



УДК 611-018.74:616.127.379-008.64

Бабамурдова Заррина Бахтияровна
PhD, зав. кафедрой Внутренних болезней
педиатрического факультета, СамГМИ
Самарканд, Узбекистан
Насирова Азиза Акбаровна
асс. кафедры Внутренних болезней
педиатрического факультета, СамГМИ
Самарканд, Узбекистан
Искандарова Фариди Исмаиловна
асс. кафедры Внутренних болезней
педиатрического факультета, СамГМИ
Самарканд, Узбекистан

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

For citation: Babamuradova Z.B., Nasirova A.A., Iskandarova F.I. Endothelial dysfunction in chronic heart failure in combination with diabetes mellitus. Journal of cardiorespiratory research. 2021, vol.2, issue 3, pp.49-52


<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974-2021-3-9>

АННОТАЦИЯ

В последние два десятилетия доказано, что в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний вообще и хронической сердечной недостаточности (ХСН) в сочетании Сахарного диабета (СД) в частности особое место занимает эндотелиальная дисфункция (ДЭ). ДЭ – это локальная не специфическая реакция сосудов, которая выражается дисбалансом факторов вызывающих сужение сосудов и факторов, вызывающих их расширение. Целью исследования была оценка состояния дисфункции эндотелия у больных ХСН при СД 2 типа. Нами обследовано 28 больных, 18 мужчин, 10 женщин, в возрасте 50 – 60 лет, из них 1 – группа: 16 больных ХСН без СД, 2 – группа: 12 больных ХСН в сочетании СД 2 типа. Уровень оксида азота NO оценивали по методике П.П.Голиковым, активность индуцибельной NO синтазы (iNOS) и концентраты пероксинитрита ONO_2^- – по А.С. Комарину, Р.К. Азимову. Количественное определение эндотелина (ЭТ) -1 на автоматическом универсальном ридере с использованием ИФА марки АТ-858 (LTD, Китай). В наших исследованиях показатели указывают на более выраженные нарушения в системе обеспечивающих физиологическую функцию эндотелия, процессы ангиогенеза и активности ферментов антирадикальной защиты у пациентов ХСН в сочетании СД 2 типа.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 тип, оксид азота, эндотелиальная и индуцибельная NO-синтаза (eNOS и iNOS).

Babamuradova Zarrina Bakhtiyarovna
PhD, Head of the department of internal diseases,
SamSMI, Samarkand, Uzbekistan
Nasirova Aziza Akbarovna
assistant of the department of internal diseases,
SamSMI, Samarkand, Uzbekistan
Iskandarova Farida Ismailovna
assistant of the department of internal diseases,
SamSMI, Samarkand, Uzbekistan

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHRONIC HEART FAILURE IN COMBINATION WITH DIABETES MELLITUS

ANNOTATION

In the past two decades, it is proved that in the pathogenesis of cardiovascular disease in general, and congestive heart failure (CHF), in conjunction with diabetes mellitus (DM) in a, endothelial dysfunction (ED) holds a special place. ED is a local non-specific reaction of vessels, which is expressed by an imbalance of factors causing vasoconstriction and factors causing their expansion. The aim of the study was to assess the condition

of endothelial dysfunction in patients with CHF in DM type 2. We examined 28 patients, 18 men, 10 women, aged 50 - 60 years, in the 1st group among them - 16 patients with CHF without DM, in the 2nd group - 12 patients with CHF in combination with DM type 2. Level of nitric oxide NO was assessed by P.P. Golikov's method, inducible NO synthase activity (iNOS) and concentrates peroxynitrite ONO_2^- - by A.S Komarin, R.K Azimov. Quantitative determination of endothelinum (ET) -1 on the automatic universal reader using ELISA brand AT- 858 (LTD, China). In our studies, indicators point to a more pronounced defect in the system that provides the physiological function of the endothelium, angiogenesis, and activity of enzymes of antiradical defense in patients with CHF in conjunction with DM type 2.

