

© Радзішевська Я.К.

УДК 616.12-008.331.1-06:616.379-008.64:612.133-092.12:577.15

Радзішевська Я.К.

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня №27» (м. Харків)

yaro_slava3@rambler.ru

Дана робота є фрагментом НДР Харківської медичної академії післядипломної освіти «Кардіальні і нейрогуморальні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих із сумісною патологією», № державної реєстрації 0111U003579.

Вступ. Сучасна медична наука визнає ендотелій найважливішим органом, що грає ключову роль в регуляції гомеостазу, судинного тонуусу і його структури. Клітини ендотелію синтезують і секретують величезний спектр біологічно активних речовин, які є потужними вазоконстрикторами та вазодилататорами, беруть участь у процесах запалення, тромбоутворення, проліферації та ремоделювання судинної стінки, що в свою чергу значно впливає на прогресування серцево-судинної патології [3]. Ряд клінічних досліджень свідчить про те, що наявність традиційних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань призводить до виникнення дисфункції ендотелію. Наприклад, у хворих на цукровий діабет зниження біодоступності оксиду азоту внаслідок інсулінорезистентності у поєднанні з гіперпродукцією ендотеліну-1 може призвести до розвитку ендотеліальної дисфункції [7, 10]. Оксидантний стрес значно стимулює процеси прогресування ендотеліальної дисфункції [2]. У ряді досліджень підтверджено той факт, що оксидантний стрес змінює функції ендотелію, впливаючи, в тому числі, і на тонус судин. У свою чергу, й навпаки – оксидантний стрес бере участь у патогенезі ряду серцево-судинних захворювань, у тому числі артеріальної гіпертензії (АГ) та цукрового діабету 2-го типу (ЦД) [4, 9].

Мета дослідження. Вивчення взаємозв'язків між ендотеліальною дисфункцією, показниками ліпідного обміну, оксидантного стресу та антиоксидантного захисту, параметрами вуглеводного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію з цукровим діабетом 2-го типу.

Об'єкт і методи дослідження. В дослідження було включено 134 пацієнта. Обстежено 44 хворих з есенціальною артеріальною гіпертензією II стадії 2-3 ступеню без порушення вуглеводного обміну (група 1) та 45 хворих з есенціальною артеріальною гіпертензією II стадії 2-3 ступеню у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу (група 2). Група 2 також поділялася на підгрупи: 23 хворих на ЦД в стадії компенсації (група 2.1), 22 хворих на ЦД в стадії субкомпенсації (група 2.2). Групи хворих були зіставними за такими факторами ризику серцево-судинних ускладнень як стать, спадковість, вік, фактор куріння та рівні систолічного (САТ) та діастолічного артеріального тиску

(ДАТ). Обстежені хворі не мали клінічних знаків ішемічної хвороби серця, стенокардії та перенесених інфаркту міокарда й інсульту в анамнезі. Група контролю (група 0, здорові) – 45 здорових пацієнтів, була порівняною за віком та статтю.

Ультразвукові дослідження проводилися на ультразвуковому сканері ULTIMA PA фірми РАДМІР (Україна) лінійним широкосмуговим датчиком 5-12 МГц, конвексним широкосмуговим датчиком 2-5 МГц, та фазованим секторним датчиком 2-4 МГц в дуплексному режимі з кольоровим картуванням.

Для математичної обробки даних використовували пакет програм Statistica 6.1 (русифікована версія). Розрахунки проводили із використанням непараметричних критеріїв Краскела-Уолліса (ККУ), медіанного тесту (МТ) та коефіцієнта непараметричної кореляції Спірмена.

Результати досліджень та їх обговорення. Стан судинорухової функції ендотелію вивчали за допомогою ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії (%D), що натеper має найбільшу діагностичну значущість в оцінці функціонального стану ендотелію [8] та в нормі повинна бути не меншою за 10%.

