

Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета. Сообщение II. Эндотелиальная дисфункция как основное патогенетическое звено сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа

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

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

Резюме. Цель работы — комплексный анализ механизмов окислительного и митохондриального стресса в сочетании как основного механизма патогенеза эндотелиальной дисфункции (ЭД) при сахарном диабете, а также анализ механизмов повреждения и восстановления целостности эндотелиального слоя на основании собственных данных и данных зарубежной и отечественной литературы за последние несколько лет.

Материалы и методы. Обследованы 56 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), осложненным диабетической нефропатией (ДН). Проведена оценка данных развития ДН у пациентов с СД2 на фоне хронической гипергликемии. **Результаты.** Полученные данные свидетельствуют, что альбуминурия, которая является ранним маркером поражения почек, не всегда проявляется на ранних стадиях ДН. Анализируя данные пациентов в дальнейшем и исследовав функциональный почечный резерв, мы доказали, что в ходе патологического процесса в почках развиваются адаптационные механизмы в виде поддержания скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с последующим снижением СКФ вплоть до 30 мл/мин, что в ряде случаев может носить адаптационный характер, препятствуя потерям таких жизненно важных для организма соединений, как белок и электролиты.

Выводы. ЭД является основным патогенетическим звеном сосудистых осложнений СД. Наряду с выявлением

* 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

Лекції

и коррекцией механизмов ЭД при СД, чрезвычайно важным является изучение механизмов регуляции эндотелия и, особенно, роли эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК), которые во многом определяют исходы ЭД и характер сосудистых нарушений при СД.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, сахарный диабет, эндотелиальные прогениторные клетки, окислительный стресс, свободные радикалы.

В структуре смертности больных сахарным диабетом (СД) основное место занимают инфаркт миокарда (55%) и инсульт (29%), что в 70 раз превышает показатели смертности от микрососудистых осложнений и диабетической комы (1-4%) [1, 2]. Согласно современной гипотезе сосудистых осложнений, первичное повреждение начинается на уровне эндотелия сосудов, поэтому эндотелиальная дисфункция (ЭД), ассоциированная с окислительным стрессом (ОС), рассматривается как ранний предиктор кардиоваскулярных заболеваний [3].

Активизация процессов перекисного окисления липидов играет важную роль в повреждении эндотелия сосудов при СД [3, 4, 6]. Более того, окислительный стресс, индуцированный гипергликемией, запускает механизмы повреждения β -клеток и тем самым усугубляет прогрессирование СД [7, 8].

При ОС образуются свободные радикалы (СР) — молекулы, имеющие на внешней орбите неспаренный электрон, что придает им повышенную реакционную способность. СР стремятся получить второй электрон от других молекул, приводя тем самым к нарушению их структуры и функции [8]. СР представляют собой гетерогенную группу, но наибольшее их количество относится к соединениям реактивного кислорода. Окисление глюкозы приводит к образованию частиц активного кислорода (ROS): супероксида ($\bullet\text{O}_2^-$), гидропероксида ($\bullet\text{HRO}_2^-$), гидроксила радикала ($\bullet\text{OH}$), пероксида радикала ($\bullet\text{RO}_2$). Также образуются частицы активного азота: окись азота ($\bullet\text{NO}$), азотный диоксид ($\bullet\text{NO}_2$), пероксинитрит (ONOO^-).

Повышенное количество активных форм кислорода (особенно супероксида аниона) вызывает нарушение синтеза и активности оксида азота — главного антиатерогенного вещества эндотелия. Супероксид анион соединяет

ся с NO , образуя сильный оксидант — пероксинитрит (ONOO^-), в результате чего оксид азота теряет свою биологическую активность и антипролиферативные свойства. [10]. Пероксинитрит повреждает клетки путем нитрирования белков. Нитрирование подавляет работу калиевых каналов, ответственных за вазорелаксацию. Также пероксинитрит способен повреждать ДНК. Повреждение ДНК — обязательный стимул для активации нуклеарного фермента поли(АДФ-рибозы)-полимеразы (PARP) [11]. Эта полимераза истощает внутриклеточную концентрацию NAD^+ , понижая уровень гликолиза, замедляя транспорт электронов и образование АТФ, блокирует активность глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназы GAPDH, что приводит к ЭД и развитию диабетических сосудистых осложнений. Также на фоне окислительного стресса снижается синтез оксида азота в результате разобщения eNOS. В физиологических условиях eNOS существует в виде димера и продуцирует NO . Для синтеза оксида азота необходимо действие кофактора — тетрагидробиоптерина BH_4 , при недостатке этого вещества действие фермента смещается в сторону синтеза супероксида.

