32. Mulvagh S., Quinones M. A., Kleiman N. S., Cheirif J., Zoghbi W. A. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992;20:112-119.
33. Olariu A., Wellnhofer E., Grafe M., Fleck E. *Eur. J. Echocardiogr.* 2003;4:162-168.
34. Redfield M. M., Jacobsen S. J., Borlaug B. A., Rodeheffer R. J., Kass D. A. *Circulation* 2005;112:2254-2262.
35. Sasayama S., Asanoi H. *Am. J. Med.* 1991;90(5B):14S-18S.
36. Senzaki H., Chen C. H., Kass D. A. *Circulation* 1996;94:2497-2506.
37. Shishido T., Hayashi K., Shigemi K., Sato T., Sugimachi M., Sunagawa K. *Circulation* 2000;102:1983-1989.
38. Starling M. R. *Am. Heart J.* 1993;125(6):1659-1666.
39. Suga H., Sagawa K. *Ann. Biomed. Eng.* 1972;1:160-181.
40. Suga H., Sagawa K., Shoukas A. A. *Circ. Res.* 1973;32:314-322.
41. Suga H. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1971;18:47-55.
42. Suga H. *Am. J. Physiol.* 1979;236:498-505.
43. Ten Brinke E. A., Klautz R. J., Verwey H. F., van der Wall E. E., Dion R. A., Steendijk P. *Acta Physiol (Oxf)* 2010;198:37-46.
44. Zito C., Mohammed M., Todaro M. C., Khandheria B. K., Cusmà-Piccione M., Oreto G., Pugliatti P., Abusalima M., Antonini-Canterin F., Vriz O., Carerj S. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2014;15(11):788-796.

Сведения об авторах:

Николаева Ольга Андреевна, аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

Жиров Игорь Витальевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности; тел.: 84944146788; e-mail: izhirov@mail.ru

Ускач Татьяна Марковна, доктор медицинских наук, заведующая 8-м кардиологическим отделением

Терещенко Сергей Николаевич, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

© Коллектив авторов, 2015

УДК 577.352.3

DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2015.10111>

ISSN – 2073-8137

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И МЕТОДЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

С. Г. Дзугкоев, И. В. Можяева, О. И. Маргиева, Ф. С. Дзугкоева

Институт биомедицинских исследований ВНЦ РАН, Владикавказ, Россия

MECHANISMS OF DYSFUNCTION ENDOTHELIUM AND METHODS OF PATHOGENETIC CORRECTION OF DIABETES

Dzugkoev S. G., Mozhaeva I. V., Margieva O. I., Dzugkoeva F. S.

Institute for Biomedical Research Vladikavkaz Scientific Center RAS, Vladikavkaz, Russia

Представлены данные литературы, свидетельствующие о механизмах формирования дисфункции эндотелия и ее роли в развитии сосудистых осложнений при СД, гипертонии и атеросклерозе. Представлены разработанные, в том числе авторами, методологические подходы к коррекции ангиопатий.

Ключевые слова: сахарный диабет, дисфункция эндотелия, ангиопатия, методы лечения

This article presents the literature data showing pathogenetic mechanisms of formation of endothelial dysfunction and its role in the development of vascular complications in diabetes, hypertension and atherosclerosis. We presented methodological approaches to angiopathy correcting, including those developed by the authors.

Key words: diabetes, endothelial dysfunction, angiopathy, methods of treatment

Основным объектом внимания исследователей в последнее время стал эндотелий сосудов, который считается органом-мишенью для артериальной гипертензии и атеросклероза и эффектором в патогенезе данных состояний [18]. Как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, артериальной гипертензией, метаболическим синдромом и сахарным диабетом (СД) [49], эндотелиальная дисфункция (ЭД) является важным звеном в патофизиологии кардиоваскулярно-ренального континуума.

Сахарному диабету свойственно генерализованное поражение всех звеньев системы кровообращения, проявляющееся дегенеративными изменениями мелких артерий, вен, капилляров, крупных и средних артериальных сосудов [1, 13]. Микрососудистые осложнения (ретинопатия, нефропатия и нейроангиопатия), характерные для сахарного диабета типа 1 (СД-1), в клинике и эксперименте реализуются путем развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции. Одной из самых тяжелых форм диабетической микроангиопатии является диабетическая нефропатия (ДН) [20]. Прогрессирование ДН у больных СД-1 сопровождается увеличением частоты развития ИБС у молодых пациентов (15–30 лет) с 13 до 53 % и характеризуется нарастающей дисфункцией эндотелия, о чем свидетельствуют биохимические маркеры (эндотелин-1, фактор Виллебранда, С-реактивный белок) [23]. Дисфункция эндотелия почечных клубочков отражается на функциональной способности почек, на состоянии внутривисцеральной гемодинамики и проницаемости клубочкового фильтра [7]. Дисрегуляция тонуса приносящей и выносящей артериол приводит к увеличению клубочкового кровотока (гиперперфузии почек) и развитию гипертонии. Экспериментальные исследования на крысах со стрептозотоциновым сахарным диабетом подтвердили данные о гиперпродукции оксида азота (NO) уже на ранних стадиях развития диабетической нефропатии и изменений в миокарде [3]. «Немое» течение атеросклероза у больных хронической болезнью почек (ХБП), с одной стороны, и высокий уровень смертности больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) от сердечно-сосудистой патологии, с другой, делает очевидной необходимость раннего выявления дисфункции эндотелия у больных на ранних стадиях ХБП [5]. Существует гипотеза, согласно которой обратное развитие ЭД может привести к уменьшению частоты кардиоваскулярных событий и почечной недостаточности [14]. В качестве маркера неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) рассматривается снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [15]. Даже самые ранние нарушения функции почек являются независимым фактором риска сердечно-сосудистых ос-

