

УДК 616.831-005.1-071.7

*П. В. Волошин, проф., д-р мед. наук, директор ДУ «ІНПН АМНУ»,
Н. В. Пащковська, канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини
та ендокринології БДМУ МОЗУ
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України» (м. Харків)
Буковинський державний медичний університет МОЗ України (м. Чернівці)*

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ ЦИТИКОЛІНУ

Загальновідомо, що однією з провідних причин цереброваскулярної патології є цукровий діабет (ЦД), оскільки хронічна гіперглікемія сприяє виникненню комплексу метаболічних та судинних змін головного мозку, що прийнято називати діабетичною енцефалопатією (ДЕ) [1]. Під останньою розуміють стійку церебральну патологію, яка виникає внаслідок гострих, підгострих і хронічних діабетичних обмінних та судинних порушень, що клінічно проявляються неврозоподібними й психоподібними дефектами, органічною неврологічною й вегетативною церебральною симптоматикою [3].

Провідна роль у розвитку церебральних змін за ЦД належить гіперглікемії, що веде до неферментативного глікозилювання білків і є тригером ряду патологічних механізмів, ключовим серед яких є порушення судинного ендотелію [2]. Численними дослідженнями показано, що ендотеліальна дисфункція за ЦД супроводжується підвищенням в плазмі крові рівня фактора Віллебранда, зростанням експресії, синтезу і концентрації в плазмі ендотеліну-1, 3, зниженням вивільнення простагліцину, зростанням вмісту тромбомодуліну на поверхні ендотеліоцитів, порушенням розщеплення плазміногеном глікозилюваного фібрину, зростанням кінцевих продуктів неферментативного глікозилювання, надлишковим утворенням аніона супероксиду, підвищенням проникності та порушенням реактивності судин тощо [6].

У механізмах ушкодження судинного ендотелію за ЦД значна роль відводиться дисліпідемії. В атерогенезі ендотелін є одночасно медіатором і «мішенню» патологічного процесу. Порушення ліпідного обміну, зокрема посилене деацилування фосфоліпідів, супроводжується утворенням значної кількості поліенових жирних кислот, що активно втягуються у реакції вільнорадикального окислення. Внаслідок цього також змінюється структура ендотелію: зростає співвідношення холестерину й фосфоліпідів у мембранах ендотеліоцитів, що разом з оксидантним стресом веде до ендотеліальної дисфункції. Крім того, порушення структурної організації мембран ендотеліоцитів з виходом фосфатидилсерину з внутрішнього моношару у зовнішній веде до індукції ендотеліального апоптозу [5, 8].

Ось чому надзвичайно важливим є пошук препаратів, здатних відновити фосфоліпідний баланс клітин за ДЕ.

Мета нашої роботи полягала у з'ясуванні особливостей ендотеліальної дисфункції у хворих на діабетичну енцефалопатію за застосування у комплексному лікуванні нейропротекторного препарату цитиколін (цераксон).

У ході роботи обстежено 73 пацієнти з діабетичною енцефалопатією, віком $53,1 \pm 11,58$ роки, що перебували на лікуванні в стаціонарному відділенні Чернівецького обласного клінічного ендокринологічного диспансеру, неврологічного відділення Чернівецької обласної психіатричної лікарні, відділенні хірургії судин Чернівецької обласної клінічної лікарні та 20 практично здорових осіб, які склали контрольну групу.

ДЕ було встановлено у 31 хворого на ЦД типу 1 (1 група) та у 42 пацієнтів з ЦД типу 2 (2 група). Серед хворих на ЦД типу 1 у 11 було діагностовано діабетичну енцефалопатію I-ї стадії, у 12 — II-ї, у 8 — III-ї. Пацієнти з ЦД типу 2 були представлені 12 хворими з I-ю стадією захворювання, 17 — з II-ю, 13 — з III-ю.

