

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Проф. Е. Л. ТОВАЖНЯНСКАЯ, И. О. БЕЗУГЛОВА, канд. мед. наук О. И. ДУБИНСКАЯ,
канд. мед. наук О. И. КАУК, доц. Е. К. РЕЗНИЧЕНКО, В. В. КОРЯК

Харьковский национальный медицинский университет

Проанализированы основные механизмы формирования эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете 2-го типа. Выявлены ее маркеры — повышение содержания в крови поврежденных циркулирующих эндотелиальных клеток и уровня эндотелина-1. Корреляционный анализ подтвердил связь развития эндотелиальной дисфункции с нарушением церебральной гемодинамики у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, диабетическая энцефалопатия, цереброваскулярная патология, эндотелиальная дисфункция.

Цереброваскулярная патология (ЦВП) по-прежнему остается одной из актуальных медико-биологических и социальных проблем во многих странах мира. В настоящее время наметилась тенденция, в том числе и в Украине, к «омоложению» цереброваскулярных заболеваний, чему способствуют неблагоприятные экономические и экологические условия, часто неадекватное лечение начальных форм данной патологии, а также неуклонный рост распространенности и встречаемости основных факторов риска развития ЦВП — гипертонической болезни, атеросклероза, сахарного диабета (СД) и др. [1–3].

Исследования последних лет убедительно доказали важную роль эндотелия в общем гомеостазе, а также патогенетический вклад эндотелиальной дисфункции (ЭД) в развитие сердечно-сосудистых заболеваний [4–8]. Эндотелий — тонкая полупроницаемая мембрана, выстилающая изнутри сердце и сосуды, в которой вырабатываются вазодилататоры и антиагреганты (оксид азота (NO), брадикинин, простаглицлин и др.), а также вазоконстрикторы и проагреганты — эндотелин-1 (ЭТ-1), ангиотензин II, серотонин, простагландин F_{2α}, лейкотриены и др. [6, 8–10]. В физиологических условиях преобладает высвобождение факторов противосвертывания и вазодилататоров, важнейшим из которых является NO, обеспечивающий вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии, провоспалительных генов и агрегацию тромбоцитов, оказывающий антиапоптотическое действие, участвующий в регуляции ремоделирования сосудистой стенки [4, 7–10]. В нормально функционирующем эндотелии небольшие количества NO выделяются постоянно для поддержания сосудов в состоянии дилатации.

Воздействие негативных факторов кардинально меняет направление эндокринной активности эндотелиальных клеток, что приводит к преобладанию синтеза и выделению вазоконстрикторов и проагрегантов. Одним из наиболее активных

вазоконстрикторов является ЭТ-1, действие которого связано с активацией рецепторов, расположенных на гладкомышечных клетках сосудистой стенки, что вызывает стойкую вазоконстрикцию и пролиферацию средней оболочки мелких сосудов [6–8, 10–12].

При длительном воздействии раздражителей либо при нарушении целостности эндотелия происходят постепенное истощение и извращение его синтезирующей функции и развивается ЭД [7, 8, 13–15]. В настоящее время под ЭД понимают дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов. В конечном итоге ЭД потенцирует вазоспазм, тромбоз, пенетрацию макрофагов и клеточную пролиферацию, что приводит к развитию атеросклероза и сосудистой патологии (гипертоническая болезнь, ЦВП, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и др.) [14–18].

Известно, что важнейшим независимым фактором риска развития всех форм ЦВП является СД — одно из самых распространенных заболеваний среди людей среднего и пожилого возраста, которое поражает в среднем от 1,2 до 13,3% населения планеты [19–22]. Наиболее часто (90–95%) в структуре СД встречается заболевание 2-го типа. Для пациентов с СД 2-го типа характерно более раннее атеросклеротическое поражение коронарных и церебральных артерий, быстрое прогрессирование процесса, мультифазность поражения преимущественно дистально расположенных артерий среднего и малого калибра [23]. Одними из причин, обуславливающих более частое развитие и плохой прогноз ЦВП у больных СД, являются повреждение сосудов и развитие ЭД, что патогенетически связано с дефицитом инсулина, инсулинорезистентностью, гипергликемией, гликированием белков, активацией полиолового пути утилизации глюкозы, дислипидемией, развитием оксидантного стресса и процессов воспаления [18, 23–25].