Коробчасті діаграми на **рис. 1** демонструють стрімке падіння показника % D в досліджуваній групі хворих на АГ у поєднанні з ЦД. Якщо в групі відносної норми медіана показника складала 14,7% з інтерквартильним розмахом (ІКР) 12,5 ч 19,2%, в групі хворих на АГ медіана становила 12,5%, а ІКР був у межах 11,1 ч 16,6%, то в групі хворих з ЦД медіана знижувалася більш ніж удвічі по відношенню до відносної норми (6,6%), а ІКР зсувувався у бік значень, що менші за критичний рівень у 10% й становить 4,2 ч 9,7%. Для груп компенсованого та субкомпенсованого діабету медіани складали 6,2% та 3,7% відповідно. Описана залежність показника від групи згідно з критерієм Краскела-Уолліса була статистично значущою.

Наступним кроком було виявлення зв'язків між порушенням функції ендотелію, продуктами перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), наявністю дисліпідемії. Аналіз кореляційних зв'язків продемонстрував статистично значиму позитивну кореляцію показників % D та ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ) в групі відносної норми ($R=+0,5$) та негативну кореляцію зазначених показників в групі хворих на ЦД ($R=-0,5$), тобто збільшення атерогенних фракцій ліпідів зумовлює порушення ендотеліозалежної вазодилатації. Принциповим питанням тут є не абсолютне значення коефіцієнта кореляції, а її напрямок, який віддзеркалює

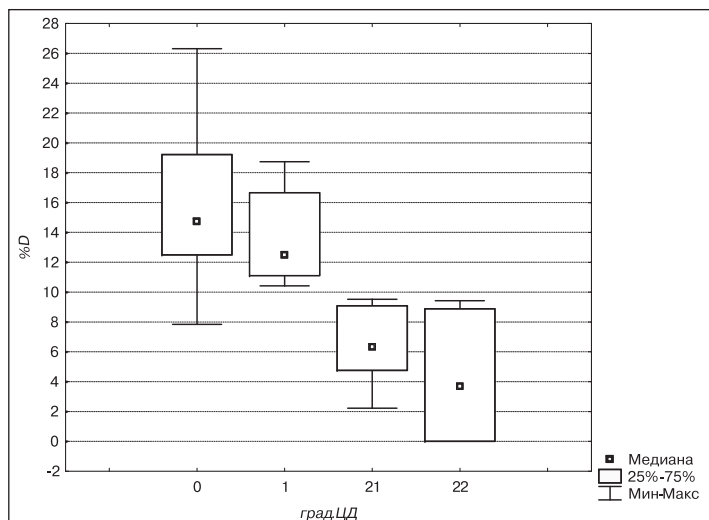


Рис. 1. Коробчасті графіки залежності показника % D від групи дослідження.

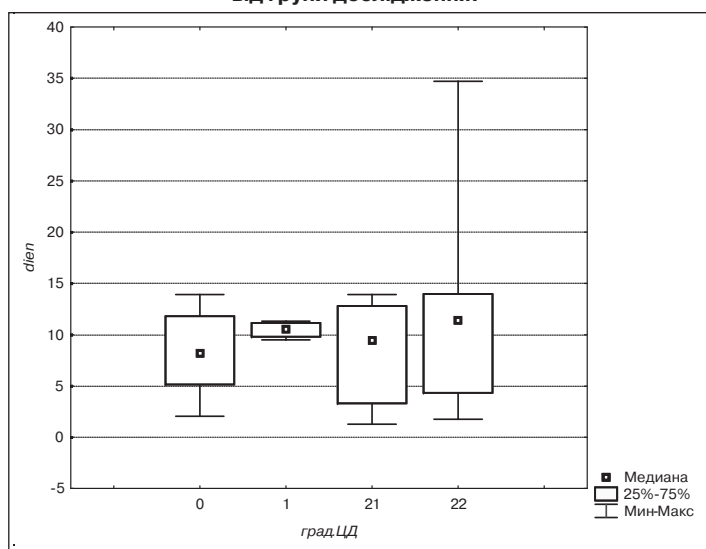


Рис. 3. Показник дієнових кон'югат в залежності від групи дослідження.

