

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2^{ГО} ТИПУ. Огляд

¹*Чернобровцев О.П.* (<https://orcid.org/0000-0002-3690-1260>)

¹*Зябліцев С.В.* (<https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>)

¹*Панова Т.І.* (<https://orcid.org/0000-0002-0298-802X>)

²*Панченко Ю.О.*

¹*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна*

²*Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ, Україна*
zsv1965@gmail.com

Актуальність. Питання систематизації та уточнення сучасних концепцій патогенезу ендотеліальної дисфункції (ЕДФ) та ролі її в розвитку мікросудинних ускладнень цукрового діабету 2 типу (ЦД2Т) є актуальним у зв'язку з відсутністю на сьогоднішній день патогенетичного лікування, яке б враховувало ендотеліальну дисфункцію.

Мета: провести аналітичний огляд результатів наукових досліджень, присвячених вивченню механізмів ЕДФ при ЦД2Т, з метою запропонувати інтегральну сучасну концепцію патогенезу ЕДФ.

Матеріали та методи. Огляд наукових публікацій в міжнародних електронних наукометричних базах даних PubMed, Embase і Scopus за ключовими словами за 15 років (2005–2019 рр).

Результати. У статті наведені сучасні дані щодо сучасної концепції патогенезу ЕДФ та її ролі у розвитку мікросудинних ускладнень при ЦД2Т. У основі патогенезу ЕДФ при цукровому діабеті 2 типу лежать наступні ключові механізми: порушення синтезу ендотеліальної фракції оксиду азоту NO за рахунок гальмування активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS); зниження біодоступності NO на тлі окислювального стресу, активація утворення ендотеліну-1 і експресія ендотелінових рецепторів з переважанням вазоконстрикції; запалення, що підтримується синтезом прозапальних цитокинів і викликає експресію індукцйбельної NO-синтази, яка стимулює синтез значної кількості NO, вступаючого у вільнорадикальні реакції з утворенням цитотоксичних продуктів.

Висновки. Патогенез ендотеліальної дисфункції полягає в порушенні синтезу оксиду азоту. Ендотеліальна дисфункція, як інтегральний механізм, лежить в основі розвитку судинних ускладнень при цукровому діабеті 2 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, ендотелій, ендотеліальна дисфункція, мікро- та макроциркуляторні ускладнення

Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) – багатофакторне захворювання, яке характеризується гіперглікемією, порушенням вироблення інсуліну, розвитком ускладнень та також має виражений епідемічний характер поширення. Згідно досліджень International Diabetes Federation (IDF), у 2017 р. в світі було зареєстровано понад 425 млн. хворих на ЦД. Прогнозується зростання їх кількості до 2045 р. на 48%, до 629 млн. хворих. Проблема ЦД пов'язана не тільки з широким розповсюдженням захворювання, але і з високою смертністю. У 2017 году близько 4 млн. померлих в світі було пов'язано безпосередньо з ЦД. Проблема ЦД робить ще більш актуальною високий відсоток недиагностованого діабету, який становить від 30% до 80% від дійсно хворих [12].

У Європі в 2017 р. було зареєстровано 58 млн. пацієнтів, хворих на ЦД, включаючи недиагностовані випадки (22 млн.). Померло від діабету в Європейському регіоні понад 477 тис. хворих. До 2045 р. прогнозується зростання загальної кількості хворих на 16%, до 67 млн. Схожа тенденція спостерігається і в Україні. У 2017 р. зареєстровано 2 млн. 836 тис. хво-

рих. З недиагностованим діабетом – 1 млн. 153 тис. Кількість випадків смерті від діабету – 41,5 тис [12].

Найбільш часто зустрічається ЦД2 типу (ЦД2Т), поширеність якого сягає 90% від загального числа хворих на діабет. Для ЦД2Т, крім порушень, пов'язаних із секрецією інсуліну, характерним є феномен інсулінорезистентності та прихований перебіг з тривалим періодом уявного благополуччя, коли захворювання буває недиагностованим [1].

В Україні поширеність ЦД2Т становить понад 85% від загальної кількості хворих на ЦД. При цьому його фактична поширеність може перевищувати статистичну більш ніж в 2 рази [12].