Діагноз енцефалопатії встановлювався на підставі скарг, анамнестичних даних, об'єктивного ендокринологічного, неврологічного та психічного статусу, даних доплерографії магістральних артерій голови, комп'ютерної рентгенівської та магнітно-резонансної томографії, загальноприйнятих лабораторних методик.

З метою оцінки динаміки показників функціонального стану ендотелію у хворих на ДЕ за використання цитиколіну (цераксону) створено дві групи пацієнтів. Хворі першої групи (23 особи) отримували стандартне лікування ДЕ, що включало, окрім адекватної гіпоглікемізувальної терапії, вазоактивні та ноотропні препарати. Пацієнти 2 групи (34 хворих) на тлі стандартного лікування отримували церебропротекторний препарат цитиколін (цераксон) у дозі 600 мг/добу впродовж 5—6 тижнів.

Функціональний стан ендотелію досліджували за показником ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД), вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) й ендотеліну-1 (ET-1) та кількістю циркулюючих у крові злущених ендотеліоцитів.

ЕЗВД оцінювали за даними тесту Целермаєра — Соренсена із застосуванням дуплексної ультразвукової доплерографії (система «EnVisor HD» (Philips) плечової артерії у стані спокою та за реактивної гіперемії [15]

Кількість циркулюючих у крові ендотеліоцитів визначали за методом J. Hladovec у модифікації Н. Н. Петрищева та співавторів [10].

Вміст у крові стабільних метаболітів NO (нітритів, нітратів) досліджували за методом L. C. Green із співавт. [9], ET-1 — імуноферментним методом із використанням реактивів «Bender MedSystems» (Австрія).

З метою здійснення гістопатологічної оцінки ступеня ушкодження судинного ендотелію досліджували секційний матеріал (тканину різних відділів головного мозку) 22 хворих на діабетичну енцефалопатію, який отримували впродовж 10—12 год після смерті (досліджувана група). Для порівняння використовували зразки мозкової тканини 20 загиблих від нещасних випадків, практично здорових за життя (контрольна група). Шматочки тканини фіксували у 5 % водному розчині сульфосаліцилової кислоти впродовж 24 годин. Здійснювали провідку у висхідній батареї етанолу та парафінову заливку при 56° С (для збереження параметрів ядра). Виготовлені парафінові зрізи товщиною 5 мкм фарбували гематоксиліном Гаррса, який дає можливість отримати контрастне забарвлення ядерного хроматину. Цифрові копії оптичного зображення виготовляли із використанням об'єктива мікроскопа 60^x — при водній

імерсії (оптимальне компромісне збільшення для достатньої деталізації ядерного хроматину з можливістю визначити тип судини).

В ядрах недесквамованих ендотеліоцитів вимірювали середню арифметичну оптичної густини забарвлення (у відносних одиницях оптичної густини у діапазоні «0—1») та показник середньоквадратичного відхилення оптичної густини забарвлення (у відносних одиницях оптичної густини) із використанням комп'ютерної програми GIMP (the GNU Image Manipulation Program) Portable 2.213.

Обраховування коефіцієнту варіації оптичної густини забарвлення (вираженого у відсотках) здійснювали шляхом ділення величини середньоквадратичного відхилення оптичної густини забарвлення на середню арифметичну оптичної густини забарвлення із множенням на 100.

Отримані результати оброблені за допомогою статистичної програми Biostat. Вірогідність різниці середньої арифметичної та її похибки між групами дослідження визначали за допомогою двостороннього непарного *t*-критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при рівні значущості $p < 0,05$. Кореляційний аналіз проводили шляхом визначення лінійного параметричного коефіцієнта кореляції Пірсона®. Вірогідність змін варіацій у динаміці лікування визначали за парним критерієм Стьюдента.

Проведене дослідження показало, що у хворих на ДЕ має місце порушення функціонального стану судинного ендотелію із різним ступенем прояву залежно від типу основного захворювання (табл. 1).

Так, показник ЕЗВД був нижчим за норму у пацієнтів з енцефалопатією, що перебігала на тлі ЦД типу 1, на 42 % та ЦД типу 2 — на 55 % з високим ступенем вірогідності ($P < 0,001$) із статистично значущими відмінностями за міжгрупового порівняння ($P < 0,001$), що вказує на більший ступінь ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з ЦД типу 2.

