

УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.64]-018.74-092:[612.017.1:612.014]

Г.В. Демиденко

Харківський національний медичний університет

ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЮ ЯК ФАКТОР РОЗВИТКУ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

У даній роботі висвітлено результати дослідження стану системи оксиду азоту та його особливостей у патогенезі вуглеводних порушень у хворих на ГХ та з супутнім ЦД 2-го типу. У хворих на гіпертонічну хворобу в 62 % випадків виявлена інсулінорезистентність та предіабет, що супроводжується статистично значущими змінами в активності системи оксиду азоту. Дисфункція ендотелію прогресує пропорційно порушенням вуглеводного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу. Дисбаланс в системі оксиду азоту у хворих на гіпертонічну хворобу із різним ступенем порушення вуглеводного обміну характеризувався зниженням активності ендотеліальної синтази оксиду азоту, гіперактивацією індукцибельної синтази оксиду азоту та підвищеним рівнем S-нітрозотіолу в плазмі крові.

Ключові слова: *гіпертонічна хвороба, предіабет, цукровий діабет 2-го типу, оксид азоту, ендотеліальна дисфункція.*

В епідеміологічному дослідженні Framingham Study було продемонстровано, що за наявності тільки одного цукрового діабету (ЦД) смертність хворих від коронарної патології підвищується в 4 рази, інсультів – в 3–4 рази, порівняно з популяцією хворих, які не хворіють на ЦД. При приєднанні до діабету гіпертонічної хвороби (ГХ) цей показник підвищується в 5–7 разів [1, 2]. Дисфункція ендотелію розглядається як один із провідних патогенетичних факторів розвитку мікро- й макросудинних ускладнень у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу.

NO як нейрогуморальний медіатор, що відіграє ключову роль у регулюванні перфузії органів, виділяється ендотелієм у відповідь на зміни об'ємної швидкості кровотоку в судинах. Синтез NO відбувається ферментативно, за участю NO-синтази (NOS) та кофакторів, шляхом окиснення термінального атому азоту гуанідину в L-аргініні, під каталітичним впливом Ca/кальмодулін-залежної ізоформи ферменту NO-синтази з утворенням L-цитруліну та NO. В ендотелії й тромбоцитах функціонує ендотеліальна (консти-

тутивна, eNOS) ізоформа оксиду азоту, що каталізує утворення порівняно з невеликою кількістю NO. Втрата протекторних анти-тромбоцитарних та антипроліферативних ефектів, що пов'язані з дефіцитом NO, зумовлюють розвиток ремоделювання серцево-судинної системи у хворих на ГХ. У той же час доведено, що підвищена експресія eNO-синтази в місці судинного ураження послаблює проліферативні процеси в інтимі судин при гіперхолестеринемії. [3]. У макрофагах, нейтрофілах, гепатоцитах, мезангіальних й гладеньком'язових клітинах синтез NO відбувається за допомогою індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS), при стимуляції якої продукція NO може зростати в декілька разів, й при цьому чинити цитотоксичну дію. iNOS модулює окиснення ліпідів плазми, деградацію циркулюючих катехоламінів та кінінів і тим самим залучається до регуляції процесу атерогенезу. Досі є багато невирішених питань стосовно участі ендотелію в розвитку інсулінорезистентності та формуванні ангіопатій як при ГХ, так і при ЦД 2-го типу.

© Г.В. Демиденко, 2012

Мета – дослідження стану системи оксиду азоту та його особливостей у патогенезі вуглеводних порушень у хворих на ГХ та з супутнім ЦД 2-го типу.

Матеріал та методи. Обстежено 20 хворих на ГХ II стадії 1–3-го ступеня із супутнім ЦД 2-го типу (основна група), 48 хворих на ГХ II стадії 1–3-го ступеня (група порівняння). Контрольну групу склали 10 здорових волонтерів, зіставлених за статтю й віком.

