УДК 616.379-008.64:616.1

Богомолова И.К., Михно В.А.

ОКСИД АЗОТА И ЕГО МЕТАБОЛИТЫ КАК МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г.Чита

Изучение эндотелиальной дисфункции является актуальной проблемой современной медицины. Одним из важных факторов, приводящих к дисфункции эндотелия, является снижение уровня оксида азота (N0) в плазме крови. В обзоре представлены современные взгляды на значение N0 как маркера дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом; охарактеризованы некоторые направления её коррекции, основанные на данных доказательной медицины.
***Ключевые слова**: оксид азота, NO-синтаза, дисфункция эндотелия.*

Bogomolova I.K., Mikhno V.A.

NITRIC OXIDE AND ITS METABOLITES AS ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

The study of endothelial dysfunction is a significant medical problem. One of the important factors contributing to endothelial dysfunction is decrease of nitric oxide level in plasma. Current approaches to NO value as a marker of endothelial dysfunction in patients with diabetes mellitus are presented in the review, with some correctional techniques based on experimental data being characterized.
***Key words:** nitric oxide, NO-syntase, endothelial dysfunction*

Среди научных публикаций последних лет все чаще встречаются работы посвященные исследованию роли дисфункции эндотелия (ДЭ) в формировании васкулопатий различного генеза. ДЭ - это локальная неспецифическая реакция сосудов, которая выражается дисбалансом биологически активных веществ, вызывающих сужение или расширение сосудов, протромбогенных факторов (оксид азота, простациклин, адреномедулин, фактор Виллебранда, эндотелиальный фактор гиперполяризации, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена, эндотелин-1, ICAM -1, VCAM-1, Е-селектин, PAI-1, тромбомодулин, рецептор протеина С, асимметричный диметиларгинин и др.) [4; 5; 9; 11; 16; 17; 20; 46; 52]. Активно проводится изучение ДЭ у больных при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, нестабильной стенокардии, хронической сердечной недостаточности, сахарном диабете (СД), ишемическом инсульте, энцефалитах, остром панкреатите, бронхиальной астме, патологии сетчатки глаза, хронических заболеваний печени, гестозах, ДВС-синдроме и других патологических состояниях [7; 12; 14; 17; 18; 21; 24; 25; 29; 35; 37; 38; 39; 40; 41; 43; 51].

В качестве маркеров ДЭ при различной патологии исследуют содержание слущенных эндотелиоцитов, фактора Виллебранда, эндотелина-1, ICAM-1, VCAM-1, ассиметричного диметиларгинина в плазме. Наиболее изучена роль оксид азота (NO) в развитии ДЭ. NO - это растворимый в жирах и воде газ. Он легко проникает в ткани. В норме NO образуется непрерывно при превращении L-аргинина в L-цитрулин, с помощью фермента NO-синтазы (NOS). Описано три формы NOS.

NOS-1 нейрональная (названа по месту первого обнаружения*), белок с молекулярной массой 130 кД. Кроме нервной ткани, NOS-1 образуется в скелетных мышцах, кардиомиоцитах, эпителии бронхов и трахеи. Уровень NOS-1 зависит от концентрации в клетках ионов кальция. Фермент участвует в обеспечении механизмов памяти, болевого раздражения [15; 44]. NOS-2, впервые выделена из активированных лейкоцитов. Это гомодимер с

молекулярной массой 135 кД. Может экспрессироваться кардиомиоцитами, эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками, гепатоцитами, но основным ее источником являются макрофаги. Выработку NOS-2 стимулируют -воспалительные цитокины, эндотоксины, компоненты клеточной стенки грамположительных бактерий, механическое повреждение сосудистой стенки, беременность. NOS-2 вызывает усиление кровотока в очагах воспаления, при гиперпродукции NO возможна полная потеря сосудистой реактивности вплоть до развития септического шока [15; 44]. N0S-3 - эндотелиальная NO-синтаза (также названная по месту первого обнаружения) с молекулярной массой 160 кД, конституциональный мембраносвязанный фермент, регулируемый уровнем ионов кальция. NOS-3, также встречается в кардиомиоцитах, пейсмекерных клетках, тромбоцитах, клетках гиппокампа, легочного и почечного эпителия. NOS-3 вызывает расслабление гладкомышечных клеток, ингибирует агрегацию тромбоцитов и рост гладкомышечных клеток [15; 44].