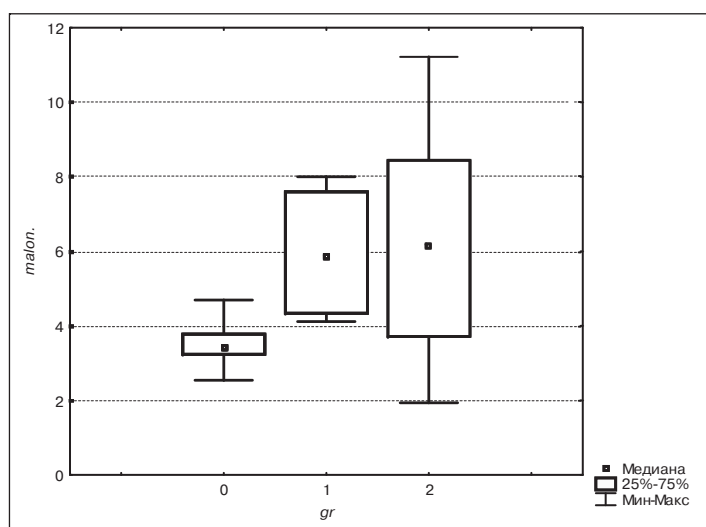


Рис. 4. Показник малонового діальдегіду в залежності від групи (gr) дослідження.

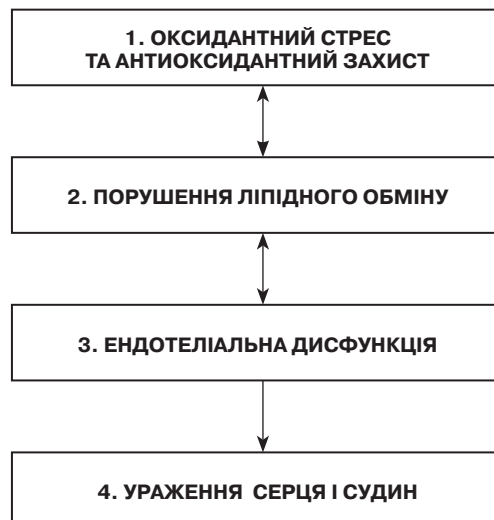


Рис. 2. Схема розвитку уражень серця і судин на тлі порушення ліпідного обміну, оксидантного стресу та ендотеліальної дисфункції.

роль ЛНЩ, перекисної деструкції мембран, що відповідальні за ранні зміни, які спостерігаються в клітинах артерій в початковій стадії атеросклерозу [2, 5]. Наведені міркування демонструють взаємозв'язки між порушенням ліпідного обміну та ендотеліальною дисфункцією у ланцюзі розвитку порушень стану серця і судин (**рис. 2**):

Про взаємозв'язок цих складових із показниками оксидантного стресу (перший елемент схеми на **рис. 2**) свідчать коробчасті діаграми, наведені на **рис. 3**.

Медіана показника дієнових кон'югат (ДК), яка дає уяву про концентрацію гідроперекисів ліпідів, в групі відносної норми становила 8,2 мкмоль/л, в групі хворих на АГ зрушувалася до рівня 10,6 мкмоль/л, а в групі хворих з ЦД становила 10,8 мкмоль/л. При розшаруванні групи хворих на ЦД за стадіями компенсації та субкомпенсації значення показника становило та 9,5 мкмоль/л та 11,4 мкмоль/л відповідно. Таким чином, стадія субкомпенсації ЦД супроводжувалася подальшим збільшенням концентрації гідроперекисів ліпідів, що свідчило про інтенсифікацію процесів ПОЛ. Залежність є статистично значимою ($p < 0,05$, критерій Краскела-Уолліса). На стадії компенсації ЦД показник дієнових кон'югат від аналогічного для групи хворих на АГ статистично не відрізнявся.

Вільні радикали являють собою високореактивні нестабільні хімічні сполуки, що вражають судинну стінку. Не виключено, що виявлене достовірне збільшення рівня дієнових кон'югат із підвищеною вільною радикальною активністю є одним з чинників, що беруть участь у патогенезі мікроангіопатій [6].