Иницирующую роль в формировании ЭД у больных СД отводят накоплению конечных продуктов гликозилирования белков (AGE's — advanced glycation end-product) в субэндотелиальном пространстве и активации свободнорадикальных процессов с увеличением продукции супероксиданионов [23, 26–28]. Развитие окислительного стресса при СД 2-го типа сопровождается увеличением продукции активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА) и приводит к окислительной модификации липидов, белков и ДНК, активации провоспалительных молекул и в конечном итоге — к повреждению ДНК и апоптозу клетки [26–30]. Активация процессов перекисидации липидов, образование модифицированных липопротеинов, усиление накопления их в пенистых клетках становятся основой атеросклеротического повреждения крупных сосудов [6, 23, 29].

Неотъемлемый компонент поражения сосудов у больных СД — неэнзиматическое гликирование белков, что обусловлено способностью глюкозы образовывать с аминокетонами различные соединения, которые участвуют в обмене и являются исходным материалом для образования необратимых в химических реакциях веществ — AGE's, представляющих собой самостоятельные атерогенные факторы, способствующие повышению проницаемости эндотелия, усилению адгезии клеток крови, активации хемотаксиса моноцитов/макрофагов в артериальную стенку, пролиферации гладкомышечных клеток [22].

Параллельно с процессами повреждения эндотелиальных клеток при СД ускоряется и обновление эндотелия. Несмотря на это, вновь образовавшиеся клетки также дисфункциональны и не продуцируют достаточного количества NO в ответ на стимуляцию тромбоцитами и тромбином [22, 27]. Считается, что в основе нарушения регенерации эндотелия при диабетической ангиопатии лежат снижение синтеза факторов роста и их рецепторов, а также воздействие на эндотелий биомеханических факторов.

Активация протеинкиназы С в эндотелиальных клетках в условиях хронической гипергликемии является еще одним фактором, усугубляющим ЭД, усиливающим выработку сосудосуживающих простагландинов, ЭД-1 и ангиотензинпревращающего фермента, что обуславливает нарушение сосудистой реактивности [31]. В то же время гипергликемия, нарушая продукцию матрикса эндотелиальными клетками, способствует увеличению толщины базальной мембраны и ухудшению регенерации эндотелиальных клеток.

Таким образом, активация полиолового (сорбитолового) пути окисления глюкозы, повышение образования конечных продуктов неферментативного гликирования, активация протеинкиназы С, оксидативный стресс при СД способствуют развитию ЭД в сосудах, что играет ключевую роль в патогенезе диабетической ангиопатии и диабетических осложнений в целом [22, 25].

К частым осложнениям СД относится диабетическая энцефалопатия, в патогенезе которой, наряду с гипергликемией и нарушениями в системе инсулина, определенное значение имеют церебральная дисциркуляция и нарушение регионального метаболизма в головном мозге, связанные с развитием ЭД и нарушением проходимости гематоэнцефалического барьера [26, 32].

Целью нашего исследования было установление взаимосвязей гемодинамических и метаболических нарушений у больных СД 2-го типа с диабетической энцефалопатией.

Обследовано 87 пациентов с СД 2-го типа и диабетической энцефалопатией 2-й ст., их средний возраст составил $56,3 \pm 5,9$ года. Длительность СД составила $9,3 \pm 4,5$ года. Уровень гликозилированного гемоглобина у больных варьировал в диапазоне 7,2–8,8%. У 18 (20,7%) больных была установлена легкая степень тяжести СД, у 48 (55,3%) — средняя, у 21 (24,1%) — тяжелая. В качестве гипогликемической терапии получали инсулинотерапию 45,9% обследованных пациентов, 54,1% больных — таблетированные сахароснижающие препараты. Данные, полученные в результате исследования, сравнивались с показателями контрольной группы, которую составили 30 условно здоровых людей соответствующих возраста и пола.

Комплекс обследования включал клинко-неврологическое, доплерографическое (состояние церебральной гемодинамики по данным линейной скорости кровотока (ЛСК), индексов пульсации PL и циркуляторного сопротивления RL) на аппарате «Спектрмед-300» (Россия), биохимическое исследование (определение циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) и уровня ЭД-1) по стандартным методикам.

Статистическая обработка данных проводилась методами математического анализа с использованием пакета программ Statistica-6 и Excel 2003. Рассчитывались средние значения показателей и отклонения средних. В качестве критерия достоверности отклонения показателей использовались параметрический *t*-критерий Стьюдента и непараметрический критерий *U* (Вилкоксона — Манна — Уитни). Корреляционный анализ был проведен с использованием коэффициента корреляции Пирсона (*r*).