NO является мощным вазодилятатором, это вещество стимулирует образование в мышечном слое сосудов цГМФ, что вызывает расслабление гладких мышц. Кроме того, NO угнетает пролиферацию клеток в гладкомышечном слое сосудов, снижает адгезию тромбоцитов и моноцитов к стенкам сосудов [8; 23; 45]. Помимо выше сказанного данное соединение является регулятором мобилизации стволовых клеток [22; 30; 31]. Снижение содержания NO может быть связано с нарушением экспрессии или транскрипции NOS, снижение доступности L-аргинина (субстрата для NOS) или ускоренным разрушением NO (например, при повышенном образовании свободных радикалов, гиперхолестеринемии) [47]. Учитывая, что NO принимает участие в регуляции практически всех функций эндотелия и является наиболее чувствительным к повреждению, такой интерес к NO, как к маркеру ДЭ вполне обоснован.

Содержание NO исследовано при различных заболеваниях. В частности при артериальной гипертензии рядом авторов наблюдалось снижение уровня NO. Установлена прямая корреляционная связь между функциональной активностью нейтрофилов периферической крови и степенью ДЭ, а так же обратная зависимость между функциональной активностью нейтрофилов и уровнем NO [4, 29].

С целью изучения функционального состояния эндотелия при бронхиальной астме у детей Н.А.Орлова с коллегами оценивали содержание NO и эндотелина-1 в сыворотке крови. В группе исследования установлено повышение уровней NO и эндотелина-1, зависящее от тяжести и периода болезни по сравнению со здоровыми детьми [28].

С.А.Борута с соавторами также исследовали ДЭ у больных бронхиальной астмой. Для этого определяли уровень NO в эритроцитах, концентрацию нитратов и L-аргинина в плазме. Полученные данные свидетельствовали о более выраженной ДЭ у женщин, пациентов старшего возраста, а также при среднетяжелом течении заболевания по сравнению с легкими формами бронхиальной астмы [3].

Учитывая высокую распространенность СД среди представителей разных популяций и возрастных групп, тенденцию заболеваемости к поступательному росту, особенно в странах с высоким уровнем социально-экономического развития [9; 10; 27], а также широкое распространение микрососудистых осложнений при диабете у детей и подростков, значительно ухудшающих качество жизни пациентов, способствующих ранней инвалидизации и преждевременной смерти, в том числе лиц молодого возраста, необходимо исследование ДЭ при данной патологии [1; 2; 42]. Вотякова О.И с соавторами (2007) установили, что при СД 1 типа у детей и подростков снижается концентрация нитрат ионов в кровотоке. При этом не выявлено зависимости повреждения эндотелия и снижения его функции от качества гликемического контроля [5].

По данным Мычка В.Г. с соавторами (2007) у больных с инсулинорезистентностью снижено содержание оксида азота и нарушена эндотелийзависимая вазодилатация. По мнению авторов, это может быть обусловлено уменьшением чувствительности эндотелия к инсулину, а возможно и подавляющим влиянием свободных жирных кислот на активность NO-синтазы [26]. Хотя влияние жирнокислотного спектра на уровень NO на данный момент не изучено.

Исследование методов коррекции ДЭ, также является перспективным. Например, Креминская В.М. с соавторами (2007) занимались изучением микроангиопатий при СД у взрослых. Установлено, что под действием актовегина происходит активация окислительно-восстановительных процессов, улучшается аэробное дыхание в клетках, ускоряется распад продуктов аэробного гликолиза, происходит стимуляция местного фибринолиза, высвобождения простациклина и NO [19]. Проведены исследования по влиянию фолата и витамина (вит.) B_6 на функцию эндотелия. В ходе одного из них установлено, что прием 5мг фолата или 100мг вит. B_6 в течение 8 недель нормализует функцию эндотелия [11; 36; 48], виамин (вит. B_1) ослабляет гликозилирование белков, предотвращая, тем самым, гипергликемическое повреждение эндотелиоцитов. Проведение курса рефлексотерапии оказывает положительное влияние на содержание метаболитов оксида азота периферической крови у больных, перенесших ишемический инсульт [32].

Снижение синтеза NO является одним из главных патогенетических звеньев ДЭ. Поэтому, многие исследователи оценивают именно этот показатель в качестве основного маркера ДЭ. Но нестабильность и короткий период жизни молекулы NO (время её полужизни в водной среде составляет несколько секунд) резко ограничивают возможность изучения колебания его содержания в биологических жидкостях при различных патологических состояниях [33]. Изучение же стабильных метаболитов NO (нитратов и нитритов) не может рутинно применяться в клинике из-за высоких требований к подготовке больного к исследованию. Необходимо исключить все не обусловленные активностью NO-синтазы источники нитратов. Нитраты могут поступать в организм в составе воды, пищи (мясо, рыба, овощи, фруктовые соки, минеральная вода), лекарственных препаратов (нитроглицерин), а так же при вдыхании загрязненного окислами азота воздуха, курении, кроме того, нитраты образуются в процессе жизнедеятельности микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте [6; 13; 34]. Возможно, высокие требования к подготовке больного к исследованию обуславливают малую изученность данного показателя ДЭ у детей.