Keywords: endothelial dysfunction, chronic heart failure, diabetes mellitus type 2, nitric oxide, endothelial and inducible NO- synthase (e NOS and i NOS).

Babamuradova Zarrina Baxtiyarovna,
PhD, SamDTI Pediatriya fakulteti Ichki kasalliklar
kafedrası mudiri, Samarqand, Uzbekiston
Nasirova Aziza Akbarovna,
PhD, SamDTI Pediatriya fakulteti Ichki kasalliklar
kafedrası assistenti, Samarqand, Uzbekiston
Iskandarova Farida Ismailovna,
SamDTI Pediatriya fakulteti Ichki kasalliklar
kafedrası assistenti, Samarqand, Uzbekiston

SURUNKALI YURAK YETISHMOVCHILIGIDA QANDLI DIABETNING BIRGALIKDA KECHISHIDA ENDOTELIY DISFUNKTSIYASI

ANNOTATSIYA

O'tgan ikki yil ichida, qandli diabet (QD) va yurak-qon tomir kasalliklar, ayniqsa surunkali yurak yetishmovchiligi (SYuE) patogenezida endotelial funktsiya buzilishi (EFB) alohida o'rin tutishi isbotlangan. EFB – bu tomirlarning lokal nospetsefik yallig'lanishi bo'lib, u tomirlar kengaytiruvchi va toraytiruvchi omillar orasida muvozanatning buzilishi bilan ifodalangan. Tadqiqot maqsadi SYuE bilan QD 2 turining birgalikda kelgan bemorlarda EFB holatini baholash. Biz 28 nafar bemorni, 18 ta erkak, 10 ta ayol, o'rta yoshi 50-60 atrofida bo'lgan bemorlarni tahlil qildik, ulardan 1 – guruh: QD siz SYuE bilan kasallangan 16 ta bemorlar, 2 – guruh: SYuE QD bilan birgalikda kechishi kuzatilgan 12 ta bemorlar tashkil etadi. Azot oksidi (NO) darajasini P.P. Golikov usuli yordamida, inducibil azot oksidi (iNOS) aktivligi va peroksinitrit (ONO_2^-) kontsentratsiyasi A.S. Komarin, R.K. Azimov usullari yordamida aniqlandi. Bizning tadqiqotimiz shuni ko'rsatdiki, SYuE va QD birgalikda kechishida endotelial fiziologik vazifasi buziladi, angiogenez va antiradikal himoya fermentlari aktivligi buzilish jarayonlari kuztiladi.

Научные публикации последних лет свидетельствуют о повышенном исследовательском интересе к роли дисфункции эндотелия (ДЭ) в формировании васкулопатий различного генеза. ДЭ – это локальная неспецифическая реакция сосудов, которая выражается дисбалансом факторов вызывающих сужение сосудов и факторов вызывающих их расширение, протромбогенных факторов (оксида азота, простагландин, 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) [1; 2; 4; 5; 7; 8; 17]. К факторам, вызывающим расширение сосудов, относится оксид азота (NO), его выделение вызывает расслабление гладкой мускулатуры. В отличие от NO выделение эндотелиального фактора гиперполяризации вызывает открытие калиевых каналов в гладких мышцах, что вызывает расслабление сосудов.

Этот фактор выделяется под действием некоторых стимулов: ацетилхолина, брадикинина, тромбина, гистамина, субстанции Р, аденозиндифосфорной кислоты (АДФ), аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Простагландин – первый из обнаруженных вазоактивных эндотелиальных факторов. Он активирует аденилатциклазу, что вызывает увеличение содержания циклического аденозинмонофосфата (АМФ), который приводит к релаксации сосудов и препятствует активации тромбоцитов. Адреномедулин (АМ) действует как прямой вазодилатор, также активируя аденилатциклазу [6].