Діагноз ГХ встановлювали згідно з критеріями Європейського товариства гіпертензії (ESH)/Європейського товариства кардіологів (ESC) [4]. Верифікацію діагнозу ЦД проводили згідно з діагностичними критеріями ВООЗ 1999 року [5].

Наявність і ступінь ожиріння оцінювали за індексом маси тіла (ІМТ): $ІМТ (кг/м^2) = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (м^2)$.

Вуглеводний обмін досліджували шляхом визначення вмісту глюкози в сироватці крові, узятій натще, глюкозооксидазним методом, реакцію оцінювали за ступенем забарвлення хіноліном рідини, інтенсивність якого пропорційна створеному при окисненні глюкози глюкозооксидазою пероксиду водню. Пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ) проводили після нічного голодування. Під час тесту здійснювали забір крові з кубітальної вени натще та через 120 хвилин після стандартного перорального навантаження 75 г глюкози, розчиненої у 200 мл води. Хворим на ЦД 2-го типу ПГТТ не проводили. Рівень інсуліну досліджували за допомогою імуноферментної методики. Як інформативний метод характеристики тривалого глікемічного контролю використовували визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) відповідно до реакції з тіобарбітуровою кислотою.

На даний час єдиних критеріїв ІР не існує. Для діагностики ІР запропоновані різні індекси, що засновані на оцінці відношення інсуліну до глюкози в плазмі натще й після проведення глюкозотолерантного тесту.

ІР оцінювали за допомогою гомеостатичної моделі визначення або критерію НОМА (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance): $\text{концентрація інсуліну (мкОД/мл)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)} / 22,5$. ІР вважали доведеною за умови, що величина НОМА $>2,77$.

Крім того, для оцінки чутливості тканини до інсуліну використовували кількісний конт-

рольний індекс інсуліночутливості – QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index), що розраховується за формулою

$$QUICKI = 1 / [\log(I0) + \log(G0)],$$

де І0 – базальний рівень глюкози в крові (мг/дл), G0 – базальний рівень інсуліну в крові (мОД/мл).

Середнє значення QUICKI, що дорівнює $0,382 \pm 0,007$, відповідає достатній чутливості тканин до інсуліну, значення QUICKI, що дорівнює $0,331 \pm 0,010$, – інсулінорезистентності, а $0,304 \pm 0,007$ – цукровому діабету [6].

Згідно з думкою F. Caro, доволі достовірним критерієм ІР є зниження відношення концентрації глюкози крові натще (у моль/л) до рівня інсуліну натще (у мкОД/мл) нижче $0,33$ [7].

Стан вазоактивного пулу оксиду азоту оцінювали на підставі дослідження рівнів eNOS й iNOS та метаболітів NO: нитрату, нітриту, S-нітрозотіолу біохімічним методом із застосуванням методики L. Green та реактиву L. Griess [8].

Усі дані, що були отримані в результаті дослідження, оброблені за допомогою пакету статистичної обробки даних «Statistica», версія 6.0 з використанням параметричних та непараметричних методів аналізу. Перевірка на нормальність розподілу даних у виборці, яку аналізували, та підбір характеру розподілу здійснювався на підставі візуальної оцінки категоризованих гістограм, тестів Колмогорова–Смірнова, Ліллієфорса та Шапіро–Вілкса. Статистична обробка даних проводилася з використанням методу ANOVA. Кореляційний аналіз у разі нормального розподілу даних проводився з використанням коефіцієнту кореляції Пірсона (r), у разі невідповідності нормальному розподілу – з визначенням величини рангової кореляції Спірмена (R). Перевірка гіпотези про рівність середніх величин у досліджених вибірках у разі нормального розподілу відбувалася за допомогою t-критерію Ст'юдента, у разі ненормального – U-тесту Манна–Уїтні. Для порівняння кількісних параметрів у двох зв'язаних вибірках був застосований Wilcoxon Matched Pairs Test.