Таблиця 1

Показники функціонального стану ендотелію у хворих на діабетичну енцефалопатію

Показники	Групи		
	Контроль <i>n</i> <i>M ± m</i>	Діабетична енцефалопатія	
		ЦД типу 1 <i>n</i> <i>M ± m</i>	ЦД типу 2 <i>n</i> <i>M ± m</i>
ЕЗВД, %	<i>n</i> = 14 10,86 ± 0,406	<i>n</i> = 17 6,23 ± 0,142 $P_1 < 0,001$	<i>n</i> = 26 4,93 ± 0,098 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
ЕТ-1, пмоль/л	<i>n</i> = 20 6,34 ± 0,319	<i>n</i> = 31 11,96 ± 0,542 $P_1 < 0,001$	<i>n</i> = 42 14,10 ± 0,446 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$
NO ₂ , мкмоль/л	<i>n</i> = 20 16,80 ± 0,906	<i>n</i> = 31 8,65 ± 0,394 $P_1 < 0,001$	<i>n</i> = 42 7,20 ± 0,259 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$
Ендотеліоцити, 10 ⁴ /л	<i>n</i> = 20 3,2 ± 0,138	<i>n</i> = 31 14,61 ± 0,664 $P_1 < 0,001$	<i>n</i> = 42 17,24 ± 0,546 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$

Примітки: P_1 — вірогідність змін щодо контролю;
 P_2 — вірогідність змін щодо групи хворих на діабетичну енцефалопатію на тлі цукрового діабету типу 1

У хворих обох груп відзначалося вірогідне зростання вмісту ендотеліального судинозвужувального пептиду ET-1, причому вірогідно ($P < 0,001$) більш помітно — в групі обстежених з ЦД типу 2 (у 2,2 рази проти зростання у 1,9 рази за ЦД типу 1).

Більший ступінь ушкодження судинного ендотелію за інсулінонезалежного ЦД також підтверджувався вірогідно ($P < 0,01$) суттєвішим зменшенням вмісту в крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (на 57 %) порівняно з пацієнтами з інсулінозалежним ЦД (на 49 %).

Найбільш помітних змін зазнавав показник кількості злуцених ендотеліоцитів у периферичній крові, який вірогідно зростав у 4,6 рази за ЦД 1 типу та у 5,3 рази за ЦД типу 2 із вірогідною різницею за міжгрупового порівняння ($P < 0,01$), що вказує на підсилення процесів десквамації ендотеліальних клітин із більшим ступенем прояву у хворих на інсулінонезалежний ЦД.

У групі пацієнтів з ЦД типу 1 маркери ендотеліальної дисфункції, зокрема показник ендотеліоцитемії, мали найбільш сильні кореляційні зв'язки з концентрацією глікозильованого гемоглобіну HbA1c ($r = 0,79$, $p < 0,05$), у той час як за ЦД типу 2 найбільш потужний зв'язок встановлений з показниками ліпідного обміну, перш за все — з коефіцієнтом атерогенності ($r = 0,84$, $p < 0,05$), який розраховували за співвідношенням вмісту холестеролу та ліпопротеїнів високої щільності, що може свідчити про пріоритетну роль дисліпідемії у формуванні цереброваскулярних змін за інсулінозалежного ЦД.

З метою з'ясування питання, чи стосуються вищезазначені зміни саме церебральних судин, ми провели гістопатологічне дослідження, для чого вивчали гістопрепарати судин різних відділів головного мозку померлих, що за життя хворіли на цукровий діабет. В ході дослідження в артеріях дрібного калібру, артеріолах та капілярах півкуль головного мозку, стовбуру та мозочку виявлялися ознаки судинної деформації, периваскулярного набряку та вираженої десквамації судинного ендотелію, яка, вочевидь, відбувалася настільки інтенсивно, що судинний ендотелій в деяких гістопрепаратах був майже повністю денудований.