Кінцевим продуктом ПОЛ є малоновий діальдегід, що інгібує простагліцилін, сприяє

агрегації тромбоцитів та тромбоутворенню. Одночасно із зниженням синтезу простагліну підвищується рівень тромбоксанів, що призводить до приліпання тромбоцитів до клітин ендотелію, порушує мікроциркуляцію, ініціює атероматозний процес [1], сприяє формуванню діабетичних ангиопатій.

В групі практично здорових медіальне значення малонового діальдегіду дорівнювало 5,31 мкмоль/л, ІКР становив 3,2 ч 6,3 мкмоль/л. В групах 1 і 2 аналогічні показники дорівнювали 5,931 мкмоль/л та 4,3 ч 7,631 мкмоль/л і 6,1431 мкмоль/л та 3,6 ч 6,931 мкмоль/л відповідно (рис. 4). Залежності статистично значимі, $p=0,0264$, ККУ.

Обидва показники ПОЛ мали статистично значиму негативну кореляцію середньої сили із показником% D у всіх групах дослідження. Таким чином, оксидантний стрес відіграє велику важливу роль у розвитку та підтримці судинних ушкоджень при ЦД, що підтверджувалося показником ендотеліальної дисфункції.

Система антиоксидантного захисту (АОЗ) складається з компонентів ферментної та неферментної природи, що інгібують ПОЛ як шляхом нейтралізації вільних радикалів, так і шляхом руйнування перекисів, які також здатні ініціювати цей процес. Супероксиддисмутаза каталізує дисмутацію супероксида в кисень і пероксид водню. Таким чином, вона відіграє найважливішу роль в антиоксидантному захисті практично всіх клітин, що так чи інакше перебувають у контакті з киснем.

Діаграма на рис. 5 наочно демонструє зниження рівня СОД при прогресуючому погіршенні стану серцево-судинної системи та вуглеводного обміну: медіальне значення в групі відносної норми становило 44,7%, ІКР=43,8 ч 46,0% в групі хворих на АГ – 43,57%, ІКР=42,1 ч 44,4%, у хворих на ЦД в стадії компенсації показник СОД дорівнював 42,37%, ІКР=38,1 ч 43,2%, а в стадії субкомпенсації – 40,27%, ІКР=35,1 ч 44,8%. Описана залежність показника від групи згідно з критерієм Краскела-Уолліса була статистично значущою.

Аналогічну тенденцію демонструє інший показник – каталаза. КАТ перешкоджає накопиченню в клітинах надлишкової кількості перекису водню, що утворюється при дії супероксиддисмутази. Вона перетворює активний пероксид водню в нейтральні з'єднання: воду і кисень.

Ураження цієї ланки АОЗ стає найбільш вираженим у хворих на ЦД. Медіана показника досліджених пацієнтів групи відносної норми становила 74,2%, ІКР=72,8 ч 75,6%; в групі хворих на АГ значення були майже тотожними – медіана 74,6%, ІКР=71,3 ч 77,6%. У хворих на ЦД спостерігалось суттєве зниження, особливо на стадії субкомпенсації: якщо для хворих на стадії компенсації медіана КАТ до-

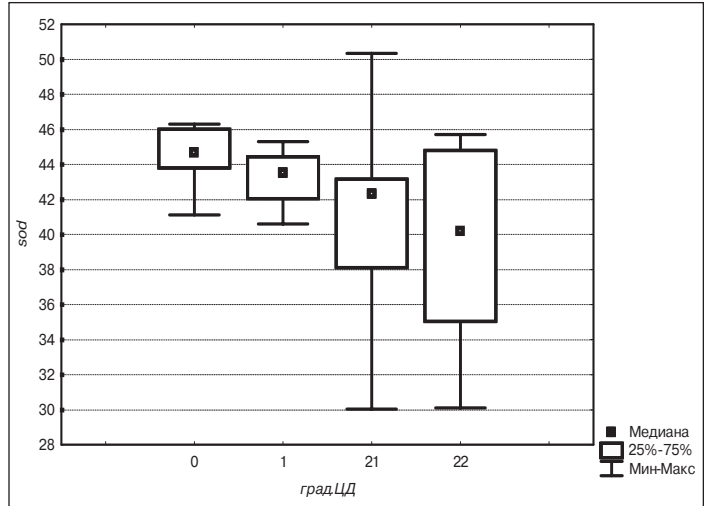


Рис. 5. Показник супероксиддисмутази в залежності від групи дослідження.