ложнений и смерти, а также повторных осложнений у пациентов с ССЗ [12, 27].

Недостаточная продукция или ускоренный распад NO приводят к дисрегуляции функции эндотелия, патологическому повышению сосудистого тонуса и артериального давления. Этому способствуют продукты гликозилирования, тяжелая и хроническая гипоксия и активные формы кислорода (АФК) [10, 11, 32]. Снижение активности ферментов антиоксидантной защиты и интенсификация процессов окисления приводят к взаимодействию оксида азота (NO) и супероксид-анион радикала с образованием пероксинитрита, который индуцирует апоптоз, блокирует синтез простагландина, усиливает продукцию лейкотриенов и тромбоксана, активирует окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Причиной дефицита NO может быть ряд факторов: уменьшение содержания L-аргинина, подавление экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), повышение эндогенных ингибиторов eNOS [22]. Введение L-аргинина приводит к ингибированию ассиметричного диметиларгинина (ADMA) и способствует выработке NO. Об этом свидетельствуют данные ингибирования продукции NO при введении ADMA или L-нитроаргинина метилового эфира (L-NAME). Вторую гипотезу L-аргининового парадокса связывают с нарушением транспорта L-аргинина через клеточную мембрану. Гомологи L-аргинина способны конкурировать с ним за у⁺-транспортер [46]. Другие катионитные и нейтральные аминокислоты также способны воздействовать на продукцию NO посредством влияния (конкурирования/ингибирования) на транспортную систему у⁺-L-аргинина [42]. Так, в работах В. Р. Stathopoulos с соавторами (2001) было показано, что введение L-лизина (основной аминокислоты, которая разделяет с L-аргиномом систему у⁺-транспортера) привело к достоверному снижению концентрации нитратов и нитритов в плазме крови крыс с сердечной недостаточностью [46]. Первой реакцией на повышение сосудистого тонуса может быть увеличение продукции NO, которая обеспечивается экспрессией индуцибельной NO-синтазой (iNOS) под действием эндо- и экзотоксинов через эффекты цитокинов и активацию G-белков [20]. Метаболические расстройства при сахарном диабете сопровождаются инсулинорезистентностью и снижением биодоступности NO [50]. Сам по себе инсулин регулирует активность eNOS за счет фосфорилирования протеинкиназы В – важной сигнальной молекулы на пути передачи инсулинового сигнала. Инсулинорезистентность – один из основных факторов, ассоциирующихся с дисфункцией эндотелия при ожирении и СД [45].

У пациентов с пре- и пролиферативной ретинопатией и нефропатией на стадии протеинурии происходит повышение уровня карбонильных групп в молекулах белков, накопление первич-

ных и вторичных продуктов липопероксидации. Обнаружена положительная корреляция между уровнем карбонильных групп и содержанием активных продуктов тиобарбитуровой кислоты. *In vitro* показано, что продукты свободнорадикального окисления (СРО) белков опосредуют окислительное повреждение, будучи не только «свидетелями», но и активными участниками процесса [38]. По мере усиления окислительного стресса один из кофакторов eNOS – тетрагидробиоптерин (BH₄) окисляется, что приводит к разобщению редуцтазного и оксидазного доменов eNOS, когда вместо оксида азота фермент продуцирует супероксид-анион радикал [47].

