

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Ю. Н. Чернов, В. А. Красюкова, Г. А. Батищева, О. А. Мубаракшина¹

Инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция (ЭД) участвуют в формировании сердечно-сосудистых осложнений. Гипергликемия, дислипидемия и компенсаторная гиперинсулинемия — триггерные факторы развития ЭД при сахарном диабете. Существенную роль в возникновении ЭД имеет гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, усиление влияния симпатико-адреналовой системы. Дисфункция эндотелия характеризуется сниженным синтезом NO и повышением продукции вазоконстрикторов. Применяемые в настоящее время препараты для коррекции ЭД способны оказывать только косвенное влияние на функции эндотелиальных клеток. В обзоре приводятся группы лекарственных средств и препараты, улучшающие функции эндотелия. Фармакотерапия ЭД предполагает разработку подходов для индивидуального выбора препаратов и направленную коррекцию функционального состояния сосудистой стенки.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинорезистентность, сосудистые осложнения, эндотелиальная дисфункция, лечение

Инсулинорезистентность (ИР) и эндотелиальная дисфункция (ЭД) являются тесно ассоциированными состояниями, которые формируют порочный круг, приводящий к метаболическим нарушениям и сердечно-сосудистым осложнениям [9, 44]. В 80 % случаев смертность больных сахарным диабетом (СД) обусловлена изменениями сердечно-сосудистой системы вследствие диабетической микро- и макроангиопатии. Прогрессирование и клиническая выраженность сосудистых осложнений зависит от длительности нарушений углеводного обмена — формирование микроангиопатии происходит уже через 5 – 8 лет после дебюта СД [6, 2].

В реализации воздействия инсулина на сердечно-сосудистую систему существенное значение имеет метаболизм окиси азота (NO) [42]. Инсулин обладает протекторным эффектом, активируя фосфатидил-инозитол-3-киназу (PI3K) в эндотелиоцитах и приводя к экспрессии гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). При этом происходит инсулин-опосредованная вазодилатация вследствие высвобождения NO эндотелиальными клетками [1].

Нормально функционирующий эндотелий отличается непрерывной базальной выработкой NO из L-аргинина с помощью eNOS. Данный процесс необходим для поддержания соответствующего тонуса сосудов, поскольку основной функцией NO является вазодилаторный эффект в сочетании с подавлением пролиферации гладкой мускулатуры сосудов. При участии NO опосредуются сосудорасширяющие эффекты эндотелий-зависимых вазо-

дилаторов (ацетилхолин, брадикинин, гистамин и др.), происходит торможение образования эндотелиального сосудосуживающего фактора эндотелина-1, уменьшение высвобождения норадреналина окончаниями симпатических нейронов и ограничение влияния других вазоконстрикторов (ангиотензина, тромбоспандина TxA₂) [11]. Кроме того, NO обладает антиагрегационным, антиоксидантным, противовоспалительным действием, участвует в иммунных реакциях, в торможении реакции апоптоза и миграции моноцитов [10, 15, 32].

Функция сосудистого эндотелия зависит от многих факторов. Дисфункция эндотелия характеризуется снижением образования NO при одновременном повышении продукции вазоконстрикторов [12]. Причиной дефицита NO может быть ряд факторов: уменьшение содержания предшественника NO — L-аргинина, подавление экспрессии eNOS, повышение содержания в организме эндогенных ингибиторов eNOS. Одним из таких селективных ингибиторов является диметил-L-аргинин (асимметричный диметиларгинин) и монометил-L-аргинин [36]. Уменьшение образования NO может также происходить вследствие дефицита эссенциального ко-фактора для NOS — (6R)-5,6,7,8-тетрагидроптерина, а также из-за увеличения синтеза глюкозамина — ингибитора пентозного цикла продукции NADPH, являющегося ко-фактором для NOS [57]. В формировании ЭД важную роль играет образование активных форм кислорода. Супероксид-анион, ЛПНП и их окисленные формы тормозят экспрессию и активность eNOS, связывают и инактивируют NO, что подавляет действие эндотелий-зависимых вазодилаторов [11, 12, 31].