Пероксинитрит окисляет тетрагидробиоптерин, что приводит к разобщению eNOS и продуцированию супероксида аниона вместо оксида азота. Избыточное образование супероксидных и гидроксильных радикалов инициирует окисление ЛПНП. Считается, что липопротеины, подвергшиеся гликоксидации, приобретают более высокий атерогенный потенциал. Перекисно модифицированные ЛПНП могут в силу своей токсичности повреждать эндотелиальный покров артерий и накапливаться в субэндотелиальном пространстве. Атерогенные ЛПНП в субэндотелиальном пространстве приобретают способность стимулировать секрецию биологически активных соединений (факторов роста, хемо-

токсинов, митогенов), которые стимулируют миграцию из меди в интиму гладкомышечных клеток и фибробластов, их пролиферацию и синтез соединительной ткани. Необходимо подчеркнуть, что перекисно модифицированные ЛПНП инактивируют и задерживают образование NO [12], способны изменять структуру ДНК и оказывать цитотоксическое действие, вследствие чего нарушаются регенеративно-пролиферативные процессы в эндотелиальных клетках и формируется проатерогенное состояние. В результате действия ROS индуцируется экспрессия молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1. Это приводит к адгезии моноцитов, лимфоцитов к эндотелиальной стенке и к облегчению проникновения переполненных липидами моноцитов, липидов, тромбоцитов в субэндотелиальное пространство. Происходят аккумуляция липидов в сосудистой стенке, пролиферация и миграция в интиму артерий гладкомышечных клеток и усиление продукции ими коллагена и эластина, развитие микроагрегатов тромбоцитов, что в конечном итоге и приводит к развитию атеросклероза и тромбоза.

В условиях СД образование активных форм кислорода обусловлено множеством процессов. Во-первых, активация полиолового пути окисления глюкозы приводит к истощению NADPH, что, в свою очередь, снижает активность глутатиона — важного антиоксиданта [13].

Повышенное количество диацилглицерола активирует протеинкиназу C (PKC). Далее под действием PKC, а также инсулина и ангиотензина II индуцируется фермент, образующий супероксид NADPH оксидазы в эндотелиальных и гладкомышечных клетках [14]. Активация NADPH оксидазы, как известно, является одним из самых важных источников ROS [15].

Наряду с этим, образование конечных продуктов гликирования (AGEs) приводит непосредственно к продукции ROS или через рецептор AGEs (RAGEs) [16, 17].

Дыхательная цепь митохондрий также является важным местом гиперпродукции ROS. В нормальных условиях практически весь кислород используется в митохондриях для синтеза АТФ, и только 1-2% преобразуется в супероксид анион в физиологических дозах, участвуя в эндотелийзависимой вазодилатации в ответ на напряжение сдвига, а также

в передаче межклеточных сигналов через продукцию ROS [18, 19]. В условиях СД это соотношение смещается в сторону синтеза супероксида [20, 21]. Образование новой митохондрии (биогенез) регулируется пероксисомальным активатором рецептора PGC-1 α и ядерным дыхательным фактором NRF-1. Важно, что этот процесс зависит от eNOS и биоактивности NO [22].

В течение своего короткого жизненного цикла митохондрия претерпевает определенные изменения: за фазой слияния с образованием сетей следует фаза деления с образованием мелких отдельных митохондрий. Баланс между этими процессами называется динамикой митохондрии. К концу жизненного цикла митохондрии от нее путем почкования отделяется дисфункциональная дочерняя митохондрия, которая содержит поврежденные клеточные элементы, затем эта митохондрия ликвидируется из клетки путем аутофагоцитоза. Таким образом, расщепление (почкование) можно рассматривать как адаптивный процесс, который подготавливает к удалению поврежденные компоненты митохондрии. В патологическом состоянии происходит сдвиг в сторону расщепления митохондрии и ингибции аутофагоцитоза, что приводит к уменьшению митохондриальных сетей и накоплению дисфункциональных митохондрий в клетке. Эти дисфункциональные митохондрии имеют свойство образовывать повышенное количество активных форм кислорода и способствуют нарушению образования АТФ [23].

При СД нарушается биогенез митохондрий, снижается их масса и увеличивается количество дисфункциональных митохондрий, нарушается аутофагоцитоз, все это приводит к нарушению функции митохондрий. Снижение окисления свободных жирных кислот в митохондриях и/или уменьшение митохондриальной массы может способствовать повышению концентрации диацилглицерола DAG и активации PKC со всеми вытекающими из этого последствиями [23].

Повышенное количество СР, продуцируемых митохондриями, повреждает митохондриальную ДНК, что усиливает митохондриальную дисфункцию. В последних научных исследованиях продемонстрирована связь

между ЭД, нарушенным митохондриальным биогенезом и усилением продукции свободных радикалов в артериолах пациентов с СД в сравнении со здоровыми [25].

Интересно отметить, что не только постоянная гипергликемия способствует формированию окислительного стресса и ЭД. Более губительными являются колебания уровня глюкозы, отмечаемые у пациентов с СД. Проведено исследование культуры эндотелиальных клеток пуповинной вены. После инкубации в растворе глюкозы 20 ммоль/л уровни нитротирозина (маркера окислительного стресса), молекул межклеточной адгезии ICAM-1, внутрисосудистой адгезии VCAM-1, E-селектина, интерлейкина-6 и 8-гидроксидеооксигуанозина (маркера окислительного повреждения ДНК) были повышены по сравнению с инкубацией раствором 5 ммоль/л глюкозы. Более того, переменное увеличение гликемии с 5 ммоль/л до 20 ммоль/л привело к значительно большему увеличению этих показателей. Кроме того, непостоянная гипергликемия повышает уровень клеточного апоптоза и стимулирует экспрессию каспазы-3 (проапоптотического протеина), который уменьшает уровень bcl-2 (антиапоптотического протеина). Эти эффекты были ликвидированы добавлением супероксиддисмутазы или ингибитора митохондриального транспорта электронов [26].