Для оцінки ступеня ендотеліальної дисфункції нами було запропоновано дослідження коефіцієнта оптичної густини забарвлення ядерного хроматину ендотеліальних клітин, що відображає ступінь гомогенності (гетерогенності) та дає кількісну оцінку балансу між еу- та гетерохроматином.

Проведене дослідження встановило вірогідне зростання цього показника у всіх досліджуваних судинах порівняно з контролем, що вказує на зростання гетерогенності ядра, зменшення у ньому еухроматину та свідчить про зниження активності ядра щодо залучення ДНК до процесів синтезу (табл. 2).

Це створює морфологічний субстрат для розвитку ендотеліальної дисфункції та є непрямим свідченням апоптичних процесів у клітинах, оскільки може бути відображенням процесу конденсації та маргінації ядерного хроматину.

Отже, діабетична енцефалопатія супроводжується дисфункцією ендотелію судин головного мозку, що відіграє важливу роль у формуванні церебральних порушень за ЦД і потребує розроблення ефективних заходів корекції.

Таблиця 2
Коефіцієнти варіації оптичної густини забарвлення ядерного хроматину ендотеліоцитів судин мікроциркуляторного русла головного мозку за діабетичної енцефалопатії (%)

Тип судин	Контрольна група, (n = 20)	Досліджувана група, (n = 22)	P щодо контролю
Артерії дрібного калібру			
Півкулі головного мозку			
•Лобова частка	8,3 ± 0,47	11,2 ± 0,64	P < 0,001
•Потилична частка	*	*	*
•Скронева частка	*	*	*
•Тім'яна частка	*	*	*
Мозочок	*	*	*
Стовбур	*	*	*
Артеріоли			
Півкулі головного мозку			
•Лобова частка	13,2 ± 0,54	20,7 ± 0,89	P < 0,001
•Потилична частка	9,3 ± 0,56	12,3 ± 0,90	P < 0,01
•Скронева частка	10,1 ± 0,62	15,8 ± 0,81	P < 0,001
•Тім'яна частка	14,0 ± 0,55	22,0 ± 1,03	P < 0,001
Мозочок	10,2 ± 0,67	13,1 ± 0,66	P < 0,01
Стовбур	14,2 ± 0,32	18,9 ± 0,59	P < 0,001
Венули			
Півкулі головного мозку			
•Лобова частка	9,2 ± 0,64	14,0 ± 0,85	P < 0,001
•Потилична частка	6,4 ± 0,39	10,8 ± 0,74	P < 0,001
•Скронева частка	6,4 ± 0,40	9,2 ± 0,62	P < 0,001
•Тім'яна частка	6,2 ± 0,47	9,4 ± 0,66	P < 0,001
Мозочок	6,5 ± 0,48	10,3 ± 0,70	P < 0,001
Стовбур	8,2 ± 0,47	14,9 ± 0,52	P < 0,001
Капіляри			
Півкулі головного мозку			
•Лобова частка	12,4 ± 0,55	18,2 ± 0,90	P < 0,001
•Потилична частка	8,1 ± 0,51	10,3 ± 0,61	P < 0,05
•Скронева частка	7,9 ± 0,54	10,1 ± 0,59	P < 0,01
•Тім'яна частка	11,8 ± 0,64	15,3 ± 0,73	P < 0,001
Мозочок	9,2 ± 0,58	11,5 ± 0,70	P < 0,05
Стовбур	15,1 ± 0,24	19,2 ± 0,52	P < 0,001

Примітки: n — кількість спостережень;
P — вірогідність змін між групами спостереження;
* — недостатньо даних для статистики.

Для корекції виявлених змін нами був обраний церебропротекторний препарат цитиколін (цитидін-5-дифосфохолін), що належить до групи нуклеотидів — біомолекул, які відіграють важливу роль у клітинному метаболізмі. Він є незамінним попередником фосфатидилхоліну (лецитину), що складає основу клітинних мембран. За рахунок цього препарат має мембрано-стабілізувальну та антиоксидантну дію, інгібуючи активність фосфоліпази та знижуючи концентрацію вільних жирних кислот [15].