У больных СД в результате ИР формируется гипергликемия, дислипидемия и компенсаторная гиперинсулинемия, которые являются триггерными факторами для раз-

¹ Кафедра клинической фармакологии и клинической фармакологии (зав. — проф. Ю. Н. Чернов) ИПМО Воронежской государственной медицинской академии им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, 394000 пер. Здоровья, 2.
E-mail: vkrazyukova@mail.ru

вития ЭД по многочисленным внутриклеточным механизмам. При СД 2-го типа происходит ускоренное формирование конечных продуктов гликолиза (КПГ), активация протеинкиназы С, увеличение уровня провоспалительных субстанций и нарушение путей воздействия Р13К, являющейся одним из основных медиаторов биологического эффекта инсулина. На фоне ИР отмечается нарушение инсулин-опосредованной и эндотелий-зависимой вазодилатации, поскольку инсулин способствует повреждающим сосудистым эффектам через митоген-активированную протеинкиназу. Это приводит к пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, усилению процессов сосудистого ремоделирования [1, 28, 42]. При СД отмечен избыточный синтез эндотелий-зависимых вазоконстрикторов — эндопероксидов, а также повышенные концентрации циркулирующего вазоконстрикторного пептида эндотелина-1 [34, 37, 54].

Формирование ЭД приводит к трансэндотелиальной миграции моноцитов и липопротеидов, изменению реологических свойств крови — возрастает адгезия лейкоцитов к эндотелию. В субэндотелиальном пространстве моноциты оседают в виде макрофагов, превращающихся в “пенистые” клетки, наполненные холестерином. Это приводит к формированию атеросклеротических наслоений на поверхности клеток сосудов [52] и атеросклерозу коронарных сосудов [55]. Прогрессированию ЭД способствуют высокий уровень фибриногена сыворотки крови, ингибитора активатора плазминогена-1, комплекса тромбин-анти тромбин в сочетании со снижением концентрации анти тромбина III [5, 30].

На ранних стадиях СД наблюдается гиперпродукция NO, что является компенсаторной реакцией на повышение сосудистого тонуса [3]. В дальнейшем наступает снижение синтеза NO и его активности вследствие хронической гипергликемии и накопления КПГ, способствующих увеличению уровня диацилглицерина и протеинкиназы С, ингибирующих синтез eNOS [55]. Снижение активности ферментов антиоксидантной защиты и интенсификация процессов окисления приводит к усиленному разложению NO до пероксинитрата под воздействием кислородных радикалов. В свою очередь при повышенных концентрациях пероксинитрат индуцирует апоптоз, блокирует синтез простаглицлина, усиливает продукцию лейкотриенов и тромбосана, активирует окисление ЛПНП [8].

Нарушение функции эндотелия у больных с ИР приводит к повышению сосудистой реактивности [9]. Существенную роль в возникновении ЭД имеет усиление влияния симпатно-адреналовой системы и гиперактивация тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Так, повышение концентрации катехоламинов и ангиотензина II оказывает цитотоксическое воздействие на эндотелиальную выстилку сосудов [3, 9]. ИР и ЭД ассоциируются с парадоксальной вазоконстрикторной реакцией. По мере прогрессирования СД эндотелий-зависимые вазодилататоры (брадикинин, серотонин, гистамин и др.) не способны вызывать сосудорасширяющие эффекты [14]. Так, при измерении поток-зависимой вазодилатации на плечевой артерии в двух группах пациентов (с нарушенной толерантностью к глюкозе и с высо-

ким уровнем глюкозы натощак), в обеих группах отмечено уменьшение реакции на окклюзионную пробу [50].

Дисбаланс вазоконстрикторов и вазодилататоров является одним из звеньев патогенеза диабетических ангиопатий [37], поскольку триггерные факторы включают процессы воспаления с изменением функции гладкомышечного слоя [56] и избыточным образованием провоспалительных цитокинов [43]. Результаты клинических исследований показывают, что у больных СД 2-го типа увеличена жесткость аорты и сонных артерий, повышена скорость пульсовой волны [18], нарушена функция “больших” и “малых” коронарных сосудов [41]. При использовании мультивариантной логистической регрессии отмечена связь между продолжительностью СД и повышенной жесткостью аорты, ретинопатией, периферической нейропатией [27]. Длительная хроническая гипергликемия — основная причина нарушения циркуляции в артериях нижних конечностей, поскольку высокая сосудистая резистентность уменьшает поток крови в дистальных артериях [51]. В связи с изложенным поиск возможностей целенаправленного лечения ЭД является важной клинической задачей. Значительную ценность представляют данные о влиянии различных лекарственных средств на функциональные характеристики эндотелия. В настоящее время не существует препаратов для специфической коррекции ЭД. Применяемые лекарственные средства способны оказывать только косвенное влияние на функции эндотелиальных клеток. Данные свойства отмечены у следующих фармакологических групп.