Розбіжності між порівнювальними показниками та групами визнавалися достовірними при значенні довірливого інтервалу більше чи такому, що дорівнює 95 % ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення. Середній вік хворих основної групи складав ($61,7 \pm 5,2$) року, групи порівняння – ($57,3 \pm 7,1$) року. Середня тривалість ГХ в основній групі складала (11 ± 2) роки, у групі порівняння – (10 ± 2) роки. Середня тривалість ЦД складала (6 ± 1) років. Легка форма ЦД 2-го типу виявлена у 8 хворих, середньої тяжкості – у 12.

У групі порівняння після проведення глюкозотолерантного тесту виявлено 12 осіб із предіабетом. Детальна характеристика хворих, розподілених відносно порушень вуглеводного обміну представлена в табл. 1. Так, у хворих із предіабетом та ЦД 2-го типу зафіксовано більш виражене підвищення САТ та ДАТ порівняно з хворими на ГХ.

Звертає на себе увагу на той факт, що у більшості хворих на ГХ (62 %) виявлена ІР. Достовірні зміни індексів ІР встановлені в групах із предіабетом та ЦД 2-го типу. Кардіоваскулярний ризик значно збільшується у хворих на стадії предіабету. Збільшення маси тіла також є ризиком ЦД і часто передус

клінічним проявам захворювання. У даній вибірці пацієнтів ІМТ перевищував показники маси тіла хворих на ГХ. При тривалому спостереженні в популяції відмічено чітку і виражену кореляцію між тривалістю ожиріння й зміною рівня глюкози крові при підвищенні тесту толерантності до глюкози. Якщо ожиріння спостерігається менше 10 років, рівень глюкози не змінюється. При значній тривалості ожиріння (від 10 до 45 років) відмічається приблизно лінійна залежність підвищення рівня глюкози в крові після перорального навантаження глюкозою [9].

Показники активності вазоактивного пулу оксиду азоту в обстежених хворих представлені в табл. 2.

Рівень eNOS достовірно знижувався по мірі прогресування порушень вуглеводного обміну. Встановлено достовірне зниження eNOS також в групі ГХ ($p < 0,05$). При цукровому діабеті на фоні гіперглікемії вміст eNOS знижений, що сприяє прогресуванню атеросклеротичних процесів, діабетичної ангіопатії.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика вуглеводного профілю пацієнтів із поєднаною патологією, $Me \pm SD$

Показник	Пацієнти з ГХ, n=36	Пацієнти з ГХ та предіабетом, n=12	Пацієнти з ГХ та ЦД 2-го типу, n=20	p (Kruskal-Wallis ANOVA)
САТ, мм рт. ст.	154,88±10,45	162,16±11,03	162,35±23,81	>0,05
ДАТ, мм рт. ст.	94,55±10,45	97,16±14,58	93,52±8,61	>0,05
ІМТ, кг/м ²	28,35±5,50	31,44±4,59	31,76±2,98	>0,05
Глюкоза натще, ммоль/л	4,85 ±0,54	5,91±1,02	6,56 ±1,16	<0,001
Глюкоза через 2 години після ПТТГ, ммоль/л	6,00 ±0,57	7,56 ±1,29	–	>0,05
HbA _{1c} , %	5,40 ±1,71	6,21±1,48	7,27±1,62	<0,001
Інсулін натще, мкОД/мл	16,42±16,03	23,85±8,13	82,36±33,16	<0,001
Інсулін через 2 години після ПТТГ, мкОД/мл	41,10±18,30	69,80±18,94	–	<0,001
НОМА	3,09±1,71	6,41±2,63	11,14±2,38	<0,001
Саго	0,39±0,13	0,28±0,11	0,25±0,06	<0,001
QUICKI	0,32±0,02	0,29±0,02	0,28±0,01	<0,001

Таблиця 2. Активність вазоактивного пулу оксиду азоту в обстежених хворих, $Me \pm SD$