Эндотелиальные клетки синтезируют и сосудосуживающие факторы. К ним относятся эндопероксиды, тромбоксан A_2 , простагландин H_2 , которые непосредственно действуют на гладкомышечные клетки, вызывая их сокращение. Они образуются в клетках эндотелия под действием ацетилхолина (АХ), АДФ и некоторых других медиаторов [6]. Считается, что нарушение функции эндотелия является одним из универсальных механизмов формирования многих заболеваний, в том числе и таких распространенных, как атеросклероз, гипертензия, сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и их осложнение хроническая сердечная недостаточность (ХСН). [3; 9; 11; 12; 13; 19]. ДЭ может приводить к спазму сосудов, усиленному тромбообразованию и адгезии лейкоцитов к эндотелию.

Причинами ДЭ может являться ишемия и гипоксия тканей, гипертензия, гипергликемия, возрастные изменения, эндогенные и экзогенные интоксикации, действие цитокинов и другие местные и общие воздействия [1; 4; 14; 15; 16; 17]. Механизмы ДЭ при СД и ХСН связаны с уменьшением синтеза и усилением распада универсального биологического ангиопротективного фактора – монооксида азота (NO) вследствие оксидативного стресса. Оксид азота вызывает расслабление гладких мышц сосудов за счет снижения концентрации кальция в цитоплазме, что приводит к вазодилатации; оказывает влияние на свертывание крови, подавляя агрегацию тромбоцитов и экспрессию молекул адгезии на моноцитах и нейтрофилах; предупреждает структурные изменения, ингибируя рост и миграцию гладкомышечных клеток. Кроме того, есть данные что под воздействием инсулина происходит повышение выработки эндотелием вазоконстрикторных биологических активных веществ – эндотелина, тромбоксана A_2 и снижение секреции таких мощных вазодилаторов, как простациклин и оксид азота. В настоящее время описаны три изоформы эндотелинов: эндотелин – 1 (ЭТ-1), эндотелин-2 (ЭТ-2), эндотелин-3 (ЭТ-3). Эндотелины связываются с рецепторами расположенными в основном на гладкомышечных клетках и кардиомиоцитах, опосредуя вазоконстрикторный эффект ЭТ-1 и его способность подавлять проаритмогенные эффекты катехоламинов. Активация рецепторов ЭТ-1 увеличивает высвобождение NO и простациклина, увеличивает вазоконстрикцию, модулирует клеточную пролиферацию и гормональную продукцию. Увеличение ЭТ-1 в сыворотке крови в настоящее время рассматривается как маркер и предиктор многих патологий, таких как, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, атеросклероз, легочная и системная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность.

В связи с вышеизложенным, целью исследования была оценка состояния дисфункции эндотелия у больных ХСН при СД 2 типа.

Материалы и методы исследования: Обследовано 28 больных, госпитализированные в кардиологическое отделение СамГМО по поводу декомпенсации сердечно-сосудистой патологии, имеющие признаки ХСН II–IV ФК по классификации (NYHA). В том числе 18 мужчин, 10 женщин, в возрасте 50–60 лет.

Больные были разделены на 2 группы. 1 – группа: 16 больных ХСН без сахарного диабета. 2 – группа: 12 больных ХСН в сочетании сахарного диабета 2 типа. У всех обследованных, утром натощак из локтевой вены была взята кровь для выделения сыворотки и определение концентрации оксида азота (NO), активности ферментов эндотелиальной и индуцибельной NO-синтазы (eNOS и iNOS), содержания пероксинитрита (ONO_2^-), содержание эндотелина – 1 (ЭТ-1). Уровень NO, который определяли по сумме основных стабильных метаболитов NO_2^- и NO_3^- – оценивали по методике П.П.Голиковым, активность iNOS и концентраты пероксинитрита ONO_2^- – по А.С. Комарину, Р.К. Азимову [10]. Количественное определение ЭТ-1 на автоматическом универсальном ридере с использованием ИФА марки AT-858 (LTD, Китай).