Як показали результати дослідження, проведення базисного лікування сприяло оптимізації функціонального стану ендотелію хворих на ДЕ (табл. 3).

Так, у обстежених хворих реєструвалося вірогідне зменшення показника ендотеліоцитемії на 19,7 % (P < 0,01). Водночас показник сироваткового ET-1 хоча й мав тенденцію до зменшення, проте виявлені зміни не були статистично значущими.

Так само не відзначалося вірогідних змін вмісту в крові стабільних метаболітів нітрогену, хоча стандартне лікування й сприяло незначному зростанню NO₂, а також відзначалася невірогідна тенденція до збільшення показника ЕЗВД.

Застосування на тлі стандартного лікування хворих на ДЕ цитиколіну (цераксону) дозволило не тільки покращити когнітивні функції та зменшити неврологічний дефіцит у досліджуваних пацієнтів, а й ефективно покращити показники функціонального стану ендотелію.

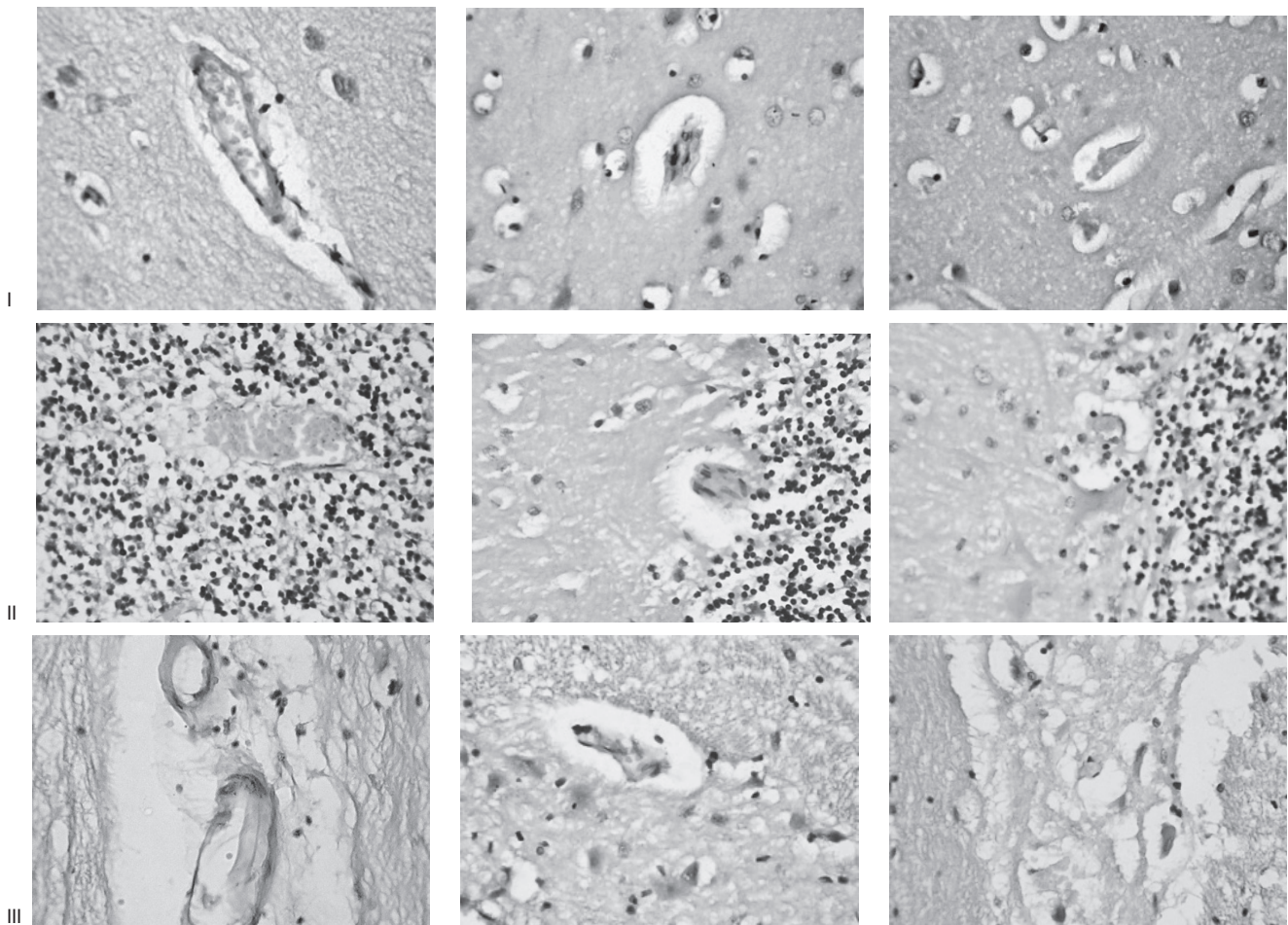
Так, проведено комплексне лікування із додаванням до загальноприйнятої терапевтичної схеми обраного церебропротектора сприяло вірогідному зростанню показника ЕЗВД на 42 %, вмісту в крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену на 69 % на тлі статистично значущого зменшення рівня сироваткового ET-1 на 41 % та зниження кількості десквамованих ендотеліоцитів в крові на 42 % з високим ступенем вірогідності (P ≤ 0,001). Виявлені зміни були суттєвішими порівняно з групою обстежених, що отримували виключно базисну терапію.