1. Гипогликемические средства (препараты инсулина, производные сульфаниламочевины, бигуаниды, тиазолидиндионы).
2. Антигипертензивные препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, агонисты имидазолиновых рецепторов, блокаторы кальциевых каналов).
3. Гиполипидемические средства (статины, фибраты).
4. Препараты, усиливающие продукцию окиси азота.
5. Субстраты синтеза окиси азота.
6. Лекарственные средства, замещающие естественные эндотелиотропные субстанции — стабильные аналоги простаглицлина (PGI₂), простаглицлина E₁ (ПГЕ₁).
7. Ингибиторы или антагонисты эндотелиальных констрикторных факторов — ингибиторы ТхА₂-синтетазы.
8. Антиоксидантные и метаболические средства.

Исследованиями последних лет показано, что используемые для лечения СД гипогликемические средства, помимо основного сахароснижающего эффекта, способны оказывать влияние на функциональное состояние эндотелия сосудистой стенки. Так, эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая вазодилатация значительно улучшаются во время инсулинотерапии [47].

В экспериментальных исследованиях показано, что препарат из группы производных сульфаниламочевины 3-го поколения амарил увеличивает продукцию NO эндотелиоцитами коронарных артерий, что затем было подтверждено в клинике с использованием позитронноэмиссионной томографии [16].

В экспериментах на модели СД 2-го типа у OLETF-крыс выявлено улучшение функции эндотелия мезентериальных артерий на фоне приема метформина, что было реализовано через супрессию вазоконстрикторных простаноидов и уменьшение интенсивности окислительного стресса [40]. Положительное влияние метформина на функцию эндотелия отмечено в клинических условиях у женщин, страдающих синдромом поликистозных яичников. Авторы связывают достигнутый эффект с уменьшением уровня тестостерона и 17-гидроксипрогестерона [46]. Интересные факты были получены при наблюдении больных СД 2-го типа, находившихся на инсулинотерапии, лечение которых было дополнено препаратом тиазолидиндионового ряда пиоглитазоном. Через 4 месяца терапии у пациентов отмечено улучшение эндотелиальной функции на фоне увеличения поток-опосредованной вазодилатации [22].

Достаточно часто в клинической практике при лечении больных СД используются гипотензивные препараты. Среди них лидирующие позиции занимают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Препараты данной группы препятствуют разрушению брадикинина, уменьшают образование ангиотензина II и оказывают прямое влияние на активность NOS [7, 20]. Нивелирование активности вазоконстриктора ангиотензина II в результате торможения его синтеза иАПФ у пациентов с ИР позволяет улучшать функцию эндотелия. При этом выраженность воздействия иАПФ на эндотелий связывают с генетическими особенностями пациента [21].

Препарат квадроприл оказывает модулирующие влияние на метаболизм брадикинина, увеличивая период его полураспада в тканях, что способствует повышению синтеза NO [17]. Функцию эндотелия восстанавливают также квинаприл, фозиноприл, периндоприл, эналаприл. При этом более эффективны в данном случае иАПФ с наибольшим сродством к тканевой РААС [7].

В настоящее время широко используются комбинированные лекарственные препараты. В клинических исследованиях показано, что у больных СД при лечении артериальной гипертензии (АГ) препаратом нолипрелом, в состав которого входят ингибитор АПФ периндоприл и тиазидоподобный диуретик индапамид, происходит повышение эндотелий-зависимой вазодилатации, что сопровождается увеличением отношения простаглицлин/тромбоксан [19]. Кроме того, в экспериментальных условиях показано, что индапамид усиливает действие брадикинина, изменяя трансмембранный транспорт кальция и усиливая синтез простаглицлинов. При этом повышается содержание NO за счет подавления его распада [24].