При СД процессы восстановления целостности эндотелиального слоя также нарушены. Это происходит за счет уменьшения количества эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) и ухудшения их функций [27]. Таким образом, можно предположить, что ЭПК являются одним из факторов инициации и прогрессирования осложнений СД [28].

При СД хроническая гипергликемия инициирует ряд патофизиологических механизмов, негативно влияющих практически на все этапы жизни клеток и их мобилизацию из КМ в ответ на стимулирующие факторы (рис.).

Кроме того, наличие хронической гипергликемии негативно влияет на характеристики клеток. Так, культивирование циркулирующих клеток-предшественниц в условиях высокой концентрации глюкозы приводило к снижению их количества, выживаемости, нарушению функциональной и миграционной активности [30]. Развивающееся при СД хро-



Рис. Механизмы снижения количества и нарушения функции ЭПК при СД.

ническое субклиническое воспаление оказывает негативное влияние на ЭПК. Существует обратная корреляционная связь между маркерами воспаления и уровнем ЭПК.

В исследовании *in vitro* обнаружено негативное влияние С-реактивного белка на функцию ЭПК. Окислительный стресс, приводящий к накоплению реактивных форм кислорода и снижению биодоступности NO, нарушает миграцию ЭПК в зону повреждения или ишемии. Кроме того, инсулинорезистентность, лежащая в основе развития СД2, приводит к инактивации PI3K/Akt/eNOS пути. Вследствие этого нарушается освобождение NO и мобилизация ЭПК. Вместе с тем одним из основных механизмов нарушения мобилизации и снижения количества ЭПК является развитие микроангиопатии и автономной нейропатии КМ. Данные механизмы приводят к снижению пула ЭПК, нарушению мобилизации, миграции и дифференцировке, ускоренному старению клеток, что приводит к нарушению репарации эндотелия и неоваскулогенеза [31].

В ходе ряда исследований установлено, что у пациентов с СД уменьшается количество и нарушается функция ЭПК. Считается, что это приводит к ухудшению стабильности и целостности сосудистого эндотелия, что, в свою очередь, способствует дебюту или прогрессированию микро- и макрососудистых осложнений. Уменьшение численности пула CD34+ прогениторных клеток (предшественников всех субпопуляций прогениторных клеток) происходит на ранней стадии развития СД 2-го типа (СД2), а также может наблюдаться у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе [33]. Истощение пула ЭПК в течение продолжительного времени провоцирует прогрессирование осложнений СД. Показано,

что уменьшение количества ЭПК и значительное нарушение их функций наблюдается в группе больных СД2: была выявлена обратная корреляция количества ЭПК с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) [34].

Связь между гипергликемией и активацией, а также ранним нарушением функции данных клеток подтверждена и исследованиями при СД 1-го типа (СД1) [35]. Снижение количества CD34+KDR+ наблюдалось у детей с СД1, однако достижение оптимальных значений гликемии, снижение уровня HbA1c приводило к повышению количества ЭПК в течение года. В другом исследовании показано влияние степени компенсации углеводного обмена на количество прогениторных клеток. Так, наиболее выраженное снижение количества CD34+ клеток отмечалось у больных с уровнем HbA1c $9,5 \pm 1,8\%$, в то время как у лиц с уровнем HbA1c $6,8 \pm 0,3\%$ наблюдалось значимое повышение количества клеток по сравнению с группой контроля и больными без СД [35]. Данное исследование подтверждает предположение о негативном влиянии гипергликемии на количество прогениторных клеток. Кроме того, снижение количества и нарушение функции ЭПК наблюдалось при длительном течении СД, наличии микро- [37, 38] и макрососудистых осложнений [39].

Диабетическая нефропатия. На фоне хронической декомпенсации углеводного обмена в виде гипергликемии, что лабораторно отражается уровнем HbA1c $>7,5\%$, нередко развивается диабетическая нефропатия, при которой ведущее место принадлежит поражению сосудов, и лабораторно она проявляется в виде снижения скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии (табл. 1).

В группе контроля с ИМТ от $18,8 \text{ кг/м}^2$ до $28,4 \text{ кг/м}^2$ в 71,4% случаев и в 28,6% случаев

у пациентов с ИМТ до $36,5 \text{ кг/м}^2$ уровень креатинина в крови не превышал 93 мкмоль/л , при этом СКФ составляла в 71,4% случаев от 61 мл/мин до 88 мл/мин, а в 28,6% — от 91 мл/мин до 113 мл/мин. Экскреция альбумина с мочой варьировала от $0,015 \text{ г/л}$ до $0,2 \text{ г/л}$.