Таблиця 3

Динаміка показників ендотеліозалежної вазодилатації у хворих на діабетичну енцефалопатію за використання у комплексному лікуванні цитиколіну

Показники	Групи				
	Контроль n M ± m	Діабетична енцефалопатія			
		Базисне лікування n M ± m		Базисне лікування + цитиколін (цераксон) n M ± m	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЕЗВД, %	n = 14 10,86 ± 0,406	n = 16 5,64 ± 0,141	n = 16 6,18 ± 0,213 P > 0,05	n = 20 5,38 ± 0,323	n = 20 7,64 ± 0,124 P ≤ 0,001
ET-1 (пмоль/л)	n = 20 6,34 ± 0,319	n = 23 13,16 ± 0,590	n = 23 11,65 ± 0,660 P > 0,05	n = 34 13,50 ± 0,585	n = 34 7,97 ± 0,343 P ≤ 0,001
NO ₂ (мкмоль/л)	n = 20 16,80 ± 0,906	n = 23 7,75 ± 0,340	n = 23 9,33 ± 0,566 P > 0,05	n = 34 7,69 ± 0,364	n = 34 13,0 ± 0,603 P ≤ 0,001
Ендотеліоцити, 10 ⁴ /л	n = 20 3,2 ± 0,138	n = 23 16,09 ± 0,725	n = 23 12,61 ± 0,702 P ≤ 0,01	n = 34 16,50 ± 0,716	n = 34 9,53 ± 0,410 P ≤ 0,001

Примітка: P — вірогідність змін щодо показників до лікування (P ≤ 0,05)



Діабетична енцефалопатія: I — півкулі головного мозку; II — мозочок; III — стовбур головного мозку.
Мікрофотографії. Гематоксилін-еозин. Об. 60^x (водна імерсія)

Як показали результати багатьох досліджень, нейропротекторна дія цитиколіну (цераксону) на різні клітинні та молекулярні ланки ушкодження тканини мозку також полягає у попередженні розвитку феномену глутаматної ексайтотоксичності за рахунок зменшення надлишкового вивільнення з аксональних терміналей ексайтотоксинів, стимуляції зворотного внутрішньоклітинного захоплення нейромедіаторних амінокислот. Доведено, що він знижує активність NMDA-, AMDA-нейрорецепторів, запобігає руйнуванню зовнішніх клітинних та інтрацелюлярних мембран, відновлює їх структурну цілісність, пластичність за рахунок стимуляції синтезу фосфатидилхоліну. Крім того, цитиколін активує енергетичні процеси в нейронах, відновлює активність $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ ази і рівень АТФ, інгібує продукцію вільних радикалів, а також активує систему внутрішньоклітинного антиоксидантного захисту. Цей препарат також здатний зменшувати тромбоцитарну адгезію та інгібувати експресію проапоптичних білків [7, 12].