Внедрение в клиническую практику блокаторов ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (валсартан, ирбесартан, кандесартан, лозартан, телмисартан, эпросартан, золарсартан, тазосартан) позволяет ограничить неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему ангиотензина II и ангиотензина III. На фоне блокады AT₁-рецепторов происходит значительное изменение активности NOS, увеличивается эндотелий-зависимый синтез и высвобождение NOS. Это способствует вазодилатации, уменьшению агрегации тромбоцитов и снижению

пролиферации гладкомышечных клеток. Так, применение телмисартана у больных СД в течение 1-го месяца позволяет уменьшить индекс жесткости и индекс отражения [9, 26]. При терапии олмесартана медоксомилом уменьшается воспаление сосудистой стенки, улучшается эндотелий-зависимая релаксация [25].

Положительное воздействие на метаболический профиль в сочетании со снижением симпато-адреналовой активности обосновывает возможность применения у больных СД 2 препаратов группы агонистов I₁-имидазолиновых рецепторов. В клинических исследованиях установлено, что моксонидин влияет на поток-зависимую вазодилатацию у пациентов метаболическим синдромом (МС) после трех месяцев терапии [53], а васкулопротекторный эффект рилменидина у больных АГ после трех месяцев приема сопровождается уменьшением уровня фактора фон Виллебранда [45].

Возможность влияния на функциональное состояние эндотелия описана у лекарственных средств группы блокаторов кальциевых каналов (БКК) (фелодипин, лацидипин, нифедипин и др.). Нифедипин стимулирует экспрессию супероксиддисмутазы эндотелиоцитами через повышение экспрессии фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) гладкомышечными клетками сосудов. Связывание VEGF с тирозинкиназными рецепторами (рецептором-1 VEGF и рецептором-2 VEGF) эндотелиоцитов запускает сигнальный каскад, стимулирующий их рост. Прием БКК приводит к уменьшению окислительного стресса и увеличению продукции NO с ограничением его распада [1, 58]. Результаты плацебо-контролируемого исследования ENCORE II продемонстрировали улучшение функции эндотелия коронарных сосудов на фоне терапии нифедипином и церивастатином в течение двух лет [39], что объясняется синергидным эффектом препаратов группы БКК и статинов.

Влияние статинов на функцию эндотелия реализуется через снижение уровня ЛПНП и холестерина. При этом происходит улучшение барьерной функции эндотелиоцитов в отношении окисленных ЛПНП [20]. Доказана возможность влияния аторвастатина на модулирование функции клеток эндотелия [29].

Гиполипидемические препараты группы фибратов также обладают свойствами улучшать эндотелий-зависимую вазодилатацию. Применение фенофибратов у 46 больных с триглицеридемией, из которых 24 пациента страдали метаболическим синдромом, привело к значительному улучшению поток-зависимой вазодилатации в ответ на пробу с гиперемией. Одновременно уменьшился уровень воспалительных маркеров (фибриногена, С-реактивного белка) и увеличилась концентрация адипонектина [38].

В последние годы получены данные о том, что ограничение продукции активных форм кислорода эндотелиоцитами и лейкоцитами может восстанавливать функцию эндотелия [10]. Так, синтетический антиоксидант оксипиридина сукцинат (мексидол) уменьшает выраженность показателей ЭД при окклюзионной пробе и после приема нитроглицерина [4].

Среди средств метаболической терапии положительное влияние на функцию эндотелия отмечено у бенфоти-

амин, что выражалось в уменьшении уровня маркеров ЭД и улучшении показателей поток-зависимой вазодилатации [49].

Отдельно следует отметить препараты, усиливающие в организме продукцию NO (нитраты, небиволол). Мононитраты восполняют дефицит эндогенного NO, восстанавливая функционирование NO-зависимых процессов, направленных на осуществление механизмов эндотелиальной цитопротекции. Мононитраты поддерживают также активность неизмененных эндотелиоцитов, продолжающих вырабатывать вазотропные факторы [33]. Высокоселективный β -адреноблокатор небиволол (небилет) активирует высвобождение NO эндотелием сосудов. В отличие от других представителей данной фармакологической группы, метаболическая нейтральность небиволола позволяет применять его у больных СД [17, 20].