Показник	Група контролю, n=10	Пацієнти з ГХ, n=36	Пацієнти з ГХ та предіабетом, n=12	Пацієнти з ГХ та ЦД 2-го типу, n=20	p (Kruskal-Wallis ANOVA)
eNOS, пмоль/хв × мг білка	0,724±0,05	0,581±0,09	0,612±0,10	0,629±0,09	<0,05
iNOS, пмоль/хв × мг білка	0,181±0,02	0,354±0,07	0,359±0,13	0,349±0,10	<0,001
NO ₂ , мкмоль/л	12,54±2,67	11,26±2,01	11,53±2,83	12,37±3,53	>0,05
NO ₃ , мкмоль/л	23,26±2,81	18,23±3,19	19,29±5,84	21,25±6,89	>0,05
S-нітрозотіол, ммоль/л	0,20±0,02	0,38±0,10	0,44±0,16	0,44±0,18	<0,001

У групі хворих з ГХ рівень eNOS достовірно корелював з інсуліном натще ($R=-0,38$, $p<0,05$), індексом HOMA ($R=-0,35$, $p<0,05$), індексом Саго ($R=0,36$, $p<0,05$). Також встановлена достовірна негативна кореляція eNOS із віком та рівнем САТ у групі хворих із коморбідним станом: $R=0,54$, $p<0,05$ та $R=0,60$, $p<0,05$ відповідно.

У дослідженні Matsumoto T. та співав. продемонстровано, що в щурів з ожирінням (лінія OLETF) в мезентеріальних судинах порушується біосинтез ендотеліязалежного фактора релаксації, при цьому паралельно збільшується продукція ендотеліязалежних вазоконстрикторних факторів [10, 11].

Рівень iNOS у хворих на ГХ майже в два рази перевищував показники групи контролю. Однак при аналізі активності iNOS в групах залежно від порушень вуглеводного обміну статистичних відмінностей не виявлено. Кореляційні зв'язки iNOS виглядали наступним чином. Так, у групі з ГХ рівень iNOS корелював із ЧСС ($R=0,39$, $p<0,05$). У хворих із предіабетом виявлена позитивна кореляція iNOS із САТ та ДАТ: $R=0,64$, $p<0,05$ та $R=0,62$, $p<0,05$ відповідно. У групі хворих із ГХ та ЦД 2-го типу рівень iNOS корелював із масою тіла та об'ємом стегон: $R=0,62$, $p<0,05$ та $R=0,54$, $p<0,05$ відповідно.

Існують дані, що при ЦД не відбуваються зміни в експресії гена eNOS, однією з причин різкого зниження активності ферменту є його дисоціація під впливом ONOO, який зв'язується з цинктіолатним центром ферменту

[12]. Конкуренція за субстрат (L-аргінін) eNOS із iNOS, яка має більшу спорідненість до субстрату, порівняно з eNOS, теж, імовірно, зумовлює зниження активності ферменту. Крім того, власне оксид азоту, зв'язуючись із гемовою групою eNOS, здатний спричинити інгібування її активності за принципом негативного зворотного зв'язку [13].

При дослідженні рівня S-нітрозотіолу в плазмі крові хворих на ГХ встановлено високо достовірне підвищення порівняно з групою контролю. Причому рівень S-нітрозотіолу підвищувався пропорційно до прогресування вуглеводних порушень у хворих на ГХ. Кореляційні зв'язки S-нітрозотіолу в групі хворих на ГХ були достовірними з об'ємом талії, рівнем глюкози натще та глюкози постпрандіально: $R=0,35$, $p<0,05$; $R=0,50$, $p<0,05$; $R=0,45$, $p<0,05$ відповідно. У хворих на ГХ із предіабетом рівень S-нітрозотіолу корелював із ІМТ та глікозильованим гемоглобіном: $R=0,61$, $p<0,05$ та $R=0,77$, $p<0,05$ відповідно. Позитивна кореляція S-нітрозотіолу з індексом талія/стегна виявлена в групі хворих на ГХ із супутнім ЦД 2-го типу ($R=0,53$, $p<0,05$).