Результаты и обсуждения: среди включенных в исследование больных преобладали мужчины, чем женщины. В структуре ХСН преобладал II ФК (54%); пациенты, имеющие тяжелую степень ХСН (III и IV ФК), составили 46% от всех больных. Больные имели преимущественно диастолический вариант сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ФВ). ФВ менее 45% имели только 11% больных. Согласно результатам, все показатели липидного обмена были достоверно выше у пациентов основной группы. Полученные данные согласуются с данными литературы о том, что у больных ХСН с СД 2 типа имеются выраженные изменения липидного обмена, объясняется тем, что, в данной патологии происходит дисбаланс контринсулярных гормонов и ингибиторов инсулина, который в свою очередь приводит к торможению липолиза в жировой ткани. Средний уровень глюкозы в крови у больных в основной группе достоверно повышался – $10, 24 \pm 5,3$ ммоль/л; $\text{HbA}_{1\text{C}}$ – $11,24 \pm 6,3\%$; в контрольной группе глюкоза крови была в пределах нормы – $5, 2 \pm 1,7$ ммоль/л; $\text{HbA}_{1\text{C}}$ – $6,2 \pm 2,7\%$; При СД 2 типа повышается уровень глюкозы, за счет невосприимчивости инсулина клеточными рецепторами, который в свою очередь транспортирует глюкозу.

Одним из наиболее существенных звеньев, повреждающихся в эндотелии при атеросклерозе, гипергликемии является нарушение в системе синтеза NO и угнетение NO-синтазы под влиянием глюкозы, повышенного уровня холестерина и липопротеидов

низкой плотности крови. Показатели дисфункции эндотелия у больных в первой группе составляет: NO – $12,8 \pm 0,281$ мкмоль/л; eNOS – $12,6 \pm 0,323$ мкмоль/мин/л; iNOS – $0,78 \pm 0,028$ мкмоль/мин/л; ЭТ-1 – $0,66 \pm 0,039$ пг/мл, во 2 – группе NO – $13,7 \pm 0,517$ мкмоль/л; eNOS – $11,2 \pm 0,404$ мкмоль/мин/л; iNOS – $0,89 \pm 0,0$ мкмоль/мин/л; ЭТ-1 – $0,75 \pm 0,034$ пг/мл.

В наших исследованиях эти показатели указывают на более выраженные нарушения в системе обеспечивающих физиологическую функцию эндотелия, процессы ангиогенеза и активности ферментов антирадикальной защиты у пациентов ХСН в сочетании СД 2 типа. В этих условиях гиперэкспрессия NO и ONO_2^- оказывают мощный вазопрессорный эффект, что можно связать с их индицирующим действием на активность ЭТ-1.

Выводы: таким образом, у пациентов ХСН при СД 2 типа лежат процессы эндотелиальной дисфункции (ЭД), обусловленные дисбалансом в NO-системе. Дисбаланс в NO-системе обусловлен гиперэкспрессией iNOS и ONO_2^- , угнетением активности eNOS, что приводит к увеличению ЭТ-1, как следствие развития стойкого вазоконстрикторного эффекта. Высокий уровень ферментов системы антирадикальной защиты у пациентов 1 гр. стабилизируется на высоком уровне процессы образования ONO_2^- , тем самым компенсаторно предотвращаются эффекты стимуляции образования NO, ЭТ-1. У пациентов 2й группы возрастание экспрессии NO-, обусловленные индикацией активности iNOS, недостаточной емкостью ферментов системы антирадикальной защиты стойкое образование высоких концентраций ONO_2^- , NO приводит к стимуляции активности ЭТ-1, как следствие развития оксидативного стресса. Это способствуют вазоконстрикции, эндотелиальной дисфункции, стимуляции процесса ангиогенеза. На основании полученных данных можно прийти к заключению, что морфологическим субстратом прогрессирования микро и макроангиопатии у пациентов ХСН в сочетании СД 2 типа выступает ДЭ, стимуляция ангиогенеза и относительная несостоятельность активности ферментов системы антирадикальной защиты.

Учитывая, что уровень показателей NO-системы, ангиогенеза существенно изменяются при прогрессировании СД у пациентов с ХСН и они могут служить дополнительными маркерами оценки тяжести и прогноза заболевания.