У пациентов с СД2 можно обнаружить тенденцию к нарастанию альбуминурии, особенно выраженную при снижении СКФ ниже 60 мл/мин: так, при ДН I стадии альбуминурия варьировала в пределах $0,01-0,03 \text{ г/л}$, при ДН II стадии составляла не более $0,02 \text{ г/л}$, при ДН IIIa стадии находилась в пределах $0,02-0,08 \text{ г/л}$, а при ДН IIIб стадии достигала $1,3 \text{ г/л}$.

Таким образом, в условиях хронической гипергликемии развивается диабетическая нефропатия, а у больных СД2 альбуминурия, хоть и считающаяся ранним маркером поражения почек, не всегда проявляется на ранних стадиях ДН. Анализируя данные этих пациентов в дальнейшем, исследовав функциональный почечный резерв, мы доказали, что в ходе патологического процесса в почках развиваются адаптационные механизмы в виде регуляции СКФ, и снижение СКФ вплоть до 30 мл/мин в ряде случаев может носить адаптационный характер, что препятствует потерям таких жизненно важных для организма соединений, как белок и электролиты [39].

Количество ЭПК снижается у пациентов с хронической почечной недостаточностью [40]. Следует отметить, что эритропоэтин (ЭПО) и асимметричный диметиларгинин (АДМА) играют важную роль в развитии нарушения мобилизации и функции ЭПК при ДН. АДМА накапливается у больных с ХБП и является эндогенным ингибитором eNOS. Таким образом, в ответ на снижение био-

Таблица 1. Развитие диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа на фоне хронической гипергликемии

Стадия ДН	ИМТ, кг/м ²	Дата постановки диагноза СД, год	HbA1c, %	Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	СКФ, мл/мин	Альбуминурия, г/л
I	$28,8 \pm 2,3^*$	2006 \pm 3	$8,6 \pm 1,2$	$79,3 \pm 4,7^*$	$95 \pm 1,9^*$	$0,02 \pm 0,002$
II	$31,9 \pm 2,9^*$	1999 \pm 6	$9,1 \pm 1$	$84 \pm 5,9^*$	$72 \pm 4,5^*$	$0,02 \pm 0,001$
III a	$30,5 \pm 3,3^*$	2000 \pm 5	9 ± 1	$102 \pm 8,1^*$	$55,7 \pm 2,49^*$	$0,024 \pm 0,009$
III б	$30,7 \pm 5,4^*$	1996 \pm 6	$9,3 \pm 1,2$	118 ± 14	$41,3 \pm 2,26^*$	$0,14 \pm 0,04$
Контроль	$26,9 \pm 3,4$			$86 \pm 4,4$	$82 \pm 8,4$	$0,015 \pm 0,003$

Примечание: * — достоверные различия с контрольной группой ($p < 0,05$).

Лекції

ступности NO отмечается нарушение мобилизации и функции ЭПК [43]. С другой стороны, ЭПО является мощным эндогенным стимулятором мобилизации ЭПК посредством активации PI3K/Akt пути [44]. Действительно, у пациентов с почечной анемией отмечается неадекватная выработка ЭПО почками, что, в свою очередь, приводит к нарушению мобилизации ЭПК, снижению количества и нарушению их функции [40, 44]. При назначении рекомбинантного человеческого ЭПО наблюдается увеличение количества функционально активных ЭПК [44]. Следует отметить, что при трансплантации почки восстанавливается пул ЭПК с ангиогенным потенциалом [45].

Изменение количества ЭПК наблюдается уже при начальных стадиях ДН. В исследовании уровня циркулирующих клеток CD34+ у больных СД2 с нормо- и микроальбуминурией (МАУ) показано, что у больных с низким количеством CD34+ клеток экскреция альбумина была выше и еще более значительно повышалась через 12 мес. У пациентов с большим количеством CD34+ клеток экскреция альбумина не изменилась в течение 12 мес. Исследователи пришли к выводу, что циркулирующие CD34+ клетки участвуют в прогрессировании ДН, и данный показатель можно использовать в качестве прогностического маркера ДН [46].

В другом исследовании также показано, что количество циркулирующих CD34+ и CD34+CD133+ клеток ниже у пациентов с МАУ по сравнению с пациентами без МАУ. При анализе культуры обнаружено нарушение функциональных свойств клеток в группе больных с МАУ [37].

Диабетическая ретинопатия. В развитии пролиферативной диабетической ретинопатии (ДР) ведущую роль играет активация неадекватного ангиогенеза сосудов сетчатки глаза. Показано [47], что у больных с пролиферативной ДР наблюдается высокая концентрация мощного ангиогена SDF-1 α в витреоретинальной жидкости, а инъекции в стекловидное тело антител, блокирующих SDF-1 α , предотвращали развитие неоваскуляризации сетчатки в экспериментальных моделях. Результаты показали, что SDF-1 α играет важную роль в развитии пролиферативной ДР и может быть мишенью для лечения. Как было сказано

выше, снижение количества ЭПК и подавление ангиогенеза наблюдаются при макроангиопатиях, в то время как при пролиферативной ДР наблюдается обратная ситуация (табл. 2).