На формування макросудинних ускладнень ГХ та ЦД 2-го типу впливає оксидантний стрес, що призводить до прискореної інактивації NO супероксидним аніон-радикалом, у результаті чого утворюється пероксинітрил, який, у свою чергу, може вступати в реакцію з тирозиновими залишками білків із утворенням нітротирозину та з тіолами альбуміну або глутатіону, утворюючи S-нітрозотіоли. Таким

чином, взаємодія з тіолами може запобігати токсичним ефектам пероксинітриду, але при цьому знижується біодоступність оксиду азоту при його незмінному синтезі [3].

При аналізі метаболітів оксиду азоту в обстежених хворих ми не виявили достовірних змін між групами. Однак, аналізуючи кореляційні взаємозв'язки по групах, встановлено, що у хворих на ГХ виявлено достовірну зворотну залежність NO_2 й індексу інсулінорезистентності QUICKY ($R=-0,37$, $p<0,05$), рівней NO_2 та NO_3 із глюкозою постпрандіально ($R=-0,47$, $p<0,05$ та $R=-0,42$, $p<0,05$ відповідно). У групі хворих із предіабетом виявлено потужну кореляцію NO_3 з рівнем глікозильованого гемоглобіну ($R=-0,82$, $p<0,05$). Достовірні кореляції NO_2 із САТ та ІМТ ($R=-0,56$, $p<0,05$ та $R=-0,53$, $p<0,05$ відповідно), а також NO_3 із САТ та індексом талія/стегна ($R=-0,54$, $p<0,05$ та $R=-0,63$, $p<0,05$ відповідно) встановлені в групі хворих на ГХ із ЦД 2-го типу.

Результати роботи співвітчизників показали, що розвиток цукрового діабету супроводжується дисбалансом у системі синтезу оксиду азоту еритроцитів, який полягає у значному інгібуванні eNOS й активації iNOS, внаслідок чого генерується надмірна кількість оксиду азоту, що бере участь у вільнорадикальних перетвореннях з утворенням низки токсичних сполук, зокрема пероксинітриду [14].

NO є частиною багатокомпонентної системи регуляції судинного тону. У хворих на ЦД 2-го типу в умовах гіперглікемії, дисліпідемії, оксидантного стресу й порушень цитокінового статусу система оксиду азоту зазнає суттєвих змін, що призводить до превалювання вазоконстрикції й прогресуванню ГХ.

Гіперглікемія стимулює синтез супероксиду аніону, який у свою чергу активує експресію протеїнкінази C. Це призводить до збільшення оксидативного стресу та є одним з механізмів формування атерогенної дисліпідемії з активацією атеросклеротичних процесів у гладеньком'язових структурах судин [15, 16].

Ще одним можливим механізмом ендотеліальної дисфункції у хворих із ІР та цукровим діабетом дослідники вважають те, що гіперінсулінемія є фактором, що провокує підвищений синтез ангіотензину II та ендо-

теліну-1, які є головними вазоконстрикторними факторами і сприяють формуванню та прогресуванню гіпертонічної хвороби [17, 18].

У дослідженні Roberts C.K. (2005) продемонстровано, що iNO-синтаза та цитокініндуковані прозапальні медіатори є важливими патогенетичними факторами, які надмірно експресуються в м'язовій і жировій тканинах на генетичних та аліментарних моделях ожиріння та ЦД 2-го типу.

Встановлено, що цільове порушення iNOS в експериментальних моделях з ожирінням призводило до протективних ефектів формування ІР та дозволило поліпшити толерантність клітин до глюкози. Фармакологічне інгібування iNOS змінює порушення дії інсуліну в культурі міоцитів і активації цитокінів та ендотоксину LPS [19].

Такі метаболічні порушення, як гіперглікемія, дисліпідемія, що пов'язана зі збільшенням вивільнення вільних жирних кислот, сприяють формуванню ІР, що пов'язують із формуванням ендотеліальної дисфункції – коли відбувається інгібування синтезу NO або посилюється катаболізм NO. У здорових людей інсулін підвищує активність NO-синтаз шляхом стимулювання фосфотидилінозитолкінази-3.