Механізм позитивної дії цитиколіну (цераксону) на ендотеліальну функцію за ДЕ, на нашу думку, полягає в наступному. Як вже зазначалося, за ЦД зростає співвідношення холестерин/фосфоліпіди в мембрані ендотеліальних клітин, що веде до порушення бар'єрної функції ендотелію і підвищення його проникності для ліпопротеїнів низької щільності [5].

Дисфункція ендотелію, у свою чергу, посилює руйнування фосфоліпідного шару, замикаючи при цьому порочне коло [11, 13]. Застосування хворим на ДЕ цитиколіну сприяє відновленню нейтрального фосфатидилхоліну у зовнішньому шарі фосфоліпідної мембрани ендотелію, покращанню морфофункціональних властивостей останнього, зменшуючи при цьому десквамацію ендотеліоцитів та оптимізуючи ЕЗВД. Крім того, як мембраностабілізуючий препарат, Цераксон зменшує процеси ліпопероксидації, пригнічує продукцію індукторів апоптозу [14], що позитивно відображається на функції ендотелію.

Таким чином, застосування у комплексному лікуванні хворих на ДЕ нейропротекторного препарату цитиколіну (цераксон) сприяє покращанню показників функції судинного ендотелію, що вказує на ефективність його застосування у комплексному лікуванні цього хронічного ускладнення ЦД.

За діабетичної енцефалопатії відбувається посилення процесів десквамації судинного ендотелію із одночасним зниженням ендотеліозалежної вазодилатації, зростанням вмісту сироваткового ендотеліну-1 та зменшенням вмісту стабільних метаболітів монооксиду нітрогену. Прояви ендотеліальної дисфункції мають більший ступінь прояву за цукрового діабету типу 2.

Діабетична енцефалопатія супроводжується зростанням коефіцієнтів варіації оптичної густини забарвлення

ядерного хроматину ендотеліоцитів судин головного мозку, що вказує на зниження активності ядра цих клітин щодо залучення ДНК до процесів синтезу і створює морфологічний субстрат для розвитку ендотеліальної дисфункції.

Застосування у комплексному лікуванні хворих на діабетичну енцефалопатію нейропротекторного препарату цитиколін (цераксон) дозволяє ефективно покращити функцію судинного ендотелію.

Список літератури

1. Мищенко Т. С., Перцева Т. Г., Мищенко В. Н. Сахарний діабет і цереброваскулярні захворювання // Міжнар. неврол. журнал. — 2005. — № 4. — С. 29—34.
2. Науменко В. Г. Патогенетична терапія ускладнень цукрового діабету // Міжнар. ендокринолог. журнал. — 2006. — № 1. — С. 55—60.
3. Панык В. І. Ефективність Тіоцетаму в лікуванні хворих на цукровий діабет з діабетичною енцефалопатією // Там само. — № 2 (4). — С. 29—34.
4. Петрищев Н. Н. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток крови / Н. Н. Петрищев, О. А. Беркович, Т. Д. Власов // Клини. лаб. диагностика. — 2001. — № 1. — С. 50—52.
5. Berliner J. A., Watson A. D. A Role for Oxidized Phospholipids in Atherosclerosis // N Engl J Med. — 2005. — Vol. 353(17). — P. 1869.
6. Ceriello A., Kumar S., Piconi L. et al. Simultaneous Control of Hyperglycemia and Oxidative Stress Normalizes Endothelial Function in Type 1 // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30, № 3. — P. 649 — 654.