Возможность повышения уровня NO отмечена на фоне применения субстратов его синтеза (L-аргинина) при их употреблении с пищей, что может ограничивать развитие ЭД [57]. Так, препарат L-аргинина (вазотон) улучшает синтез NO у больных ИБС и гиперхолестеринемией [17]. Большие надежды возлагаются на активацию экзогенными факторами системы L-аргинин/NO/гуанилатциклазы. В качестве доноров NO могут быть использованы нитраты, нитрозосоединения (нитропруссид натрия) [10].

Предполагается, что ЭД можно предотвратить посредством увеличения синтеза тетрагидробиоптерина [57]. Перспективным направлением в лечении ЭД считается применение L-аргинина в комплексе с тетрагидробиоптеринном, который уменьшает выраженность ЭД, индуцированной ишемией/реперфузией [48]. Как вариант заместительной терапии при недостаточном синтезе NO рассматривается применение естественных протекторных эндотелиальных субстанций, которые представляют стабильные аналоги простаглицина (PGI_2) и простаглицина E_1 (PGE_1). Простаглицин — эндогенный вазодилатор, уменьшающий повреждение эндотелиоцитов. Его стабильные аналоги (эпопростенол, трепростинил, илопрост) используют у больных с легочной гипертензией. Препарат вазапостан является аналогом PGE_1 , его применение обеспечивает сосудорасширяющий эффект у больных с ишемией нижних конечностей [13].

Рассматривается возможность клинического применения неселективного антагониста рецепторов к эндотелину (бозентан) и селективных антагонистов рецепторов типа A к эндотелину (ситакзентан, амбризентан) в связи с их кардиопротекторными возможностями, заключающимися в блокировании процессов эндотелин-опосредованного ремоделирования сердца и сосудов. В США и Канаде бозентан рекомендован для лечения больных легочной гипертензией, в Европе — при склеродермии и идиопатической легочной гипертензии [13, 35].

Установлено, что патология коронарных сосудов и связанные с ней факторы риска, включая СД, связаны с уменьшением количества и нарушением функциональной активности эндотелиальных клеток-предшественников костного мозга (ВМ-ЕРС). Возможность повышения количества и активности ВМ-ЕРС может происходить при терапии статинами, эритропоэтином, препаратами

группы ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина, которые приводят к неоваскуляризации и восстановлению эндотелия [23].