Проведенное клинко-неврологическое обследование показало, что ведущими неврологическими синдромами у больных СД 2-го типа и диабетической энцефалопатией 2-й ст. были цефалгический синдром (в 91,9% случаев); статико-координаторные нарушения (в 78,2%); психоэмоциональные расстройства — от эмоциональной лабильности до депрессивных синдромов (в 96,6%); когнитивная дисфункция (в 96,6%); внутричерепная гипертензия (в 77%); пирамидная недостаточность по центральному типу (в 45,9%); полиневропатический синдром (в 86,2%); нарушение сна (в 67,8%) и др. Цефалгический синдром в большинстве случаев (87,7%) имел сосудистый

**Гемодинамические показатели кровотока
по магистральным артериям головы и интракраниальным артериям**

Сосуды	ЛСК (см/с)		PL, усл. ед.		RL, усл. ед.	
	ДЭ 2-й ст.	контроль	ДЭ 2-й ст.	контроль	ДЭ 2-й ст.	контроль
ВСА правая	36,1±5,6*	53,2±6,4	1,6±0,13*	0,85±0,21	0,98±0,19*	0,55±0,16
ВСА левая	35,8±6,1*	51,9±5,9	1,7±0,12*	0,83±0,19	0,99±0,20*	0,53±0,15
СМА правая	41,9±5,7*	62,4±11,3	1,12±0,10*	0,56±0,14	0,81±0,15*	0,50±0,10
СМА левая	40,4±6,2*	65,2±10,7	1,11±0,13*	0,57±0,14	0,80±0,13*	0,51±0,09
ПА правая	19,7±5,5*	37,6±7,8	1,12±0,13*	0,78±0,11	0,84±0,10*	0,52±0,08
ПА левая	20,1±4,7*	38±8,7	1,10±0,14*	0,74±0,10	0,87±0,14*	0,52±0,07
ОА	30,3±5,5*	46±5,6	1,01±0,18*	0,54±0,19	1,10±0,15*	0,56±0,09

* $p < 0,01$ по отношению к показателю в контроле; ДЭ — диабетическая энцефалопатия; остальные пояснения к сокращениям приведены в тексте.

генез (головные боли носили давящий характер, височную или лобно-височную локализацию, усиливались при смене метеоусловий и психоэмоциональном перенапряжении) или смешанный генез в комбинации с внутрисерпной гипертензией (цефалгии распирающего характера, с чувством давления изнутри на глазные яблоки и симптомами гиперестезии).

Состояние церебральной гемодинамики у обследованных больных по данным доплерографического исследования характеризовалось снижением скорости кровотока во внутренней сонной артерии (ВСА) на 32,9%, в средней мозговой артерии (СМА) на 35,2%, в позвоночной артерии (ПА) на 45,1%, в огибающей артерии (ОА) на 32,1% по отношению к показателям в контроле. Выявлены признаки повышения сосудистого тонуса во всех исследованных сосудах по данным повышения индексов PL и RL в среднем в 1,8 и 1,75 раза (таблица).

Установлено, что высокая активность окислительных реакций при СД [31, 35] приводит к окислации липопротеинов и их модификации, нарушению реактивности тромбоцитов, развитию ЭД и десквамации эндотелия. Последнее подтверждалось наличием в крови обследованных больных пула поврежденных циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), содержание которых было повышено в 5 раз (19,2±2,8 кл/10 мкл) по сравнению с контролем (4,1±2,2 кл/10 мкл). Увеличение количества ЦЭК у обследованных больных ассоциировалось с повышением сывороточного уровня ЭД-1 — маркера функционального

состояния эндотелия (8,9±0,9 пмоль/л (в контроле 4,8±0,58 пмоль/л)).

Проведенный корреляционный анализ выявил связь ($p < 0,05$) между показателями индексов PL и RL и уровнем ЭД-1 в крови ($r = +0,49$ и $+0,51$ соответственно), что подтверждало патогенетическое вазоконстрикторное влияние ЭТ-1 на церебральные сосуды у пациентов с диабетической энцефалопатией 2-й ст. Также была прослежена зависимость повышения уровня ЦЭК от уровня гликозилированного гемоглобина ($r = -0,39$), что отражало связь между нарушением углеводного обмена и повреждением эндотелиальных клеток.