Клінічні прояви ускладнень, які змушують пацієнтів, хворих на ЦД2Т, звернутися в лікувальні установи, як правило, пов'язані зі стійкою хронічною гіперглікемією і носять важкі медичні та соціальні наслідки. На момент діагностики справжня тривалість захворювання може становити 7-12 років. У цей час маніфестують клінічні прояви, пов'язані з мікросудинними і макроциркуляторними [5] ускладненнями.

Розвиток ускладнень тісно пов'язаний з основними факторами ЦД2Т: такими, як гіперглікемія, інсулінорезистентність та оксидативний стрес. У той же час провідну роль в патогенезі судинних ускладнень відіграють порушення функції ендотелію – ендотеліальна дисфункція [6].

Ендотелій – біологічно активний моноцитарний шар на кордоні крові і судинної стінки, який виконує безліч функцій, включаючи регуляцію тонуусу судинної стінки, їх проникності, реологічних властивостей крові і гемостазу, клітинної адгезії, проліферації клітин судин, активації тромбоцитів, фібринолізу і запальних реакцій. Свою функцію ендотелій виконує завдяки продукції низки регуляторних медіаторів: NO, ендотеліну 1 (ET1), простагнандів (простагнанду і тромбоксану), ангіотензину II, тканинному активатору плазміногену (t-PA), інгібітору активатора плазміногену (PAI-1), фактору vonWillebrand (vWF), молекул адгезії (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, P-селектин та ін.), цитокінів (інтерлекіни (IL) 1, 6, 4, 10, TNF β та ін.), активних форм кисню (ROS) та азоту (RNS), які мають однонаправлені або різноспрямовані ефекти [22, 23].

Основні механізми регуляції судинного тонуусу в фізіологічних умовах і при ЕДФ зображені на рисунку.

Блакитним кольором зображені основні медіатори ендотеліальної функції, що відіграють провідну роль у регуляції судинного тонуусу в фізіологічних умовах, червоним – при ЕДФ в умовах патології.

Функція ендотелію у фізіологічному стані пов'язана з продукуванням NO і простагнанду і спрямована на зниження судинного тонуусу, обмеження запальних реакцій за рахунок зниження адгезії лейкоцитів, збереження адекватної проникності судин для макромолекул і клітин крові, інгібування адгезії і агрегації тромбоцитів, а також – на обмеження активації коагуляційних механізмів в каскадах взаємодій тромбомодулін/протеїн С, гепарин/

антитромбін і плазміноген/плазмін та регуляцію фібринолізу за рахунок синтезу t-PA і PAI-1 [13].

Ендотеліальна клітина конститутивно продукує NO з L-аргініну за рахунок ферменту eNOS, яка локалізована на клітинній мембрані і залежить від кальцію і кальмодуліну, в присутності кисню, кофакторів: нікотинамід-аденин-дінуклеотид-фосфату (NADPH); 5,6,7,8-тетрагідробіоптерину (BH4); флавінмононуклеотиду/флавінаденіндинуклеотиду і глутатіону. Регуляція активності eNOS здійснюється за рахунок напруги зсуву ендотелію, генерованого кровотоком і дії на ендотеліальні рецептори таких лігандів, як ацетилхолін, брадикінін, серотонін, речовина P, аденозин тощо [19].

NO, який утворюється таким чином в пікомолярних концентраціях, є ліпофільною молекулою і легко дифундує через клітинні мембрани у міоцити, де зв'язується гуанілатциклоазою з утворенням циклічного гуанозинмонофосфату (cGMP), який опосередковує свій месенжерний ефект за допомогою специфічної протеїнкінази, викликаючи зниження рівня вільного Ca²⁺ у міоцитах, що ініціює судинну дилатацію. Незв'язаний з гуанілатциклоазою надлишок NO після дифузії у кровотік інактивується гемоглобіном та/або вступає у реакцію з супероксиданіоном (O₂⁻). Останні реакції у фізіологічних умовах протікають з малою інтенсивністю і не здатні викликати цитотоксичний ефект RNS.

Патогенетичні фактори ЦД2Т пригнічують активність eNOS. У той же час, такі агенти, як медіатори запалення, ендотоксини, цитокіни, гіпоксія, гіперглікемія та інші експресують транскрипцію індукцибельноїсинтази оксиду азоту (iNOS), яка локалізована у ендотелії і є незалежною від кальцію розчинною ізоформою ферменту. Її активність в нормальних умовах практично не визначається [8].