Такое явление было названо «диабетическим ангиогенным парадоксом». С одной стороны, снижение количества ЭПК в периферической крови способствует развитию макрососудистых осложнений, а с другой — избыток ЭПК может быть вовлечен в патологический неоангиогенез и развитие пролиферативной ретинопатии.

Одно из исследований было посвящено изучению количества циркулирующих прогениторных клеток у больных СД с наличием пролиферативной ДР и заболеванием периферических артерий (ЗПА). Результаты показали, что у больных с ДР, но без ЗПА отмечалась высокая концентрация CD34+KDR+ клеток. В то же время у больных с ЗПА, но без ДР

Таблица 2. Представления о роли клеток различного фенотипа при диабетических осложнениях

Осложнение СД	Фенотип клеток	Представления
Микроангиопатии	CD34+ CD34+ KDR+	Снижение количества при заболевании периферических артерий. Прогрессирующее снижение количества клеток параллельно развитию атеросклероза сонных артерий и облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, а также атеросклероза коронарных артерий.
Кардиомиопатии	CD34+	Снижение у пациентов с СД2 и дисфункцией левого желудочка без ИБС.
Нефропатии	CD34+ CD34+ CD133+	Снижение количества клеток коррелирует с наличием МАУ и прогнозирует прогрессирование МАУ. Снижение количества клеток и нарушение их функции коррелирует с наличием МАУ.
Ретинопатии (при отсутствии макроангиопатии)	CD34+ CD133+ KDR+ CD34+ CD45-	Снижение количества клеток при непролиферативной ДР и увеличение при пролиферативной ДР. Увеличение количества клеток при пролиферативной ДР.

концентрация CD34+KDR+ клеток оказалась низкой. При анализе культуры клеток было обнаружено, что ЭПК у больных с ДР без ЗПА обладают повышенным клоногенным потенциалом по сравнению с больными с ЗПА без ДР [48]. Аналогичные результаты показали, что больные СД1 с пролиферативной ДР ЭПК имели больший клоногенный потенциал [49]. Другие исследования также показывают повышенное количество циркулирующих прогениторных клеток у пациентов с пролиферативной ДР [50].

Костный мозг. Молекулярные механизмы активации прогениторных клеток при СД сложны и разнообразны, особенно учитывая широкую гетерогенность культур ЭПК. Заслуживает внимания факт, что в последнее время изучение причин уменьшения количества CD34+ клеток и ЭПК при СД ведет к пониманию того, что наличие СД в значительной степени изменяет структуру и функции КМ. В экспериментальных моделях СД на крысах была обнаружена низкая мобилизация прогениторных клеток из КМ в ответ на ишемию тканей и действие Г-КСФ [51]. Снижение ответа на Г-КСФ индуцированную мобилизацию клеток при СД подтверждено в исследованиях на мышах [52]. Пациенты с СД также невосприимчивы к действию Г-КСФ, который не в состоянии мобилизовать CD34+ клетки и ЭПК [53]. Вероятно, это связано с глубокой перестройкой, которая происходит в микросреде КМ при СД. В действительности СД характеризуется наличием микроангиопатии КМ, перестройкой ниши стволовых клеток, уменьшением кроветворной ткани за счет жировой дегенерации КМ и разрежения микрососудов. Кроме того, выявлено нарушение мобилизации прогениторных клеток из КМ вследствие автономной нейропатии в КМ у крыс [54]. Последние научные данные не только объясняют механизм нарушения регенерации сосудов клетками КМ, но и определяют КМ как очаг развития диабетической микроангиопатии и автономной нейропатии, что проявляется формированием осложнений в органах-мишенях. В настоящее время терапевтическая стратегия состоит в восстановлении структуры КМ и активизации его эндогенных регенеративных клеток, которые являются мишенью воздействия, с целью снижения скорости развития осложнений СД [55].

Таким образом, ЭД является основным патогенетическим звеном сосудистых осложнений СД. Наряду с выявлением и коррекцией механизмов ЭД при СД, чрезвычайно важным представляется изучение механизмов регуляции эндотелия и, особенно, роли ЭПК, которые во многом определяют исход ЭД и характер сосудистых нарушений при СД.