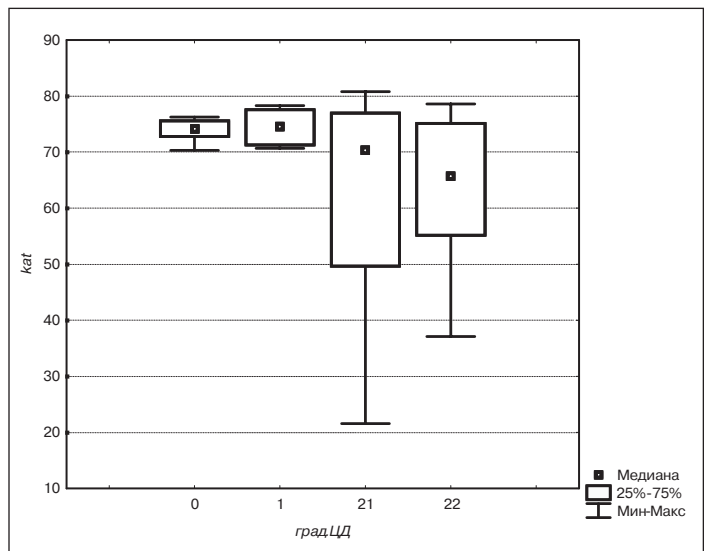


Рис. 6. Показник каталази в залежності від групи дослідження.

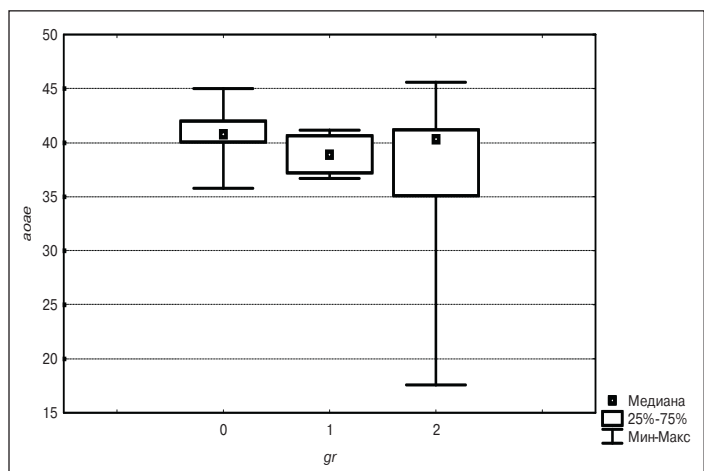


Рис. 7. Показник загальної антиоксидантної активності еритроцитів в залежності від групи дослідження.

рівнювала 70,3%, то у субкомпенсованих хворих медіана складала 65,7% (рис. 6). Залежності статистично значимі, $p < 0,01$, ККУ.

Молекулярний кисень в певних умовах може перетворюватися на активні форми, до яких відносяться супероксидний аніон O_2^- , пероксид водню H_2O_2 , гідроксильний радикал OH^\cdot і синглетний кисень 1O_2 . Ці форми кисню мають високу реакційну здатність, можуть надавати шкідливу дію на білки і ліпіди біологічних мембран, викликати руйнування клітин. Чим вище вміст O_2 , тим більше утворюється його активних форм. Тому еритроцити, які постійно взаємодіють з киснем, містять ефективні антиоксидантні системи, здатні знешкоджувати активні метаболіти кисню. Показник загальної антиоксидантної активності еритроцитів також демонстрував статистично значиму ($p=0,0012$, МТ) залежність від нозологічної форми захворювання. Як можна бачити з рис. 7, у хворих на ЦД значення показника знижувалося навіть до 17,6%.