7. Fioravanti M., Buckley A. E. Citicoline (Cognizin) in the treatment of cognitive impairment // Clin. Interv. Aging. — 2006. — Vol. 1, № 3. — P. 247—251.

8. Gharavi N. M., Baker N. A., Mouillesseaux K. P. et al. Role of Endothelial Nitric Oxide Synthase in the Regulation of SREBP Activation by Oxidized Phospholipids // Circ. Res. — 2006. — Vol. 98(6) — P. 768—776.

9. Green L. C. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids / L. C. Green, D. A. Wagner, G. Glogowski [et al.] // Analyt. Biochem. — 1982. — Vol. 126. — P. 131—138.

10. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // Physiol. Bohemoslov. — 1978. — Vol. 27, № 2. — P. 140—144.

11. Liu R., Hojjati M. R., Devlin C. M. et al. Macrophage Phospholipid Transfer Protein Deficiency and ApoE Secretion: Impact on Mouse Plasma Cholesterol Levels and Atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2007. — Vol. 27, № 1. — P. 190—196.

12. Mir C., Clotet J., Aledo R. et al. CDP-Choline Prevents Glutamate-Mediated Cell Death in Cerebellar Granule Neurons // J. of Mol. Neuroscience. — 2003. — Vol. 20, № 1. — P. 53—60.

13. Rodríguez Y., Christophe A. B. Effect of Diabetes mellitus and Different Treatments on Plasma and Erythrocyte Phospholipid Fatty Acid Composition in Type 2 Diabetics // Annals of Nutrition & Metabolism. — 2004. — Vol. 48. — P. 335—342.

14. Secades J. J., Lorenzo J. L. Citicoline: pharmacological and clinical review // Methods Find Exp Clin Pharmacol. — 2006. — Vol. 27. — P. 1—56.

15. Sorensen K. E., Celermajer D. S., Spiegelhalter D. J. et al. Noninvasive measurement of human endothelium-dependent arterial responses: accuracy and reproducibility // Brit. Heart J. — 1995. — Vol. 74. — P. 247—253.

Надійшла до редакції 22.01.2009 р.

П. В. Волошин, Н. В. Пашковская

Динамика показателей эндотелиальной дисфункции у больных диабетической энцефалопатией на фоне применения цитиколина

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины» (г. Харьков), Буковинский государственный медицинский университет (г. Черновцы)

Исследованы показатели эндотелиальной дисфункции у больных диабетической энцефалопатией на фоне применения в комплексном лечении нейропротекторного препарата цитиколін (цераксон). Установлено, что при диабетической энцефалопатии происходит усиление процессов десквамации сосудистого эндотелия с одновременным снижением эндотелийзависимой вазодилатации, увеличением содержания сывороточного уровня эндотелина-1 и снижением содержания стабильных метаболитов монооксида азота. Проявления эндотелиальной дисфункции были более выраженными при сахарном диабете типа 2. Применение в комплексном лечении больных диабетической энцефалопатией Цераксона позволило эффективно улучшить функцию сосудистого эндотелия, за счет торможения процесса слищивания эндотелиальных клеток и усиления эндотелийзависимой вазодилатации.

P. V. Voloshyn, N. V. Pashkovsk'a

Dynamics of endothelial dysfunction indices in patients with diabetic encephalopathy under treatment with citicolin administration

State institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the AMS of Ukraine" (Kharkiv), Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

The indices of endothelial dysfunction have been studied in patients with diabetic encephalopathy under administration of neuroprotective preparation citicolin (ceraxon) into complex treatment. It has been established, that diabetic encephalopathy is accompanied with strengthening of endothelial desquamation and simultaneous of endothelium-dependent vasodilatation, increase of serum levels of endothelin-1 and decrease levels of nitric oxide metabolites. Displays of endothelial dysfunction more substantial in type 2 diabetes mellitus. Administration of neuroprotective preparation ceraxon into complex treatment of patients with diabetic encephalopathy allowed to improve effectively the function of vascular endothelium through the inhibition of endothelial desquamation and amplification of endothelium-dependent vasodilatation.