Список использованной литературы

1. Zimmet P, Shaw J, Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabetic medicine*. 2003;20(9):693-702.
2. Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 (3160):7.
3. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001 Nov 27;104(22):2673-8.
4. Иванова ОВ, Соболева ГН, Карпов ЮА. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов. *Тер архив*. 1997;6:75-8. (Ivanova OV, Sobolev GN, Karpov YuA. Endothelial dysfunction is an important stage in the development of atherosclerotic vascular lesions. *Ter arkhiv*. 1997;6:75-8).
5. Лобанок ЛМ, Лукша ЛС. Функциональная роль эндотелия сосудов: патофизиологические и клинические аспекты. *Медицинские новости*. 1999;4:21-9. (Lobanok LM, Luksha LS. Functional role of the vascular endothelium: pathophysiological and clinical aspects. *Meditsinskiye novosti*. 1999;4:21-9).
6. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):813-20.
7. Prentki M, Nolan CJ. Islet β cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2006;116 (7):1802-12.
8. Poitout V, Robertson RP. Minireview: secondary β -cell failure in type 2 diabetes – a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology*. 2002;143(2):339-42.
9. Балаболкин МИ, Клебанова ЕМ, Креминская ВМ. Лечение сахарного диабета и его осложнений (руководство для врачей). Москва: Медицина. 2005. (Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaya VM. Treatment of diabetes and its complications (a guide for doctors)). Moscow: Meditsina. 2005).
10. Cines DB, Pollalc ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998 May 15;91(10):3527-61.
11. Garcia Soriano F, Virág L, Jagtap P, Szabó E, Mabley JG, Liaudet L, et al. Diabetic endothelial dysfunction: the role of poly (ADP-ribose) polymerase activation. *Nat Med*. 2001 Jan;7(1):108-13.
12. Chin J, Azhar S, Hoffman B. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest*. 1992;89:10-8.
13. Lee AY, Chung SS. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J*. 1999 Jan;13(1):23-30.
14. Ramana KV, Friedrich B, Tammali R, West MB, Bhatnagar A, Srivastava SK. Requirement of aldose reductase for the hyperglycemic activation of protein kinase C and formation of diacylglycerol in vascular smooth muscle cells. *Diabetes*. 2005 Mar;54(3):818-29.
15. Mohazzab KM, Kaminski PM, Wolin MS. NADH oxidoreductase is a major source of superoxide anion in bovine coronary artery endothelium. *Am J Physiol*. 1994 Jun;266(6 Pt 2): H2568-72.
16. Hi Bahl Lee, Hunjoo Ha, George L King. Reactive oxygen species and diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Aug;14 Suppl 2:9-10.
17. Kisliger T, Fu C, Huber B, Qu W, Taguchi A, Du Yan S, et al. N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine adducts of proteins are ligands for receptor for advanced glycation end products that activate cell