Кількість NO, що утворюється під впливом iNOS, може досягати наномолярних значень. Встановлено, що ця фракція NO відіграє вирішальну

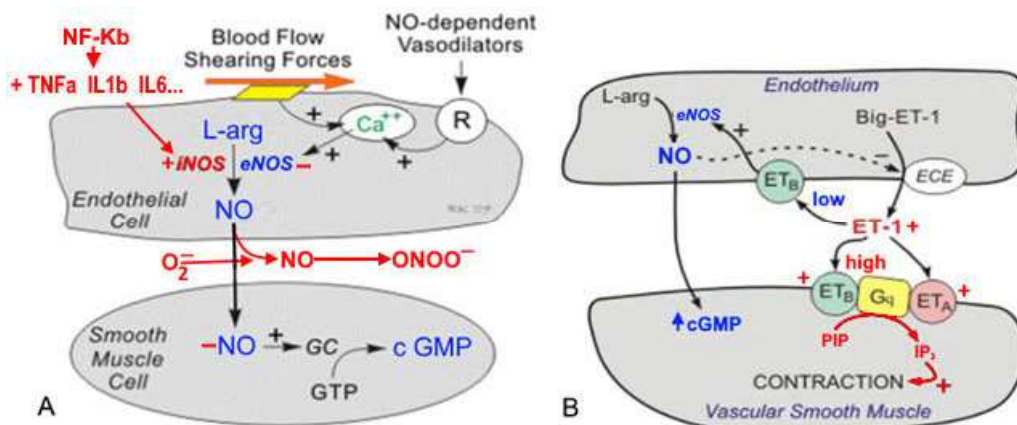


Рис. Регуляція судинного тонуусу системами оксиду азоту (А) і ендотеліну-1 (В)

роль в утворенні RNS – цитотоксичного пероксинітриту, вступаючи в реакцію з O_2^- . Джерелом підвищеної концентрації O_2^- є мітохондрії. Патологічні умови викликають порушення функціонування ферментів дихального ланцюга мітохондрій і за участю ксантиноксидази або NADP-оксидази створюють умови для утворення компонентів ROS. Надлишкові кількості O_2^- здатні вступати в реакцію з NO, що перешкоджає його дифузії в клітини гладеньких м'язів судин і тим самим обмежує його фізіологічний ефект. Вважають, що втрата біодоступності NO на тлі підвищеної продукції RNS та зниження біосинтезу ендотеліальної фракції газу, є ключовими ланками патогенезу ЕДФ [7].

Ще однією важливою ланкою ЕДФ є наявність дисбалансу між регуляторними системами ендотелію. У патологічних умовах переважають вазоконстрикторні чинники, такі як ET1, ангіотензин II, і тромбоксан, що призводить до розвитку судинного спазму, активації тромбоцитів, адгезії лейкоцитів, порушення коагуляції, запальних реакцій судинної стінки, прискоренню атеросклеротичних процесів та тромбоутворення [13].

Найважливіший з них – ET1 – є поліпептидом з 21 амінокислотного залишку, молекулярною масою 2492 Д. ET1 утворюється з великого ET1 (39 амінокислотних залишків) поблизу мембран ендотеліальних клітин за участю ендотелін-конвертуючого ферменту (ECE). Великий ET1 виробляється ендотелієм з попередника – препроендотеліна шляхом відщеплення олігопептидних фрагментів. До факторів, які експресують каскад реакцій утворення ET1, відносяться гіпоксія, ішемія, стрес. Такі медіатори, як адреналін, вазопресин, ангіотензин II, тромбін, цитокіни, ROS, а також сила напруги зсуву ендотелію, також стимулюють синтез ET1. Інгібіторами утворення ET1 є NO, простагліцин, натрійуретичний пептид та ін. [22].

ET1 реалізує свої ефекти через два види рецепторів: типу А (ETA) і типу В (ETB). Обидва рецептори локалізовані на мембранах гладких м'язів судин, пов'язані з Gq-протеїном, який діє через активацію фосфоліпази С. Остання гідролізує фосфатидилінозитол (PIP2) з утворенням вторинних месенджерів інозитолтрифосфату (IP3) і діацилгліцерола (DAG). Ці медіатори модулюють кальцієві канали ендоплазматичного ретикулулу і протеїн С і регулюють вивільнення Ca^{2+} в цитоплазму клітин, що призводить до скорочення м'язових волокон. Встановлено, що ETB крім міоцитів судинної стінки, також експресується на мембранах ендотеліальних клітин. Його функція опосередковується через активацію NOS3 і збільшення ендотеліальної продукції NO, що викликає вазодилатацію [4].