Таким образом, диабетическая энцефалопатия у пациентов со 2-м типом СД является результатом совокупного воздействия как метаболических, так и гемодинамических факторов, к которым в первую очередь относятся: гипергликемия, гиперлипидемия, снижение скорости церебрального кровотока и повышение тонуса церебральных артерий, развитие ЭД. Последнее представляет собой результат негативного действия гипергликемии и метаболических нарушений, которые инициируются в условиях хронической гипергликемии. В свою очередь ЭД является составной частью патогенеза церебральных дисциркуляций при СД 2-го типа и формирования в целом клинико-морфологической картины диабетической энцефалопатии. Таким образом, ЭД может стать новой стратегически важной в плане предупреждения осложнений терапевтической мишенью при лечении и профилактике цереброваскулярных осложнений при СД.

Список литературы

1. Мищенко Т. С. Дисциркуляторная энцефалопатия: устаревший термин или клиническая реальность? / Т. С. Мищенко // *Международ. неврологический журн.*— 2013.— № 2 (56).— С. 134–138.
2. Heart disease and stroke statistics — 2010 update: a report from the American Heart Association / D. Lloyd-Jones, R. J. Adams, T. M. Brown [et al.] // *Circulation.*— 2010.— № 121.— С. 46–215.
3. Шмырев В. И. Дисциркуляторная энцефалопатия — вопросы патогенеза, диагностики, дифференциальной

- диагностики и лечения на современном этапе / В. И. Шмырев, А. С. Васильев, М. С. Рудас // Ліки України.— 2010.— № 9 (145).— С. 62–69.
4. *Братусь В. В.* Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма / В. В. Братусь // Укр. ревматол. журн.— 2003.— № 4.— С. 3–11.
 5. *Коркушко О. В.* Эндотелиальная дисфункция / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневецкая // Кровообіг та гемостаз.— 2003.— № 2.— С. 4–15.
 6. Эндотелий. Функция и дисфункция / **З. А. Лупинская**, А. Г. Зарифьян, Т. П. Гурович, С. Г. Шлейфер.— Бишкек: КРСУ, 2008.— 373 с.
 7. *Vanhoutte P. M.* Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis / P. M. Vanhoutte // Circ. J. — 2009.— Vol. 73 (4).— P. 595–601.
 8. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi [et al.] // Circ. J.— 2009.— Vol. 73 (3).— P. 411–418.
 9. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции / Е. Н. Ющук, Ю. А. Васюк, А. Б. Хадзегова [и др.] // Клин. фармакол. и терапия.— 2005.— Т. 14, № 3.— С. 85–88.
 10. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний / В. Н. Ельский, Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, А. М. Салахова // Журн. АМН України.— 2008.— № 14 (1).— С. 51–62.
 11. *Khare A.* Evaluation of markers of endothelial damage in case of young myocardial infarction / A. Khare, S. Shetty, K. Ghosh // Atherosclerosis.— 2005.— Vol. 18.— P. 375–380.
 12. *Патарая С. А.* Биохимия и физиология семейства эндотелинов / С. А. Патарая, Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко // Кардиология.— 2000.— № 6.— С. 78–85.
 13. *Поливода С. Н.* Дисфункция сосудистого эндотелия при гипертонической болезни — от клинических проявлений к внутриклеточным механизмам формирования / С. Н. Поливода, А. А. Черепок // Кровообіг та гемостаз.— 2003.— № 2.— С. 60–64.
 14. *Бабак О. Я.* Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца — эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса / О. Я. Бабак, Ю. Н. Шапошникова, В. Ю. Немцова // Укр. терапевт. журн.— 2004.— № 1.— С. 14–21.
 15. *Hadi H. A. R.* Endothelial dysfunction in diabetes mellitus / H. A. R. Hadi, J. A. Suwaidi // Vasc. Health Risk Manag.— 2007.— Vol. 3, № 6.— P. 853–876.
 16. *Раваєва М. Ю.* Роль оксиду азоту в розвитку ендотеліальної дисфункції // М. Ю. Раваєва, О. М. Чуян, Н. А. Древетняк // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В. І. Вернадського. Серія «Біологія, хімія».— 2013.— Т. 26 (65), № 4.— С. 147–157.
 17. *Кравчун Н. Г.* Эндотелиальная дисфункция у больных хронической сердечной недостаточностью и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа и ее коррекция магния ортоатом / Н. Г. Кравчун, С. А. Крапивко, М. А. Лесовая // Медицина сьогодні і завтра.— 2009.— № 3–4.— С. 48–52.
 18. Endothelial dysfunction in patients with ischemic stroke / Z. A. Suslina, M. M. Tanashyan, M. A. Domashenko [et al.] // Ann. Clin. Exp. Neurol.— 2008.— Vol. 2, № 1.— P. 4–11.
 19. Всемирное руководство по сахарному диабету 2 типа // Укр. мед. вісник, Therapia.— 2006.— № 3.— С. 5–10.
 20. *Маньковский Б. Н.* Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания / Б. Н. Маньковский // Новости медицины и фармации.— 2007.— № 216.— С. 21–23.
 21. *Мищенко Т. С.* Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания: взгляд невролога / Т. С. Мищенко // Здоров'я України.— 2011.— № 1 (15).— С. 39.
 22. *Касаткина С. Г.* Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа / С. Г. Касаткина, С. Н. Касаткин // Fundamental research.— 2011.— № 7.— С. 248–252.
 23. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants / A. C. Maritim, R. A. Sanders [et al.] // J. of Biochemical and Molecular Toxicology.— 2003.— Vol. 17.— P. 24–38.
 24. *Nystrom T.* Persistent endothelial dysfunction is related to elevated C-reactive protein levels in type II diabetic patients after acute myocardial infarction / T. Nystrom, A. Nygren, A. Sjöholm // Clin. Science.— 2005.— Vol. 12.— P. 121–128.
 25. *Жилюк В. И.* Роль эндотелия в механизмах нейропротективного действия ноотропных средств в условиях гипергликемии / В. И. Жилюк, В. И. Мамчур // Журн. НАМН України.— 2013.— Т. 19, № 2.— С. 184–193.
 26. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease / S. Chrissobolis, A. A. Miller, G. R. Drummond [et al.] // Front. Biosci.— 2011.— Vol. 16, № 1.— P. 1733–1745.
 27. *Shi Y.* Reactive oxygen-derived free radicals are key to the endothelial dysfunction of diabetes / Y. Shi, P. M. Vanhoutte // J. Diabetes.— 2009.— Vol. 1, № 3.— P. 151–162.
 28. *Karasu C.* Glycooxidative stress and cardiovascular complications in experimentally-induced diabetes: effects of antioxidant treatment / C. Karasu // Open Cardiovasc. Med. J.— 2010.— Vol. 4.— P. 240–256.
 29. Foxo1 links hyperglycemia to LDL oxidation and endothelial nitric oxide synthase dysfunction in vascular endothelial cells / Jun Tanaka, Li Qiang, A. S. Banks [et al.] // Diabetes.— 2009.— Vol. 58.— P. 2344–2354.
 30. Endogenous vascular hydrogen peroxide regulates arteriolar tension in vivo / T. Suvorava, N. Lauer, S. Kumpf [et al.] // Circulation.— 2005.— Vol. 112, № 16.— P. 2487–2495.
 31. Exercise training and endothelial dysfunction in coronary artery disease and chronic heart failure. From molecular biology to clinical benefits / S. Gielen, S. Erbs, G. Schuler, R. Hambrecht // Minerva Cardioangiol.— 2002.— Vol. 50.— P. 95–106.
 32. Global and regional effects of type 2 diabetes on brain tissue volumes and cerebral vasoreactivity / D. Last, D. C. Alsop, A. M. Abduljalil [et al.] // Diabetes Care.— 2007.— Vol. 30.— P. 1193–1199.

**ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ І ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНА ПАТОЛОГІЯ
У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ**

О. Л. ТОВАЖНЯНСЬКА, І. О. БЕЗУГЛОВА, О. І. ДУБІНСЬКА,
О. І. КАУК, О. К. РЕЗНІЧЕНКО, В. В. КОРЯК

Проаналізовано основні механізми формування ендотеліальної дисфункції при цукровому діабеті 2-го типу. Встановлено її маркери – підвищення вмісту в крові пошкоджених циркулюючих ендотеліальних клітин та рівня ендотеліну-1. Кореляційний аналіз підтвердив зв'язок розвитку ендотеліальної дисфункції з порушенням церебральної гемодинаміки у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, діабетична енцефалопатія, цереброваскулярна патологія, ендотеліальна дисфункція.

**ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND CEREBROVASCULAR PATHOLOGY
IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS**

O. L. TOVAZHNYANSKA, I. O. BEZUGLOVA, O. I. DUBINSKA,
O. I. KAUK, O. K. REZNICHENKO, V. V. KORYAK

The basic mechanisms of endothelial dysfunction development against a background of type 2 diabetes mellitus were analyzed. Its markers (increased blood content of damaged circulating endothelial cells and endothelin 1 level) were revealed. Correlation analysis confirmed association between endothelial dysfunction development and cerebrovascular disorders in patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: type 2 diabetes mellitus, diabetic encephalopathy, cerebrovascular disorders, endothelial dysfunction.

Поступила 11.07.2014