Лекції

- signaling pathways and modulate gene expression. *J Biol Chem.* 1999 Oct 29;274(44):31740-9.
18. Duchon MR. Roles of mitochondria in health and disease. *Diabetes.* 2004 Feb;53 Suppl 1: S96-102.
 19. Darley-Usmar V. The powerhouse takes control of the cell; the role of mitochondria in signal transduction. *Free Radic Biol Med.* 2004 Sep 15;37(6):753-4.
 20. Ramachandran A, Levenon AL, Brookes PS, Ceaser E, Shiva S, Barone MC, et al. Mitochondria, nitric oxide, and cardiovascular dysfunction. *Free Radic Biol Med.* 2002 Dec 1;33(11):1465-74.
 21. Brand MD, Affourtit C, Esteves TC, Green K, Lambert AJ, Miwa S, et al. Mitochondrial superoxide: production, biological effects, and activation of uncoupling proteins. *Free Radic Biol Med.* 2004 Sep 15;37(6):755-67.
 22. Nisoli E, Clementi E, Paolucci C, Cozzi V, Tonello C, Sciorati C, et al. Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide. *Science.* 2003 Feb 7;299(5608):896-9.
 23. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science.* 2005 Jan 21;307(5708):384-7.
 24. Аметов АС, Соловьева ОЛ. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции. *PMЖ.* 2011;27:1694. (Ametov AS, Solov'yeva OL. Cardiovascular complications in diabetes mellitus: pathogenesis and ways of correction. *RMZH.* 2011;27:1694).
 25. Widlansky ME, Vita JA, Wang J, Kizhakekuttu TJ, Arthur EIL, Gutterman DD. Mitochondrial membrane hyperpolarization and reduced mitochondrial mass characterize the arteriolar endothelium and mononuclear cells of humans with type 2 diabetes mellitus – in vivo and in vitro assessment of mitochondrial function. *Circulation.* 2009;120:1107.
 26. Piconi L, Quagliario L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Zuodar G, et al. Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006 May-Jun;22(3):198-203.
 27. Fadini GP, Sartore S, Agostini C, Avogaro A. Significance of endothelial progenitor cells in subjects with diabetes. *Diabetes care.* 2007;30(5):1305-13.
 28. Мичурова МС, Калашников ВЮ, Смирнова ОМ, Кононенко ИВ, Иванова ОН. Роль эндотелиальных прогениторных клеток в развитии осложнений сахарного диабета. *Сахарный диабет.* 2015;1:24-32 (Michurova MS, Kalashnikov VYu, Smirnova OM, Kononenko IV, Ivanova ON. The role of endothelial progenitor cells in the development of complications of diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet.* 2015;1:24-32).
 29. Task Force M, Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013 Oct;34(39):3035-87.
 30. Kränkel N, Adams V, Linke A, Gielen S, Erbs S, Lenk K, et al. Hyperglycemia reduces survival and impairs function of circulating blood-derived progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 Apr;25(4):698-703.
 31. Yiu KH, Tse HF. Specific role of impaired glucose metabolism and diabetes mellitus in endothelial progenitor cell characteristics and function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Jun;34(6):1136-43.
 32. Fadini GP. An underlying principle for the study of circulating progenitor cells in diabetes and its complications. *Diabetologia.* 2008 Jul;51(7):1091-4.
 33. Fadini GP, Pucci L, Vanacore R, Baesso I, Penno G, Balbarini A, et al. Glucose tolerance is negatively associated with circulating progenitor cell levels. *Diabetologia.* 2007 Oct;50(10):2156-63.
 34. Tepper OM, Galiano RD, Capla JM, Kalka C, Gagne PJ, Jacobowitz GR, et al. Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. *Circulation.* 2002 Nov 26;106(22):2781-6.
 35. Loomans CJ, de Koning EJ, Staal FJ, Rookmaaker MB, Verseyden C, de Boer HC, et al. Endothelial progenitor cell dysfunction: a novel concept in the pathogenesis of vascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2004 Jan;53(1):195-9.
 36. Кочегура ТН, Акоюян ЖА, Шаронов ГВ, Ефименко АЮ, Агеев ФТ, Овчинников АГ, и др. Влияние сопутствующего сахарного диабета 2 типа на количество циркулирующих прогениторных клеток у больных с ишемической кардиомиопатией. *Сахарный диабет.* 2011;3:36-43. (Kochegura TN, Akopyan ZhA, Sharonov GV, Efimenko AY, Ageev FT, Ovchinnikov AG, et al. The effect of concomitant type 2 diabetes on the number of circulating progenitor cells in patients with ischemic cardiomyopathy. *Sakharnyy diabet.* 2011;3:36-43).
 37. Dessapt C, Karalliedde J, Hernandez-Fuentes M, Prieto Martin P, Maltese G, Dattani N, et al. Circulating vascular progenitor cells in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes care.* 2010 Apr;33(4):875-7.
 38. Brunner S, Scherthaner GH, Satler M, Elhenicky M, Hoellerl F, Schmid-Kubista KE, et al. Correlation of different circulating endothelial progenitor cells to stages of diabetic retinopathy: first in vivo data. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Jan;50(1):392-8.
 39. Кузнецова КС. Роль функционального ниркового резерву в патогенезі хронічної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет I та II типу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 – «Патологічна фізіологія». Суми, 2016;20 с. (Kuznetsova KS. The role of functional renal reserve in the pathogenesis of chronic kidney disease in patients with type I and type II diabetes: avtoref. dis. na zdobuttya nauk. stupenya kand. med. nauk: spets. 14.03.04 – «Patolohichna fiziologhiya». Sumy, 2016;20 p.).
 40. Fadini GP, Miorin M, Facco M, Bonamico S, Baesso I, Grego F, et al. Circulating endothelial progenitor cells are reduced in peripheral vascular complications of type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2005 May 3;45(9):1449-57.
 41. Кузнецова ЕС, Кузнецова АС, Шухтин ВВ, Гоженко АИ. Особенности осморегулирующей функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа. *Український журнал нефрології і діалізу.* 2015;4(49):21-6 (Kuznetsova ES, Kuznetsova AS, Shukhtin VV, Gozhenko AI. Features of osmoregulatory renal function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ukrains'kiy zhurnal nefrologii i dializu.* 2015;4(49): 21-6).
 42. Choi JH, Kim KL, Huh W, Kim B, Byun J, Suh W, et al. Decreased number and impaired angiogenic function of endothelial progenitor cells in patients with chronic renal failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Jul;24(7):1246-52.
 43. Thum T, Tsikas D, Stein S, Schultheiss M, Eigenthaler M, Anker SD, et al. Suppression of endothelial progenitor cells in human coronary artery disease by the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Nov 1;46(9):1693-701.
 44. Bahlmann FH, De Groot K, Spandau JM, Landry AL, Hertel B, Duckert T, et al. Erythropoietin regulates endothelial progenitor cells. *Blood.* 2004 Feb 1;103(3):921-6.
 45. Herbrig K, Gebler K, Oelschlaegel U, Pistrosch F, Foerster S, Wagner A, et al. Kidney transplantation substantially improves endothelial progenitor cell dysfunction in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant.* 2006 Dec;6(12):2922-8.
 46. Makino H, Okada S, Nagumo A, Sugisawa T, Miyamoto Y, Kishimoto I, et al. Decreased circulating CD34+ cells are associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabet Med.* 2009 Feb;26(2):171-3.
 47. Butler JM, Guthrie SM, Koc M, Afzal A, Caballero S, Brooks HL, et al. SDF-1 is both necessary and sufficient to promote proliferative retinopathy. *J Clin Invest.* 2005 Jan;115(1):86-93.
 48. Fadini GP, Sartore S, Baesso I, Lenzi M, Agostini C, Tiengo A, et al. Endothelial progenitor cells and the diabetic paradox. *Diabetes Care.* 2006; 29:714-6.
 49. Asnagli V, Lattanzio R, Mazzolari G, Pastore MR, Ramoni A, Maestroni A, et al. Increased clonogenic potential of circulating endothelial progenitor cells in patients with type 1 diabetes and proliferative retinopathy. *Diabetologia.* 2006;49(5):1109-11.
 50. Tan K, Lessieur E, Cutler A, Nerone P, Vasanthi A, Asosingh K, et al. Impaired function of circulating CD34 (+) CD45(-) cells in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Exp Eye Res.* 2010 Aug;91(2):229-37.
 51. Fadini GP. Is bone marrow another target of diabetic complications. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(4):457-63.
 52. Ferraro F, Lympieri S, Méndez-Ferrer S, Saez B, Spencer JA, Yeap BY, et al. Diabetes impairs hematopoietic stem cell mobilization by altering niche function. *Sci Transl Med.* 2011 Oct 12;3(104):104ra101.