Відмінності в локалізації рецепторів ET1 обумовлюють диференційовану відповідь, яка залежить від концентрації ET1. Невисока концентрація реалі-

зує релаксацію судин паракринним шляхом через вплив на ETB. Висока концентрація активує рецептори ETA і ETB на клітинах гладеньких м'язів, і, як результат, призводить до судинного спазму. Як правило, патологічні стани супроводжуються активацією синтезу ET1 з переважанням реакцій вазоконстрикції, порушенням мікроциркуляції і активацією всіх фаз тромбоутворення. Важливою властивістю ET1 є стимуляція прозапальних ефектів у судинах шляхом експресії молекул адгезії судинних клітин (VCAM1) і міжклітинної адгезії (ICAM1), а також циклооксигенази-2 [19].

Активация прозапальних ефектів ендотелію є ще однією важливою ланкою ЕДФ і тісним чином пов'язана з виробкою цитокінів, провідну роль серед яких грає TNF α . Разом з IL1 α і IL6 TNF α відноситься до прозапальних медіаторів і є пептидом з молекулярною масою 18 кД, який утворюється в моноцитах, макрофагах, ендотеліоцитах і гладеньких м'язових клітинах та має цитотоксичну активність. При ЕДФ TNF α активує макрофаги, підсилює міграцію лейкоцитів, експресує молекули адгезії і синтез простагландинів та IL6, активує ROS. Найважливішим патологічним ефектом TNF α є здатність стимулювати iNOS, викликаючи при цьому надлишковий синтез NO з подальшим утворенням цитотоксичних компонентів RNS [17].

У фізіологічних умовах глюкоза метаболізується в основному через гліколіз. Збільшення внутрішньоклітинної концентрації глюкози призводить до активації наступних патологічних шляхів, що ведуть до пошкодження ендотелію: поліолового (активація альдоредуктази і сорбітолдегідрогенази з утворенням цитотоксичного сорбітолу); гексозамінового (утилізація фруктозаміну-6-фосфату до уридин-діфосфат-N-ацетилглюкозамін з модуляцією транскрипційного фактора NF-kB); синтезу протеїнази-С (PKC); утворенню кінцевих продуктів глікування (AGE) [2].

Гіперглікемія також призводить до збільшення мітохондріальної продукції ROS шляхом PKC-активації NADP-залежної оксидази. Модуляція NF-kB на тлі гіперглікемії, опосередковує запальні реакції судин, збільшуючи продукцію цитокінів, молекул адгезії і активуючи макрофаги в стінці судин. До тих же ефектів призводить утворення AGE з подальшим їх рецепторним зв'язуванням рецепторами до AGE (RAGE). Крім того, AGE знижують експресію eNOS і синтез NO і підвищують експресію ET1. Встановлено, що більш шкідливу дію мають високі коливання рівнів глюкози, ніж постійна гіперглікемія [3].

Ключовою особливістю ЦД2Т є інсулінорезистентність, яка характеризується зниженням здатності інсуліну стимулювати засвоєння глюкози. Інсулінорезистентність, як правило, виникає за кілька років до клінічних проявів гіперглікемії та

діабету. Сигнальні шляхи інсуліну включають фосфоінозитид-3-кіназний (PI3K) шлях, відповідальний за метаболічні ефекти інсуліну, та мітоген-активованний протеїнкіназний (MAPK) шлях, який використовується для регуляції експресії генів, диференціювання і зростання клітин. Через PI3K-залежний шлях інсулін стимулює eNOS і утворення NO. MAPK-залежний шлях впливає на секрецію ET1. Інсулінорезистентність викликає порушення PI3K-залежного сигнального шляху інсуліну і активує MAPK-залежний шлях, що призводить до зниження продукції ендотеліальної фракції NO і стимуляції утворення ET1 [14].