Анализ публикаций последних лет свидетельствует о недостаточном количестве работ посвященных механизмам локальной регуляции тонуса сосудов микроциркуляторного русла. Активно проводится исследование ДЭ у кардиологических больных при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, нестабильной стенокардии, хронической сердечной недостаточности. В то время как количество публикаций, относящихся к ДЭ при СД малочисленны [4; 29] и освещают в основном роль ДЭ в формировании микроангиопатий при СД у взрослых [50]. Что же касается детей, то имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии комплексного подхода в изучении данной проблемы.

Несмотря на достижения современной медицины, проблема ранней диагностики специфических микроангиопатий при СД 1 типа и их оптимальной медикаментозной коррекции остается не решенной. В настоящее время диагностика большинства поздних осложнений СД осуществляется в клинической стадии, когда изменения необратимы. Поэтому необходимо выявление и изучение прогностических маркеров, на основании которых можно достоверно предположить вероятность развития сосудистых осложнений при различных заболеваниях, в том числе и при СД, с после-

дующим выделением групп риска и проведением превентивных мероприятий. Одним из таких маркеров является NO, поэтому, несмотря на сложности при исследовании данного показателя необходимо продолжить изучение его роли в развитии васкулопатий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете [Электронный ресурс]/ М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. - РАМН Москва. - Режим доступа: www.diabet.ru (17 окт.2008).
2. Башкирова Ю.В. Эндотелиальная дисфункция и микроциркуляторныне нарушения у больных сахарным диабетом типа II / Ю.В.Башкирова // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - 2008. - №6(134). - С. 182-186.
3. Борута С.А. Роль дисфункции эндотелия в формировании лёгочной гипертензии у больных бронхиальной астмой / С. А. Борута, Е.Р.Шахнис, М.Г. Омельяненко / / Пульмонология. - 2008. - №2. -С.38-41.
4. Васькина Е.А. Артериальная гипертензия: окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция: автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.00.06/ Е.А. Васькина. - Новосибирск . - 2004. - 35 с.
5. Функциональное состояние эндотелиальной выстилки сосудов при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков. [Электронный ресурс]/ О.И. Вотяков [и др.]. - Ивановская государственная медицинская академия. - Режим доступа: www.alspb.ru (18 фев. 2008).
6. Галимова В.У. Влияние хирургического лечения посттравматической субатрофии глаза на уровень оксида азота в плазме крови и слёзной жидкости / В.У.Галимова // Вестник Оренбургского государственного университета. - 2007.- №78.- С.58-68.
7. Гзогян М.Н. Влияние длительных контролируемых велотренировок с ar, pV, Рг-адреноблокадой и ингибицией АПФ на регресс сердечной недостаточности и эндотелиальной дисфункции у больных инфарктом миокарда: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.06/ М.Н. Гзгоян. - Томск, 2005.-24 с.
8. Гилинский М.А. Эндогенная регуляция биодоступности оксида азота. Клинические корреляты и подходы к анализу. [Электронный ресурс]/ М.А. Гилинский, Е.Ю.Брусенцев - Бюллетень СО РАМН, №3 (125), 2007. - с. 109-115. - Режим доступа: www.soramn.ru
9. Громнацкий Н.И. Диабетология / Н.И. Громнацкий - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002.- 256 с.
10. Дедов И.И. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия./ И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Т.М. Миленькая. - М.: Медицина, 2001. - 189 с.
11. Демидова Т.Ю. Моксонидин в коррекции метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа, ассоциированным с артериальной гипертензией [Электронный ресурс]/ Т.Ю.Демидова, А.С.Аметов, Л.В.Смагина - Кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО. - Режим доступа: www.solwav-pharma.ru (14 нояб. 2008).
12. Денисов Е.Н. Влияние эндотелина и оксида азота на тонус сосудов у больных хронической сердечной недостаточностью / Е.Н.Денисов, Я.И.Коц, Р.З.Бахтияров // Терапевтический архив. - 2007. - Том 79 №12.-С. 44-47.
13. Затейщиков Д.А. Лекция: Дисфункция эндотелия - есть ли связь с патогенезом атеросклероза и его осложнений? /Д.А. Затейщиков -Кафедра кардиологии и общей терапии УНЦ МЦ УД Президента РФ. -Режим доступа: www.rusmedserv.com (5 дек. 2008).
14. Эндотелиальная дисфункция у больных системной красной волчанкой и ее взаимосвязь с почечным кровотоком / Н.В. Зеленева [и др.]. // Дальневосточный медицинский журнал. - 2009. - №3. - С.6-9.
15. Зотова И. В. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза [Электронный ресурс]/ И.В. Зотова, Д.А. Затейщиков,