References / Список литературы / Iqtiboslar

1. Алмазов В.А. Ишемическая болезнь сердца. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте / В.А. Алмазов, О.А. Беркович, М.Ю. Ситникова // Кардиология. - 2001. - № 5. - С. 1–5.
2. Арутюнов Г.Л. Коронарный атеросклероз. Новые данные для нового взгляда на вечную проблему // Сердце. - 2005. - Т. 4, № 1. - С. 4–11.
3. Бабак О.Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса / О.Я. Бабак, Ю.Н. Шапошникова, В.Д. Немцова // Укр. терапевт, журн. - 2004.1. - С. 14–21.
4. Бабак О.Я. Окислительный стресс, воспаление и эндотелиальная дисфункция - ключевые звенья сердечно-сосудистой патологии при прогрессирующих заболеваниях почек / О.Я. Бабак, И.И. Топчий // Укр. терапевт, журн. - 2004. - № 4. - С. 10–17.
5. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как интегральный фактор риска атеросклероза и возможности ее коррекции / В.И. Бувальцев, Т.В. Камышева, М.В. Спасская // Клинич. фармакология и терапия. - 2002. - № 11 (5). - С. 30–32.
6. Дедов И.И. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет»: метод, рекомендации/ И.И. Дедов, М.В. Шестакова, М.А. Максимова. - М., 2002. - 88 с.
7. Дедов И.И. Современная диабетология // Медицинская кафедра. - 2004. - № 1. - С. 18–20.
8. Затеишников Д.А. Функциональное соотношение эндотелия у больных АГ и ИБС / Д.А. Затеишников, Л.О. Минушкина, О.Ю. Кудряшова // Кардиология. - 2000. - № 6. - С. 56–59.
9. Кремнева Л.В. Интерлейкин-6 и молекулы клеточной адгезии: связь с факторами риска и прогнозом ишемической болезни сердца / Л.В. Кремнева, С.В. Шалаев // Клинич. фармакология и терапия. - 2004. - № 5. - С. 7881.
10. Комарин А.С., Азимов Р.К., Патофизиология обмена монооксида азота: метод. рекомендации – Ташкент 2005 – стр. 29.
11. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия - причина или следствие метаболического синдрома? / М.В. Шестакова // РМЖ. - 2001. - № 9. - С. 2226.
12. Чазова И.Е. Метаболический синдром и артериальная гипертензия / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // Артериальная гипертензия. - 2002. - № 8. - С. 7–10.
13. Bakris G.L. Metabolic Effects of Carvedilol and Metoprolol in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension / G.L. Bakris, V. Fonseca, R.E. Katholi // JAMA. 2004. - Vol. 292. - P. 2227–2236.
14. Berkels R. Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms / R. Berkels, G. Egink, T.A. Marsen // Hypertension. - 2001, Feb. - Vol. 37(2). - P. 240–245.
15. Hillis, G. Elevated soluble P-selectin levels are associated with an increased risk of adverse events in patients with presumed myocardial ischaemia / G. Hillis, C. Terrigino, P. Taggart // Am. Heart J. - 2002. - Vol. 143. - P. 235–241.

16. Hubbard A.K. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and cell signaling cascades / A.K. Hubbard, R. Rothlein // Free Radical Biol. Med. - 2000. - Vol. 28. - P. 1379-1386.
17. Maggioni A.P. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors / A.P. Maggioni, I. Anand, S.O. Gottlieb // J. Am. Coll. Cardiol. - 2002. - Vol. 40. - P. 1414-1421.
18. Steiner G. Treating lipid abnormalities in patients with type 2 diabetes mellitus / G. Steiner // Am. J. Cardiol. - 2001. - Vol. 88 (12 A). - P. 37N-40N.
19. Taddei S. / Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications / S. Taddei, A. Salvetti // J. Hypertens. - 2002. - Vol. 20. - P. 1671-1674.