Інсулінорезистентність збільшує експресію PAI-1 і молекул адгезії, стимулює проліферацію клітин гладких м'язів судин, сприяє значному виділенню вільних жирних кислот у жировій тканині з наступною активацією PKC, NADP-залежної оксидази і виробленням ROS. Збільшення сироваткового вмісту PAI-1, ET1, TNF α , IL6, C-реактивного протеїну пов'язані із запальною складовою патогенезу ЕДФ. Встановлено зв'язок розрахункового індексу інсулінорезистентності (НОМА-IP) з ЕДФ і можливістю використання даного показника, як прогностичного, у пацієнтів без клінічних проявів діабету [24].

ЦД2Т супроводжується підвищеним виділенням вільних жирних кислот з жирової тканини і зниженим поглинанням їх у м'язах. Надмірна концентрація FFA збільшує експресію NADP-залежної оксидази та викликає роз'єднання окисного фосфорилування у мітохондріях зі збільшенням вироблення ROS. Останні викликають зниження активності таких ферментів, як eNOS і PGI $_2$ -синтаза, виснажують внутрішньоклітинний пул природного антиоксиданту глутатіону, експресують NF- κ B, викликаючи активацію запальних реакцій. Так само було встановлено, що вільні жирні кислоти здатні активувати PKC і IKK β с подальшим порушенням PI3K-залежних реакцій інсуліну з гальмуванням eNOS-опосередкованої продукції NO. Вільні жирні кислоти підсилюють вироблення ROS, знижують синтез і біодоступність NO і підсилюють запальну реакцію в судинах [25].

Інсулінорезистентність збільшує приплив вільних жирних кислот з вісцеральних адипоцитів в ендотеліальні клітини артерій та активують в них метаболічні ушкодження і окислювальний стрес, що пояснює зв'язок між інсулінорезистентністю та макросудинними ускладненнями [24].

Встановлено, що збільшення продукції ROS/RNS, пов'язаних с гіперглікемією, в свою чергу, викликають, в основному, мікросудинні ускладнення. У будь-якому варіанті окислювальний і нітрозативний стреси можуть вважатися загальними механізмами формування судинних ушкоджень [9].

Дослідження M. Kalanietal. (2008) виявили прямий кореляційний зв'язок між ступенем розвитку

мікроангіопатії при ЦД2Т та концентрацією ET1 у крові. Останнім часом ряд досліджень показав роль факторів росту і пептидів, таких як ангіотензин II, в експресії ET1 при гіперглікемії, а також – підвищений рівень експресії рецепторів до ендотеліну ET α і ET β [10].

Як було показано вище, ендотелій при діабеті посилено продукує ROS. У фізіологічних умовах ROS виступають у якості сигнальних молекул, які беруть участь в регуляції основних клітинних функцій. Підвищені концентрації ROS викликають клітинне пошкодження і смерть клітини [9]. Ендотелій судин, як активно-функціонуюча структура, є головною метою для компонентів окисного стресу. Це пов'язано з порушеннями в передачі внутрішньоклітинних і міжклітинних сигналів редокс-регульованими факторами транскрипції. Вважають, що депресія ендотелій-залежної вазодилатації у пацієнтів з діабетом насамперед пов'язана із зниженням біодоступності NO через його зв'язування компонентами ROS, а зниження активності eNOS та синтезу опосередкованої нею фракцією NO, обумовлено розвитком ЕДФ мікросудинного русла [16].

Встановлено, що окислювальний стрес є одним з ранніх механізмів пошкодження ендотелію. У той же час опубліковані дані, що свідчать про малу значимість окисного стресу, як патогенетичного фактора ЦД2Т, у людини. Пізніше в дослідженнях був підтверджений кореляційний зв'язок біомаркерів окисного стресу (окислені ліпопротеїди низької щільності і ізопропан- F_2) з ЦД2Т. Окислювальний стрес в умовах глюколіпотоксичності викликає реакції вільного радикального перекисного окислення ліпідів з накопиченням первинних – дієнових кон'югатів і вторинних – малонового діальдегід та ін. продуктів вільнорадикального розщеплення фосфоліпідів [18].

Порушення рівноваги між антиоксидантними та прооксидантними системами клітини при ЦД2Т призводить до виснаження антиоксидантного резерву клітин, однією з причиною якого є високе вільно-радикальне навантаження, що обумовлено процесами глікування білків з утворенням AGE. Було встановлено, що глікування білків майже в 50 разів збільшують швидкість утворення вільних радикалів і більш ніж у 2 рази пришвидшують перекисне окислення ліпідів у клітинній мембрані. Взаємодія AGE зі своїми рецепторами веде до збільшеного утворення тромбомодуліну та активує клітинні рецептори для прозапальних цитокінів й факторів росту, що призводить до інтенсифікації запальних реакцій з посиленням міграції і проліферації гладком'язових клітин [17].