Б.А. Сидоренко. - Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва. - Режим доступа: www.nature.web.ru (апрель 2002).
16. Иванова И. А. Состояние эндотелиальной функции у больных ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.06/ И.А. Иванова. -С-Пб, 2005.-26 с.
17. Ким В.Н. Ранняя оценка и коррекция эндотелийзависимых расстройств гемодинамики в рамках профилактики атеросклероза у молодых мужчин: автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.00.06/ В.Н. Ким. -Томск, 2006. - 34 с.
18. Козина О.В. Метаболиты оксида азота и их значение в патогенезе бронхиальной астмы / О.В. Козина // Клиническая лабораторная диагностика. - 2008. - №6. - С.34-36.
19. Кошелева Н.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с нарушенной сократительной способностью миокарда левого желудочка, развившейся после перенесенного Q-инфаркта миокарда и ее роль в прогнозе хронической сердечной недостаточности / Н.А.Кошелева, А.П.Ребров // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2008. - №2 (20). - С.76-82.
20. Креминская В.М. Возможность применения актовегина при поздних осложнениях сахарного диабета [Электронный ресурс]/ В.М. Креминская, И.В. Гурьева. - Режим доступа: www. medgate.ru (20 нояб.2008).
21. Кривулина Г.Б. Влияние велотренировок различной продолжительности на дисфункцию эндотелия и факторы риска атеросклероза у молодых мужчин: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.06/ Г.Б. Кривулина.- Томск, 2005. - 20 с.
22. Система оксида азота у больных артериальной гипертонией в условиях высокогорья / М.Х. Курданова [и др.]. // Терапевтический архив. -2007. - Том 79 №12. - С.25-28.
23. Лебедев П.А. Клиническое значение дисфункции эндотелия у больных бронхиальной астмой / П.А.Лебедев, А.Х.Даушева // Казанский медицинский журнал. - 2008. - Т.89, №4. - С.408-413.
24. Лермонтова Н.Ю. Клиническая и прогностическая ценность показателей эндотелиальной дисфункции и агрегации тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.06/ Н.Ю. Лермонтова. - Томск, 2005. - 26 с.
25. Оксидантный статус и эндотелиальная дисфункция у больных стабильной стенокардией / Н.М.Лупач [и др.] // Бюллетень физиологи и патологии дыхания. - 2007. - №25. - С.51-54.
26. Преддиабет, диабет типа 2 и сердечно-сосудистая патология / В.Г.Мычка [и др.] //Фарматека. Эндокринология. - 2007. - №11. -С.30-35.
27. Никитина И.Л. Детская эндокринология: учебно-методическое пособие для студентов/ Никитина И.Л., Федосеева Т.А., Вишнякова Т.М. - Чита: ИИЦ ЧГМА, 2004. - 176 с.
28. Маркеры активации эндотелия у детей больных бронхиальной астмой / Н.А.Орлова [и др.] // Медицинский вестник Башкорторстана. - 2009. -Т.4, №4. - С.44-49.
29. Попова А.А. Ранние маркеры дисфункции эндотелия у лиц молодого возраста с артериальной гипертонией: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.06/ А.А. Попова. - Новосибирск, 2003. - 24 с.
30. Критерии оценки дисфункции эндотелия артерий и пути ее коррекции (обзор литературы) / Т.А. Пушкарева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2008. - №5. - С. 1-8.
31. Предшественники эндотелиальных клеток и дисфункция эндотелия у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом / М.М. Руда [и др.] // Кардиологический вестник. - 2008. -Tom111(XV)№1.-С.53-60.
32. Савельева И.Е. Влияние рефлексотерапии на динамику изменения содержания метаболитов оксида азота в периферической крови больных с