53. Fadini GP, Albiero M, Vigili de Kreutzenberg S, Boscaro E, Cappellari R, et al. Diabetes impairs stem cell and proangiogenic cell mobilization in humans. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):943-9.
54. Fadini GP, Ferraro F, Quaini F, Asahara T, Madeddu P. Concise review: diabetes, the bone marrow niche, and impaired vascular regeneration. *Stem Cells Transl Med*. 2014 Aug;3(8):949-57.
55. Fadini GP. A reappraisal of the role of circulating (progenitor) cells in the pathobiology of diabetic complications. *Diabetologia*. 2014 Jan;57(1):4-15.

(Надійшла до редакції 13.06.2017 р.)

Ендотеліальна дисфункція в патогенезі ускладнень цукрового діабету. Повідомлення II. Ендотеліальна дисфункція як основна патогенетична ланка судинних ускладнень цукрового діабету 2-го типу

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

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

Резюме. Мета роботи — комплексний аналіз механізмів окисного та мітохондріального стресу в поєднанні як основного механізму патогенезу ендотеліальної дисфункції (ЕД) за цукрового діабету, а також аналіз механізмів пошкодження та відновлення цілісності ендотеліального шару на підставі власних даних і даних зарубіжної та вітчизняної літератури за останні кілька років. **Матеріали та методи.** Обстежено 56 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2), ускладненим діабетичною нефропатією (ДН). Проведено комплексну оцінку даних розвитку ДН у пацієнтів із ЦД2 на тлі хронічної гіперглікемії. **Результати.** Отримані дані свідчать, що альбумінурія, яка є раннім маркером ураження нирок, не завжди виявляється на ранніх стадіях ДН. Аналізуючи дані пацієнтів у подальшому та дослідивши функціональний нирковий резерв, ми довели, що в ході патологічного процесу в нирках розвиваються адаптаційні механізми у вигляді підтримки швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) із подальшим зниженням ШКФ аж до 30 мл/хв, що в низці випадків може носити адаптаційний характер, перешкоджаючи втраті таких життєво важливих для організму сполук, як білок та електроліти. **Висновки.** ЕД є основною патогенетичною ланкою судинних ускладнень ЦД. Поряд із виявленням і корекцією механізмів ЕД за ЦД, надзвичайно важливим є вивчення меха-

нізмів регуляції ендотелію та, надто, ролі ендотеліальних прогеніторних клітин (ЕПК), які багато в чому визначають результати ЕД і характер судинних порушень за ЦД.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, цукровий діабет, ендотеліальні прогеніторні клітини, окисний стрес, вільні радикали.

Endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetes complications. The message II. Endothelial dysfunction as the main pathogenetic link of vascular complications of type 2 diabetes

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

State Enterprise «Ukrainian Scientific Research Institute for Transport Medicine Ministry of Health of Ukraine»

The aim is a complex analysis of mechanisms of oxidative and mitochondrial stress as main mechanism of endothelial dysfunction (ED) pathogenesis in diabetes mellitus (DM), and also an analysis of damage and restoration mechanisms of the endothelial layer integrity on the basis of its own data and the data of foreign and domestic literature in the last few years. **Materials and methods.** 56 patients with type 2 diabetes complicated by diabetic nephropathy (DN) were examined. The data of DN's development in patients with type 2 diabetes and chronic hyperglycemia were assessed. **Results.** The obtained data showed that albuminuria, which is an early marker of renal disease is not always turned out in the early stages of DN. Analyzing data of these patients in the future and examining the functional renal reserve we proved that, the adaptation renal mechanisms are developed as supporting the velocity of glomerular filtration with subsequent its reduction up to 30 ml/min, which in some cases can have adaptive character, preventing the loss of such vital body compounds as protein and electrolytes. **Conclusions.** ED is the main pathogenetic link of vascular complications of diabetes mellitus. Along with the identification and correction of ED mechanisms in DM, it is extremely important to study the mechanisms of endothelial regulation and especially the role of endothelial progenitor cells, which largely determine the outcome of ED and character of vascular disorders in DM.

Keywords: endothelial dysfunction, diabetes mellitus, endothelial progenitor cells, oxidative stress, free radicals.