Процес зв'язування NO супероксиданіоном з утворенням RNS відображає маргінальну цитотоксичну сутність вільно-радикальних реакцій, які лежать в основі нітрозативно-окисного стресу. У результаті

цих реакцій NO втрачає свою біологічну активність і антипроліферативні властивості та стає джерелом цитотоксичності. Пероксинітрит та інші RNS викликають клітинні пошкодження за рахунок нітрування клітинних протеїнів, порушення функції трансмембранних каналів і пошкодження ДНК [11]. Деструкція ДНК стимулює ядерний фермент полі(АДФ-рибози)-полімераза (PARP), яка споживає при своєму функціонуванні NADH, й, тим самим, викликає гальмування NAD-залежних процесів: транспортно-го ланцюга електронів, утворення АТФ, гліколізу (за рахунок блокування ключового ферменту – глицеральдегід-3-фосфат дегідрогенази) [7].

Роботи останніх років підтверджують теорію участі мітохондрій, які знаходяться у стані так званої мітохондріальної дисфункції, у виробленні компонентів ROS і RNS, переважно $O_2^{\cdot -}$. Вважається, що мітохондріальна дисфункція є основною причиною нітрозативно-окисного стресу і активізації РКС і транскрипційних факторів при ЦД2Т. Показано також зв'язок між ЕДФ та посиленням продукції вільних радикалів в артеріолах пацієнтів з діабетом [20].

Отже, ЦД2Т призводить до морфо-функціональних мікро- та макросудинних ушкоджень. При цьому ендотеліальні клітини є основними цілями для глюкозотоксичного пошкодження з огляду на їх здатність утилізувати глюкозу незалежно від наявності інсуліну. Незважаючи на величезний обсяг робіт, присвячених механізмам активації ЕДФ, опосередкованої надлишком концентрації глюкози, чіткий ланцюг подій до кінця не встановлений. Беззаперечно, патогенетичні фактори ЦД2Т активують безліч сигнальних шляхів в ядрах ендотеліоцитів і клітин гладких м'язів судин, що призводить до експресії генів, які кодують утворення великої кількості біологічно активних пептидів та факторів, що беруть участь у регуляції функцій ендотелію, а в патологічних умовах – викликають його дисфункцію з подальшою загибеллю клітин [16].

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікт інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерело фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

REFERENCES

1. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes // *Diabetes Care*. 2017; 40 (Supplement 1): S11-S24. DOI: 10.2337/dc17-S005.
2. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes d 2018 // *DiabetesCare*. 2018; 41 (Suppl. 1): S86-S104. DOI: 10.2337/dc18-S009.
3. Corey E. Tabit, Chung Wiilliam B., Hamburg Naomi M., Vita Joseph A. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: Molecular mechanisms and clinical implications // *Rev Ednocr Metab Disord*. 2010; 11 (1): 61-74. DOI: 10.1007/s11154-010-9134-4
4. Davenport A.P., Hyndman Kelly A., Neeraj Dhaun, Christopher Southan, Donald E. Kohan, Jennifer S, et al. Endothelin // *Pharmacol Rev*. 2016; 68: 357-418. DOI: 10.1124/pr.115.011833.
5. DeFronzo R.A., Ferrannini E., Zimmet P., Alberti G. International Textbook of Diabetes Mellitus, 2 Volume Set. 4th Edition. New York: Wiley-Blackwell; 2015. 1228 p. <https://www.wiley.com/en-us/International+Textbook+of+Diabetes+Mellitus%2C+2+Volume+Set%2C+4th+Edition-p-9780470658611>
6. Dhananjayan R., Srivani Koundinya K.S., Malati T., Vijay Kumar Kutala. Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus // *Ind J Clin Biochem*. 2016; 31(4): 372-9. DOI: 10.1007/s12291-015-0516-y.
7. Dymkowska D. Oxidative damage of the vascular endothelium in type 2 diabetes – the role of mitochondria and NAD(P)H oxidase // *Postepy Biochem*. 2016; 62 (2): 116-26. [Article in Polish] PMID: 28132463
8. Gaiz A., Mosawy S., Colson N., Singh I. Thrombotic and cardiovascular risks in type two diabetes. Role of platelet hyperactivity // *Biomed Pharmacother*. 2017; 94: 679-86. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.121.
9. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications // *Circ Res*. 2010; 107: 1058-70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545.
10. Goncalves F.Z., Lizarte Neto F.S., Novais P.C., Gattas D., Lourenzo L.G., de Carvalho CAM, et al. Expression profile of endothelin receptors (ETA and ETB) and microRNAs-155 and -199 in the corpus cavernosum of rats submitted to chronic alcoholism and diabetes mellitus // *Braz J Med Biol Res*. 2018; 51(3): e6329. DOI: 10.1590/1414-431X20176329.
11. Incalza M.A., D'Oria R., Natalicchio A., Perrini S., Laviola L., Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases // *Vascul Pharmacol*. 2018; 100: 1-19. DOI: 10.1016/j.vph.2017.05.005.
12. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th Edition [Internet] / Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017 [cited 2019 March 21]. Available from: www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html.
13. Kakouros N., Rade J.J., Kourliouros A., Resar J.R. Platelet function in patients with diabetes mellitus: from a theoretical to a practical perspective // *Int J endocrinol*. 2011; 2011: 742719. DOI: 10.1155/2011/742719
14. Kim J.A., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms // *Circulation*. 2006; 113: 1888-904. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563213
15. Klabunde RE. Cardiovascular Physiology Concepts [Internet]. 2016 [cited 2019 March 21]. Available