В заключение следует отметить, что фармакотерапия ЭД находится на начальном этапе развития, необходимо разрабатывать схемы фармакологической коррекции нарушенной функции эндотелия сосудов. Терапевтические подходы к лечению ЭД предполагают применение препаратов с органопротекторным действием, которые реально могут улучшить прогноз жизни и снизить риск развития сосудистых осложнений. Разнообразие лекарственных средств, влияющих на функцию эндотелия, предполагает направленную коррекцию функционального состояния сосудистой стенки и разработку подходов для индивидуального выбора терапии у каждого пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. В. Адашева, В. С. Задионченко, А. П. Сандомирская, *Рус. мед. ж.*, **10**(1), 11 – 16 (2002).
2. М. И. Балаболкин, В. М. Кремнинская, Е. М. Клебанова, *Consilium Medicum*, **2**(5), 215 – 220 (2000).
3. М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремнинская, *Лечение сахарного диабета и его осложнений: учеб. пособие*, ОАО “Издательство “Медицина”, Москва (2005).
4. Л. Н. Баженова, Н. Н. Володина, Н. П. Фролова, *Бюл. экпер. биол.*, Приложение 1, 96 – 100 (2006).
5. И. Н. Бокарев, Б. К. Великов, О. И. Шубина, *Сахарный диабет: Руководство для врачей*, ООО “Медицинское информационное агенство”, Москва (2006), с. 98.
6. И. Н. Бокарев, Б. К. Великов, О. И. Шубина, *Сахарный диабет: Руководство для врачей*, ООО “Медицинское информационное агенство”, Москва (2006), сс. 22 – 23.
7. А. С. Галенко, С. Н. Шуленин, “*ФАРМиндекс-Практик*”, № 10, 2 – 10 (2006).
8. И. В. Зотова, Д. А. Затеищиков, Б. А. Сидоренко, *Кардиология*, **4**, 58 – 67 (2002).
9. Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, В. С. Моисеев, *Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению*, ГОЭОТАР-Медиа, Москва (2009).
10. Е. Б. Манухина, И. Ю. Мальшев, В. И. Бувальцев, *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, **2**(4), 26 – 30 (2003).
11. Х. М. Марков, *Кардиология*, **45**(6), 87 – 95 (2005).
12. Х. М. Марков, *Кардиология*, **45**(12), 62 – 80 (2005).
13. Т. В. Мартынюк, С. Н. Наконечников, И. Е. Чазова, *Consilium Medicum*, **7**(11), 957 – 963 (2005).
14. М. Г. Омеляненко, *Эндотелиальная дисфункция и ишемическая болезнь сердца у женщин молодого и среднего возраста*, Иваново, Москва (2008).
15. В. И. Покровский, Н. А. Виноградов, *Тер. архив*, **77**(1), 82 – 87 (2005).
16. В. В. Полторак, *Здоровье Украины*, № 20(1), 3 – 4 (2008).
17. Т. А. Пушкарева, Л. Б. Корякина, А. А. Рунович и др., *Клиническая и лабораторная диагностика: научно-практический журнал*, № 5, 3 – 7 (2008).
18. Г. И. Сидоренко, А. В. Фролов, А. П. Воробьев и др., *Функциональная диагностика: рецензируемый научно-практический журнал*, № 1, 60 – 64 (2008).
19. В. В. Трусов, М. А. Филимонов, К. В. Аксенов, *Кардиология*, **45**(5), 55 – 56 (2005).
20. Е. Н. Юшук, Ю. А. Васюк, П. Г. Филлипов и др., *Клин. фармакол. и тер.*, **14**(3), 85 – 88 (2005).
21. T. J. Anderson, E. Elstein, H. Haber, and F. Charbonwean, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **35**(1), 60 – 66 (2000).
22. S. Asnani, B. Kunhiraman, A. Jawa, D. Akers, et al., *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, **4**(3), 179 – 184 (2006).