Таким чином, аналіз показників перекисного окислення ліпідів, показників стану системи антиоксидантного захисту, ліпідного профілю, показника ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з цукровим діабетом 2-го типу продемонстрував існування взаємозв'язків між порушенням ліпідного обміну та ендотеліальною дисфункцією. На тлі зниження показника ендотеліальної вазодилатації плечової артерії у середньому на 55% порівняно із відносною нормою, спостерігалася активація процесів перекис-

ного окислення ліпідів у вигляді підвищення рівня дієнових кон'югатів на 37,7% та малонового діальдегіду на 13,2%. При цьому активність супероксиддисмутази була зниженою в порівнянні з відносною нормою на 7,8%, а каталази – на 9,7%, загальної антиоксидантної активності еритроцитів – 57% від середнього значення показника в групі відносної норми.

Висновки. Доведено зниження судинорухової функції ендотелію у хворих на АГ за умов приєднання ЦД 2 типу та його субкомпенсації, що супроводжується порушенням ліпідного обміну, збільшенням атерогенних фракцій ліпідів.

Виявлено статистично значущу залежність між збільшенням значень показників оксидантного стресу та зниженням рівня показників антиоксидантного захисту у груп пацієнтів зі зниженою ендотеліозалежною вазодилатацією плечової артерії.

Отримані результати дозволяють продовжити дослідження щодо доцільності використання антиоксидантів у схемах лікування хворих на АГ з супутнім ЦД 2 типу.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення взаємозв'язків між показниками оксидантного стресу та антиоксидантного захисту, параметрами вуглеводного обміну та параметрами ультразвукового дослідження стану серця і судин у хворих на артеріальну гіпертензію з цукровим діабетом 2-го типу. Вивчення зміни цих показників при залученні у схеми лікування антиоксидантів.

Література

1. Балаболкін М.І. Роль окислювального стресу в патогенезі судинних ускладнень діабету / Балаболкін М.І., Клебанова Е.М. // Проблеми ендокринології. – 2000. – № 6. – С. 29-34
2. Балаболкін М.І. Лечение сахарного диабета и его осложнений / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремская. – М.: «Медицина», 2005. – 512 с.
3. Булаева Н.И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии / Н.И. Булаева, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2013. – № 1. – С. 14-22.
4. Cai H. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress / H. Cai, D.G. Harrison // Circ. Res. – 2000. – Vol. 87 – P. 840-844.
5. Fogelman A.M. Malondialdehyde alteration of low density lipoproteins leads to cholesterylester accumulation in human monocyte-macrophages / A.M. Fogelman, I. Shechter, J. Seager [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 1980. – Vol. 77. – P. 2214-2218.
6. Jennings P.E. Increased diene conjugates in diabetic subjects with microangiopathy / P.E. Jennings, A.F. Jones, C.M. Florkowski [et al.] // Diabet Med. – 1987. – Vol. 4 (5). – P. 452-456.
7. Mather K. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology / K. Mather, T.J. Anderson, S. Verma // J. Vasc. Res. – 2001 – Vol. 38. – P. 415-422.
8. Schnabel R. Non-invasive vascular function measurement in the community: cross-sectional relations and comparison of methods / R. Schnabel, A. Schulz, P. Wild [et al.] // Circ. Cardiovasc. Imaging. – 2011 – Vol. 4. – P. 371-380.
9. Sharma A. Targeting endothelial dysfunction in vascular complications associated with diabetes / A. Sharma, P.N. Bernatchez, J.B. Haan // Int. J. Vasc. Med. – 2012. – ID 750126.12.
10. Verma S. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist / S. Verma, T.J. Anderson. // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 546-549.

УДК 616.12-008.331.1-06:616.379-008.64:612.133-092.12:577.15

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

Радзішевська Я.К.

Резюме. Метою дослідження було вивчення взаємозв'язків між ендотеліальною дисфункцією, показниками ліпідного обміну, оксидантного стресу та антиоксидантного захисту у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Виявлено зниження показника ендотеліальної вазодилатації плечової артерії у хворих на АГ за умов приєднання ЦД 2 типу та його субкомпенсації: з 14,7% в групі відносної норми до 6,2% та 3,7% в групах компенсованого та субкомпенсованого діабету відповідно, що супроводжувалося збільшенням атерогенних фракцій ліпідів. Виявлено статистично значущу залежність між збільшенням зна-

чень показників оксидантного стресу та зниженням рівня показників антиоксидантного захисту у груп пацієнтів зі зниженою ендотеліязалежною вазодилатацією плечової артерії.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, оксидантний стрес, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу.