В інсулінрезистентних пацієнтів, навпаки, знижується сигнальна активність інсуліну шляхом блокування фосфотидилінозитолкінази-3, стимулюється виробка NO-синтаз та зменшується синтез NO, при цьому сигнальні ефекти інсуліну не змінюються [20, 21].

Фосфотидилінозитолкіназа-залежний шлях є відповідальним за інсулін-опосередковане глюкозопоглинання в клітинах, і таким чином резистентність клітин до інсуліну погіршується при формуванні ендотеліальної дисфункції – створюється порочне коло.

У клінічних дослідженнях Baron A.D. et al. (1995) продемонстровано, що після введення (L-NMMA), який є інгібітором NOS, порушуються як ендотелій-залежна вазодилатація, так і механізми інсулінзалежного захвату глюкози клітинами [22].

Таким чином, у хворих на гіпертонічну хворобу із поєднаною патологією виявлена дисфункція ендотелію, що проявляється зниженням синтезу й біодоступності оксиду азоту та прогресує пропорційно гіперглікемії, інсулінорезистентності, ожирінню.

Висновки

1. У 62 % хворих на гіпертонічну хворобу виявлена інсулінорезистентність і предіабет, що супроводжується статистично значущими змінами активності системи оксиду азоту.

2. Дисфункція ендотелію прогресує пропорційно порушенням вуглеводного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу.

3. Дисбаланс в системі оксиду азоту у хворих на гіпертонічну хворобу із різним ступенем порушення вуглеводного обміну характеризувався зниженням активності ендотеліальної синтази оксиду азоту, гіперактивацією індукцибельної синтази оксиду азоту та підвищеним рівнем S-нітрозотіолу в плазмі крові.

Список літератури

1. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertension participants in the Framingham Study: a cohort study / [R. S. Vasan, M. G. Larson, S. Leip et al.] // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 1682–1686.
2. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction score / [K. B. D'Agostino, S. Crundy, L. M. Sullivan et al.] // *JAMA*. — 2001. — Vol. 286. — P. 180–187.
3. Nitric oxide and hypertension / [D. Tsikas, S. Haufe, D. Stichtenoth et al.] // *J. Hypertension*. — 2012. — Vol. 30 (3). — P. 625–626.
4. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / [G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei et al.] // *J. Hypertension*. — 2009. — Vol. 27. — P. 2121–2158.
5. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance. — 1999. — P. 1–59.
<http://www.who.int>.
6. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans / [A. Katz, S. Nambi, K. Mather, A. Baron et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2000. — № 85. — P. 2410–2420.
7. *Caro F.* Insulin resistance in obese and nonobese man / F. Caro // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 1991. — № 73. — P. 691–695.
8. *Ковальова О. М.* Діагностика ендотеліальної функції – оцінка вазоактивного пулу оксиду азоту : Метод. рекомендації / О. М. Ковальова, Г. В. Демиденко, Т. В. Горбач. — К., 2007. — 19 с.
9. *Zimmet P.* Global and societal implication of the diabetes epidemic / P. Zimmet, K. G. Alberti, J. Shaw // *Nature*. — 2001. — Vol. 414. — P. 782–787.
10. *Matsumoto T.* Cilostazol improves endothelium-derived hyperpolarizing factor-type relaxation in mesenteric arteries from diabetic rats / T. Matsumoto, T. Kobayashi, K. Wakabayashi, K. Kamata // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2005. — Vol. 289. — P. 1933–1940.
11. Vascular NAD(P)H oxidase mediates endothelial dysfunction in basilar arteries from Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats / [T. Matsumoto, T. Kobayashi, H. Wachi et al.] // *Atherosclerosis*. — 2007. — Vol. 192. — P. 15–24.
12. *Zou M. H.* Peroxynitrite and vascular endothelial dysfunction in diabetes mellitus / M. H. Zou, R. Cohen, V. Ullrich // *Endothelium*. — 2004. — № 11. — P. 89–97.
13. *Zou M. H.* High glucose via peroxynitrite causes tyrosine nitration and inactivation of prostacyclin synthase that is associated with thromboxane/prostaglandin H2 receptor-mediated apoptosis and adhesion molecular expression in cultured human aortic endothelial cells / M. H. Zou, C. Shi, R. A. Cohen // *Diabetes*. — 2002. — № 51. — P. 198–203.
14. *Косьякова Г. В.* Вплив N-стеароїлетаноламіну на NO-синтазний шлях утворення оксиду азоту та фосфоліпідний склад мембран еритроцитів шурів із стрептозотоциновим діабетом / Г. В. Косьякова, Н. М. Гула // *Укр. біохім. журн.* — 2007. — № 6 (79). — С. 53–59.
15. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemic damage / [T. Nishikawa, D. Edelstein, X. L. Du et al.] // *Nature*. — 2000. — Vol. 404. — P. 787–790.

16. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of a symmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase / [K. Y. Lin, A. Ito, T. Asagami et al.] // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106. — P. 987–992.
17. *Luft F. C.* Proinflammatory effects of angiotensin II and endothelin : targets for progression of cardiovascular and renal diseases / F. C. Luft // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2002. — Vol. 11. — P. 59–66.
18. *Wolpert H. A.* Insulin modulates circulating endothelin-1 levels in humans / H. A. Wolpert, S. N. Steen, N. W. Istfan, D. C. Simonson // *Metabolism*. — 1993. — Vol. 42. — P. 1027–1230.
19. A high fat, refined-carbohydrate diet induces endothelial dysfunction and oxidant/antioxidant imbalance and depresses NOS protein expression / [C. K. Roberts, R. J. Barnard, R. K. Sindhu et al.] // *J. Appl. Physiol.* — 2005. — Vol. 98. — P. 203–210.
20. Endothelial dysfunction in diabetes / [A. S. De Vriese, T. J. Verbeuren, J. Van de Voorde et al.] // *Br. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 130. — P. 963–974.
21. *Fonseca V.* Endothelial dysfunction, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome: common pathways and treatments? / V. Fonseca, A. Jawa // *Am. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 96. — P. 13–18.
22. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation contributes to both insulin sensitivity and responsiveness in lean humans / [A. D. Baron, S. H. Oteinberg, H. Chaker et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 96. — P. 786–792.

A.В. Демиденко

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

В данной работе представлены результаты исследования состояния системы оксида азота и его особенностей в патогенезе углеводных нарушений у больных гипертонической болезнью, а также с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. У больных гипертонической болезнью в 62 % случаев выявлена инсулинорезистентность и предиабет, что сопровождалось статистически значимыми изменениями в активности системы оксида азота. Дисфункция эндотелия прогрессирует пропорционально нарушениям углеводного обмена у больных гипертонической болезнью. Дисбаланс в системе оксида азота у больных гипертонической болезнью с разной степенью нарушений углеводного обмена характеризовался снижением активности эндотелиальной синтазы оксида азота, гиперактивацией индуцибельной синтазы оксида азота и повышенным уровнем S-нитрозотиола в плазме крови.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, предиабет, сахарный диабет 2-го типа, оксид азота, эндотелиальная дисфункция.

G.V. Demydenko

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS A FACTOR OF INSULIN RESISTANCE DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

The results of nitric oxide system investigation and its peculiarities in pathogenesis of carbohydrate disorders in patients with essential hypertension also with accompanied type 2 diabetes mellitus are presented in this work. In 62 % of patients with essential hypertension insulin resistance and prediabetes was revealed. It was accompanied by statistical significant changes in the nitric oxide system. Endothelial dysfunction progressed according carbohydrate disorders in patients with essential hypertension. Dysbalance in nitric oxide system in patients with essential hypertension with different level of carbohydrate disorders was characterized by decreased activity of endothelial nitric oxide synthase, hyperactivation of inducible nitric oxide synthase and increased S-nitrosothiol plasma levels.

Key words: essential hypertension, prediabetes, type 2 diabetes mellitus, nitric oxide, endothelial dysfunction.

Поступила 27.06.12