- from: <https://www.cvphysiology.com/BloodFlow/BF012.htm>.
16. Madonna R, De Caterina R. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes-part I: pathways of vascular disease in diabetes // *Vasc Pharmacol*. 2011; 54: 68-74. DOI: 10.1016/j.vph.2011.03.005.
 17. Mukherjee TK, Mukhopadhyay S, Hoidal JR. The role of reactive oxygen species in TNFalpha-dependent expression of the receptor for advanced glycation end products in human umbilical vein endothelial cells // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2005; 1744: 213-23. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2005.03.007.
 18. Odegaard AO, Jacobs DR, Sanchez OA, Goff DC Jr, Reiner AP, Gross MD. Oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and incidence of type 2 diabetes // *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15: 51. DOI: 10.1186/s12933-016-0369-6.
 19. Rich SS. Genetics and its potential to improve type 1 diabetes care // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017; 24 (4): 279-84. DOI: 10.1097/MED.0000000000000347.
 20. Rovira-Llopis S., Banuls C., de Maranon A.M., Jover A., Garzon S., Rocha M., Victor V.M., Hernandez-Mijares A. Low testosterone levels are related to oxidative stress, mitochondrial dysfunction and altered subclinical atherosclerotic markers in type 2 diabetic male patients // *Free Radic Biol Med*. 2017; 108: 155-62. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.03.029.
 21. Sagar SK, Zhang C, Guo Q, Yi R. Lin-Tang. Role of expression of endothelin-1 and angiotensin-II and hypoxia-inducible factor 1 in the kidney tissues of patients with diabetic nephropathy // *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2013; 24: 959-64. DOI: 10.4103/1319-2442.118098
 22. Serebrovska T.V., Portnychenko A.G., Drevytska T.I., Portnichenko V.I., Xi L., Egorov E., et al. Intermittent hypoxia training in prediabetes patients: Beneficial effects on glucose homeostasis, hypoxia tolerance and gene expression // *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017; 242 (15): 1542-52. DOI: 10.1177/1535370217723578.
 23. Serebrovska T.V., Portnychenko A.G., Portnichenko V.I., Xi L., Egorov E., Antoniuk-Shcheglova I., et al. Effects of intermittent hypoxia training on leukocyte pyruvate dehydrogenase kinase 1 (PDK-1) mRNA expression and blood insulin level in prediabetes patients // *Eur J Appl Physiol*. 2019; 119 (3): 813-23. DOI: 10.1007/s00421-019-04072-2.
 24. Westergren H.U., Svedlund S., Momo R.A., Blomster J., Wehlander K., Rehnström E., Greasley P.J., Fritsche-Danielson R., Oscarsson J., Gan Li-Ming. Insulin resistance, endothelial function, angiogenic factors and clinical outcome in nondiabetic patients with chest pain without myocardial perfusion defects // *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15: 36. <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-016-0353-1>
 25. Zhang X, McGeoch SC, Johnstone AM, Holtrop G, Sneddon AA, Macrury SM. Platelet-derived microparticle count and surface molecule expression differ between subjects with and without type 2 diabetes, independently of obesity status // *J Thromb Thrombolysis*. 2014; 37: 455-63.