УДК 616.12-008.331.1-06:616.379-008.64:612.133-092.12:577.15

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Радзишевская Я.К.

Резюме. Целью исследования было изучение взаимосвязей между эндотелиальной дисфункцией, показателями липидного профиля, оксидантного стресса и антиоксидантной защиты у больных артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Выявлено снижение показателя эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных артериальной гипертонией в условиях присоединения сахарного диабета 2 типа и его субкомпенсации: с 14,7% в группе относительной нормы до 6,2% и 3,7% в группах компенсированного и субкомпенсированного диабета соответственно, что сопровождалось увеличением атерогенных фракций липидов. Выявлена статистически значимая зависимость между увеличением значений показателей оксидантного стресса и снижением уровня показателей антиоксидантной защиты у групп пациентов со сниженной эндотелийзависимой вазодилатацией плечевой артерии.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, оксидантный стресс, артериальная гипертония, сахарный диабет 2-го типа.

UDC 616.12-008.331.1-06:616.379-008.64:612.133-092.12:577.15

The Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Patients with Arterial Hypertension with Type 2 Diabetes Mellitus

Radzishavska Ya.K.

Abstract. Modern medical science recognizes endothelium as the most important organ which plays a key role in the regulation of homeostasis, vascular tone and its structure. Endothelial cells synthesize and secrete a huge range of biologically active substances that are potent vasoconstrictors and vasodilators. They are involved in the processes of inflammation, thrombosis, proliferation and remodeling of the vascular wall, which in turn greatly affects the progression of cardiovascular disease. Oxidative stress processes significantly stimulate the progression of endothelial dysfunction.

The purpose of the study – to study of the relationship between endothelial dysfunction, lipid metabolism, oxidative stress and antioxidant protection, parameters of carbohydrate metabolism in patients with hypertension with type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. The study involved 44 patients with essential hypertension stage II without diabetes mellitus, 45 patients with essential hypertension stage II in conjunction with type 2 diabetes mellitus (group 2). Group 2 was also divided into subgroups: 23 patients with diabetes in the compensation stage and 22 diabetic patients in the subcompensation stage. The control group (Group 0, healthy) – 45 healthy patients were comparable in age and sex. Ultrasound examinations were performed on the ULTIMA PA ultrasound scanner of the Radmir company (Ukraine). For the mathematical data processing, the software package Statistica 6.1 was used, using nonparametric criteria.

Results. Analysis of lipid peroxidation, indicators of the antioxidant system, lipid profile and the endothelial dysfunction rate in patients with hypertension with diabetes mellitus type 2 showed the existence of relationships between their lipid metabolism and endothelial dysfunction. After reduction of the endothelium vasodilatation rate of the brachial artery averaging 55% compared to the relative norm, an activation of lipid peroxidation in the form of a 37.7% increase in the level of diene conjugates, and a 13.2% increase in that of malondialdehyde was observed. At the same time superoxide dismutase activity was reduced by 7.8% compared to the relative rate, and that of catalase, by 9.7%. The total antioxidant activity of red blood cells was decreased by 57% of the average value of the index relative to the group norm.

Conclusions. In the context of the accession of type 2 diabetes mellitus and its subcompensation accompanied by an abnormal lipid metabolism an increasing atherogenic lipid fractions, the endothelial function in patients with hypertension is proven to be reduced. A statistically significant relationship between the increase in the indicators of oxidative stress and decreased levels of antioxidant parameters in patients with reduced endothelium vasodilatation of the brachial artery has equally been deduced. The results allow us to continue studying the feasibility of using antioxidants in treatment regimens of hypertensive patients with concomitant type 2 diabetes mellitus.

Keywords: endothelial dysfunction, oxidative stress, hypertension, type 2 diabetes mellitus.

Рецензент – проф. Катеренчук І.П.

Стаття надійшла 02.07.2015 р.