23. C. Besler, C. Doerries, G. Giannotti, et al., *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.*, **6**(8), 1071 – 1082 (2008).
24. C. M. Boulanger, J. V. Mombouli, and P. M. Vanhoutte, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **7**(8), 443 – 448 (1993).
25. D. G. Brillante, A. J. O'Sullivan, and L. G. Howes, *Vasc. Health Risk Manag.*, **5**(1), 73 – 78 (2009).
26. D. G. Brillante, A. J. O'Sullivan, R. E. Brillante, and L. G. Howes, *Blood Press*, **22**(5), 1 – 7 (2009).
27. C. R. Cardoso, M. T. Ferreira, N. C. Leite, et al., *Atherosclerosis*, **205**(2), 472 – 476 (2009).
28. K. M. Choi, H. J. Yoo, H. Y. Kim, et al., *Int. J. Cardiol.*, **132**(1), 96 – 101 (2009).
29. E. Dalla Nora, A. Passaro, P. F. Zamboni, et al., *J. Endocrinol. Invest.*, **26**(1), 73 – 78 (2003).
30. E. J. Dunn and P. J. Grant, *Curr. Mol. Med.*, **5**(3), 323 – 332 (2005).
31. M. Feletou and P. M. Vanhoutte, *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, **291**(3), H985 – 1002 (2006).
32. J. Gandes-Escandon and M. Cipolla, *Endocrine Reviews*, **22**(1), 36 – 52 (2001).
33. M. T. Gladwin, A. N. Schechter, D. B. Kim-Shapiro, et al., *Nat. Chem. Biol.*, **1**(6), 308 – 314 (2005).
34. R. J. Gryglewski, S. Chłopicki, W. Urazcz, and E. Marcinkiewicz, *Med. Sci. Monit.*, **7**(1), 1 – 16 (2001).
35. R. J. Gryglewski, *Pharmacol. Rep.*, **60**(1), 3 – 11 (2008).
36. K. Y. Lin, A. Ito, T. Asagami, et al., *Circulation*, **106**(8), 987 – 992 (2002).
37. M. Kalani, *Vasc. Health Risk Manag.*, **4**(5), 1061 – 1068 (2008).
38. K. K. Koh, S. H. Han, M. J. Quon, et al., *Diabetes Care*, **28**(6), 1419 – 1424 (2005).
39. T. F. Luscher, M. Pieper, M. Tendera, et al., *Eur. Heart J.*, **30**(13), 1590 – 1597 (2009).
40. T. Matsumoto, E. Noguchi, K. Ishida, et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **295**(3), H1165 – H1176 (2008).
41. I. T. Meredith, C. Y. Alan, F. Franz, et al., *Circulation*, **87**(5), 56 – 66 (1993).
42. C. Nacci, M. Tarquinio, and M. Montagnani, *Intern. Emerg. Med.*, **4**(2), 107 – 116 (2009).
43. D. Nathanson and T. Nyström, *Mol. Cell Endocrinol.*, **297**(1 – 2):112 – 126 (2009).
44. J. Redon, R. Cifkova, S. Laurent, et al., *J. Hypertens.*, **27**(3), 441 – 451 (2009).
45. A. Remkova and H. Kratochvil'ova, *J. Hum. Hypertens.*, **16**(8), 529 – 531 (2002).
46. D. Romualdi, B. Costantini, L. Selvaggi, et al., *Hum. Reprod.*, **23**(9), 2127 – 2133 (2008).
47. Satu Vehkavaara; Sari Mäkimattila; Anna Schlenzka, et al., *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **20**(2), 545 – 550 (2000).
48. M. Settergren, F. Böhm, R. E. Malmström, et al., *Atherosclerosis*, **204**(1), 73 – 78 (2009).
49. A. Stirban, M. Negrean, B. Stratmann, et al., *Diabetes Care*, **29**(9), 2064 – 2071 (2006).
50. Y. Su, X. M. Liu, Y. M. Sun, Y. Y. Wang, et al., *Am. J. Cardiol.*, **102**(4), 497 – 498. (2008).
51. Suzuki E., Yoshimura T., Omura Y., et al., *Diabetes Metab. Res. Rev.*, **25**(4), 363 – 9 (2009).
52. M. Toborek and S. Kaiser, *Basic Res. Cardiol.*, **94**, 295 – 314 (1999).
53. E. Topal, A. S. Cikim, K. Cikim, et al., *Am. J. Cardiovasc. Drugs.*, **6**(5), 343 – 348 (2006).
54. P. M. Vanhoutte, H. Shimokawa, E. H. Tang, and M. Feletou, *Acta Physiol. (Oxf)*, **196**(2), 193 – 222 (2009).
55. P. M. Vanhoutte, *Circ. J.*, **73**(4), 595 – 601 (2009).
56. X. Wang, J. C. Jr. Keith, A. D. Struthers, and G. Z. Feuerstein, *Cardiovasc Ther.*, **26**(3), 214 – 23 (2008).
57. G. Wu and C. J. Meininger, *Biofactors*, **35**(1), 21 – 27 (2009).
58. O. Yasuda, H. Kawamoto, T. Yokoi, et al., *Clin. Calcium.*, **15**(10), 1663 – 1668 (2005).

Поступила 07.09.09

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN DIABETES MELLITUS AND POSSIBLE WAYS OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION

Yu. N. Chernov, V. A. Krasnyukova*, G. A. Batishcheva, and O. A. Mubarakshina

Voronezh State Medical Academy, per. Zdorov'ya 2, Voronezh, 394011, Russia

* e-mail: vkrasnyukova@mail.ru

Insulinoreistance (IR) and endothelial dysfunction (ED) take part in forming cardiovascular complications. Hyperglycemia, dyslipidemia, and compensatory hyperinsulinemia are triggering factors in the development of ED in diabetes mellitus. Hyperactivation of the renin – angiotensin – aldosterone system and increasing influence of the sympathoadrenal system play an important role in the appearance of ED, which is characterized by a decrease in the synthesis of nitric oxide and an increase in the production of vasoconstrictors. At present, drugs used for ED correction only indirectly influence the functioning of endothelial cells. Eight pharmacological groups including more than 30 drugs are reviewed, which are capable of improving the endothelial function. Progress in the pharmacotherapy of ED stimulates the development of approaches to the individual choice of drugs and the directed correction of the functional state of vascular endothelium.

Key words: Diabetes mellitus, insulinoreistance, vascular complications, endothelial dysfunction, pharmacotherapy