ендотеліальної дисфункції (ЕД).

Наведено результати власних досліджень ЕД у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) на переддіалізній і діаліззалежній стадіях. Оцінювали показники ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії, вміст у плазмі крові метаболітів оксиду азоту NO_2^- і NO_3^- і циркулюючих десквамаційних ендотеліоцитів (ЦДЕ). Результати свідчать про необхідність комплексної та системної оцінки ЕД, яка ґрунтуватиметься на дослідженні судинної функції ендотелію, вивченні маркерів пошкодження ендотелію, вазоконстрикторних і вазодилаторних субстанцій, чинників ангіогенезу та регенерації ендотелію. Рання діагностика судинної системи сприятиме розробці методів цілеспрямованої корекції ЕД і контролю адекватності проведеного лікування.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, цукровий діабет, ендотеліальні прогеніторні клітини, оксид азоту, циркулюючі десквамаційні ендотеліоцити.

Endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetes complications The message I. Endothelial dysfunction: etiology, pathogenesis and diagnostic methods

**A.I. Gozhenko, H.S. Kuznetsova, K.S. Kuznetsova,
T.N. Byts, A.B. Susla**

G.P. «Ukrainian Scientific Research of Transport Medicine, MH Ukraine»

Abstract. The lecture covers the modern data of the main injury and repair mechanisms of the vascular endothelium, the functions of the endothelium and the methods of assessment of endothelial dysfunction (ED). The interrelation between the various endothelial dysfunction's indicators were demonstrated. The results of our own studies of ED of the patients with chronic kidney disease (CKD) were examined. Depending on the stage of CKD on dialysis and predialysis stage. The indicators of endothelium-dependent vasodilation (EDVD) of the brachial artery, the plasma contents of nitric oxide metabolites NO_2^- and NO_3^- and the circulating desquamated endothelial cells (CDE) were evaluated. The results indicate a necessity of complex and systemic evaluation of ED, based on a study of vasomotor endothelial function, the study of markers of endothelial injury, vasoconstrictor and vasodilatory substances, angiogenesis factors and endothelial regeneration. Early diagnostic of the vascular system will contribute to the development of targeted methods of correction ED, monitoring the adequacy of the treatment.

Keywords: endothelial dysfunction, diabetes mellitus, endothelial progenitor cells, nitric oxide, circulating desquamated endothelial cells.