Отримано: 10.06.2019

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ПРИ САХАРНОМУ ДІАБЕТІ 2^{го} ТИПА.

Обзор

¹Чернобровцев А.П., ¹Зяблицев С.В., ¹Панова Т.И., ²Панченко Ю.А.

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев Украина

²Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина
zsv1965@gmail.com

Актуальность. Вопрос систематизации и уточнения современных концепций патогенезу эндотелиальной дисфункции (ЭДФ) и её роли в развитие микрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа (СД2Т) является актуальным в связи с отсутствием на сегодняшний день патогенетического лечения, которое бы учитывало эндотелиальную дисфункцию.

Цель: провести аналитический обзор результатов научных исследований, посвященных механизмам ЭДФ при СД2Т, с целью предложить интегральную современную концепцию патогенеза ЭДФ.

Материалы и методы. Обзор научных публикаций в международных электронных наукометрических базах данных PubMed, Embase и Scopus по ключевым словам за весь доступный период (1982-2019гг.)

Результаты. В статье приведены современные данные по поводу современной концепции патогенеза ЭДФ и её роли в развитии микрососудистых осложнений при СД2Т. В основе патогенеза ЭДФ при сахарном диабете 2 типа лежат следующие ключевые механизмы: нарушение синтеза эндотелиальной фракции оксида азота (NO) за счёт торможения активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS); снижение биодоступности NO на фоне окислительного стресса, активация образования эндотелина-1 (ET1) и экспрессия эндотелиновых рецепторов с преобладанием вазоконстрикции; воспаление, которое поддерживается синтезом провоспалительных цитокинов и вызывает экспрессию индуцибельной NO-синтазы (iNOS), которая стимулирует синтез значительного количества NO, вступающего в свободнорадикальные реакции с образованием цитотоксических продуктов.

Выводы. Патогенез эндотелиальной дисфункции заключается в нарушении синтеза оксида азота. Эндотелиальная дисфункция, как интегральный механизм, лежит в основе развития сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, эндотелий, эндотелиальная дисфункция, микро- и макрососудистые осложнения.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN TYPE 2 DIABETES. Review

¹*Chernobrivtsev O.P., ¹Zyablitsev S.V., ¹Panova T.I., ²Panchenko Yu.O.*

¹*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

²*Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine*
zsv1965@gmail.com

Relevance. The problem of systematization and refinement of modern concepts of the pathogenesis of endothelial dysfunction (EDF) and its role in the development of microvascular complications of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is relevant due to the lack of pathogenetic treatment nowadays, which would include endothelial dysfunction.

Objective: to conduct an analytical review of the results of scientific research on the mechanisms of EDF in T2DM, with the aim of proposing an integrated modern concept of the pathogenesis of EDF.

Materials and methods. Review of scientific publications in the international electronic scientific databases of PubMed, Embase and Scopus for keywords for the entire available period (1982-2019).

Results. The article provides modern data on the modern concept of the pathogenesis of EDF and its role in the development of microvascular complications in T2DM. The pathogenesis of EDF in type 2 diabetes mellitus is based on the following key mechanisms: impaired synthesis of the endothelial fraction of nitric oxide (NO) due to inhibition of the activity of endothelial NO synthase (eNOS); decreased bioavailability of NO because of oxidative stress; activation of the formation of Endothelin-1 (ET1) and expression of endothelin receptors with a predominance of vasoconstriction; inflammation, which is supported by the synthesis of pro-inflammatory cytokines and causes the expression of inducible NO synthase (iNOS), which stimulates the synthesis of a significant amount of NO, which enters into free radical reactions with the formation of cytotoxic products.

Conclusions. The pathogenesis of endothelial dysfunction is impaired nitric oxide synthesis. Endothelial dysfunction, as an integral mechanism, underlies in the core mechanisms the development of vascular complications in type 2 diabetes.

Key words: diabetes mellitus 2 type, endothelin, endothelium disfunction, micro- and macrovascular complications