инсультами / И.Е.Савельева // Рефлексотерапия. - 2006. -№2.-С.53-56.
33. Сидорова И.С. Эндотелиальная дисфункция в развитии гестоза / И.С. Сидорова, И.Л. Галинова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2006. - Т.5, № 1. - С. 75-81.
34. Симонова О.В. Показатели стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и мочи у больных ревматоидным артритом и их динамика под влиянием базисной терапии / О.В.Симонова, Б.Ф.Немцов, Е.Н.Сухих // Сибирский медицинский журнал. - 2007. -Том 74№7.-С.32-33.
35. Определение нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с бронхиальной астмой / Е.А.Старовойтова [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2006. - №522. - С.50.
36. Влияние фолиевой кислоты на уровень оксида азота у детей с сахарным диабетом типа 1: сборник материалов научно-практической конференции педиатров России "Фармакотерапия и диетология в педиатрии" / С.В.Сурикова [и др.]. - Москва, 2007. - С. 150-151.
37. Сурикова СВ. Оценка функционального состояния эндотелия у детей с сахарным диабетом 1-го типа / С.В.Сурикова, Л.А.Кривцова, О.А.Приходина // Казанский медицинский журнал.- 2007. - №5. Приложение. - С. 185-187.
38. Сурикова СВ. Особенности функционального состояния эндотелия у детей, больных сахарным диабетом 1 типа, до развития у них микрососудистых осложнений: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.09/ СВ. Сурикова. - Новосибирск, 2008. - 24 с.
39. Хорева М.А. Диагностическое значение определения маркеров дисфункции эндотелия у больных с дисцирк, уляторной энцефалопатией l-l I стадий / М.А. Хорева, Р.И. Воробьев, Е.В. Нечунаева // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - 2008. - №5(133). - С.153-157.
40. Содержание оксида азота в крови у детей с варикоцеле / И.Я. Чеботаев [и др.]. // Российский педиатрический журнал. - 2006. - №6. - С.27-29.
41. Черкашин Д.В. Клиническое значение и коррекция эндотелиальной дисфункции [Электронный ресурс]/ Д.В. Черкашин. - Клинические лекции. - Режим доступа: www.cardiosite.ru (20 нояб. 2008).
42. Шамансурова З.М. Уровень стабильных метаболитов оксида азота в крови при метаболическом синдроме и сахарном диабете / З.М.Шамансурова // Сахарный диабет. - 2006. - №3. - С. 71-74.
43. Щербак В.А. Содержание метаболитов оксида азота в крови и желудочном соке у детей с хроническим гастродуоденитом / В.А.Щербак // Вопросы современной педиатрии. - 2007. - Том 6 №6. -С54-57.
44. Alderton W.K. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition / W.K. Alderton, C.E. Cooper, R.G. Knowles // Biochemical Journal - 2001. - Vol.357.-P.593-615.
45. Cooke J.P. Asymmetrical Dimethylarginine The Uber Marker? / J.P. Cooke // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - P. 1813-1819.
46. Correa R.C. Plasmotic Nitric Oxide, but not Von Willebrand Factor, is an Early Marker of Endothelial Damage, in Type 1 Diabetes mellitus Without Microvascular Complicatiors / R.S. Correa, A.B. Alfleri // J. Diabetes Complications - 2003 - oct №17 (5). - P. 264 - 268.
47. Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. / H. Duplain [et al]. // Circulation. - 2001. -№104.-P. 342-345.
48. Folate and Vitamin B6 Rapidly Normalize Endothelial Dysfunction in Children With Type 1 Diabetes Mellitus. / Karen E. MacKenzie [et al] / / Pediatrics. - 2006. - № 118. - P.242 - 253.
49. Schmieder R.E. Endothelial dysfunction: how can one intervene at the beginning of the cardiovascular continuum? / R.E. Schmieder // Hypertension. - 2006. - Vol. 24(2). - P.31-35.
50. Zabar K. Arginas activity, nitric oxide and S-nitrosothiol levels in plasma of patients with diabetic neuropathy / K. Zabar // European Journal of Medical Research.-2008.-Vol. 13(1).-P.7.

51. Zhuo J.L. Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT(1) receptor and nitric oxide synthase expression in patients with coronary heart disease / J.L. Zhuo, F.A. Mendelsohn, M. Ohishi // Hypertension. - 2002. -№39.-P.634-638.

52. Zoltan Veresh ADMA impairs nitric oxide-mediated arteriolar function due to increased superoxide production by angiotensin 11-NAD(P)H oxidase pathway / Zoltan Veresh et al. [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://hyper.ahaiournals.org (Oct.2008).