Дислипидемия повышает экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток и является основой для формирования атеромы [31]. Таким образом, все перечисленные состояния: повышенная проницаемость эндотелия, экспрессия адгезивных молекул, секреция вазоконстрикторов (эндотелина, тромбосана), снижение эндотелиозависимой релаксации сосудов и секреция вазодилататоров (оксида азота, простациклина), способствуют прогрессированию атеросклероза и соответственно дисфункции эндотелия. Следующим фактором, приводящим к развитию ЭД, является гиперинсулинемия [24], которая усугубляет периферическую инсулинорезистентность и нарушает функцию эндотелия [24]. Гиперинсулинемия способствует также активации симпатической нервной системы, в результате чего возрастает сердечный выброс и стимулируется вазоконстрикция. Установлено, что симпатическая нервная система и путь L-аргинин–NO играют главную роль в опосредовании действия инсулина на сердечно-сосудистую систему. В почках усиливается выработка ренина и повышается активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Ангиотензин II (AT II) – главный действующий компонент РАС, блокирует PI 3-K (медиатор биологического действия инсулина) – сигнальный путь инсулина в клетках, что приводит к снижению клеточного транспорта глюкозы, гипергликемии, нарушению липидного баланса, усилению атерогенеза [25].

Ангиотензин II увеличивает гидродинамическое давление в клубочковом аппарате почек, что приводит сперва к микро-, а затем и макроальбуминурии. Другим следствием действия повышенной концентрации AT-II является стимуляция синтеза эндотелина-1, снижение выработки NO, пролиферация гладкомышечных клеток артерий, гипертрофия кардиомиоцитов [25]. Характерное для лиц с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией уменьшение ответа на вазодилаторные и усиление – на вазоконстрикторные сигналы может быть обусловлено не только изменениями метаболизма и архитектоники сосудистой стенки, но также влияниями на эндотелий сосудов и тромбоциты, сопровождающимися усилением продукции

эндотелина, тромбосана A₂, простагландина F₂ и уменьшением выработки простациклина [36]. Немаловажное значение в изменении функционирования эндотелия имеет процесс перекисного окисления липидов, при котором перекисно-модифицированный холестерин (ХС) ЛПНП наиболее атерогенен [8]. Стимулируя адгезию моноцитов на поверхности эндотелия, ХС ЛПНП активизирует экспрессию тромбопластина и ингибитора активатора плазминогена [19]. Предполагают, что именно с гиперинсулинемией начинаются все процессы, приводящие к атеросклерозу, за счет повышения чувствительности и увеличения количества рецепторов для ХС ЛПНП на клеточных мембранах и ускоренного транспорта избытка ХС в сосудистую стенку [4].

Гипергликемия служит причиной гликирования и накопления конечных продуктов гликозилирования (КПГ) [34]. Белки, содержащие КПГ, взаимодействуют со специфическими рецепторами макрофага, который синтезирует и секретирует серию цитокинов, способствующих воспалению, пролиферации клеток сосудистой стенки, что способствует имобилизации ХС ЛПНП на сосудистой стенке и образованию бляшек [30]. Эти же продукты при взаимодействии с рецепторами эндотелиальных клеток приводят к повышенному синтезу эндотелина-1, который является не только мощным вазоконстриктором, но и нарушает физиологические эффекты инсулина. КПГ блокируют и инактивируют вазодилатирующее действие оксида азота [44].

Уже на ранних стадиях СД отмечаются гемореологические нарушения, выражающиеся в повышении вязкости плазмы и агрегационной способности эритроцитов и тромбоцитов, а также в снижении фибринолитической активности и повышении фактора Виллебранда в сыроворотке крови [20]. Хотя вопрос первичности или вторичности ЭД при СД остается открытым, морфологические изменения в сосудистом эндотелии, объясняющие развитие и прогрессирование микро- и макроангиопатий, хорошо изучены: характеризуются усилением адгезии лейкоцитов, тромбоцитов, отложением фибрина на эндотелии, повышенной пролиферацией эндотелиоцитов и увеличением количества многоядерных клеток, утолщением базальной мембраны, увеличением площади поверхности эндотелиоцитов, повышенной текучестью их мембран, увеличением проницаемости капиллярной стенки [16, 21].

Полиорганные нарушения при декомпенсированном СД (ретинопатия, нефропатия, нейропатия) обусловлены выраженностью структурно-функциональных изменений сосудистого русла капилляров, артериол, венул [37]. Дисбаланс между продукцией оксида азота и нейтрализацией активных форм кислорода (АФК) объясняется эндотелиальной дисфункцией, ассоциированной с сосудистыми осложнениями СД [39, 40].

Таким образом, дисфункцию эндотелия в виде нарушения метаболического пути eNOS/NO можно рассматривать как ранний прогностический маркер возникновения и прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом. Соответственно поддержание гомеостаза NO в организме представляется одной из ключевых задач профилактики и лечения этой группы заболеваний, а оксид азота может служить мишенью для терапевтических и/или профилактических вмешательств, в том числе у больных СД [41].

Поиск возможностей целенаправленного лечения ЭД является важной медико-биологической задачей. В связи с этим 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; 2) антиоксидантные и метаболические регуляторы: антигипертензивные, гиполипидемические и усиливающие продукцию оксида азота, производные витаминов и эндогенные антиоксиданты.

Используемые для лечения СД гипогликемические средства, помимо основного сахароснижающего эффекта, способны оказывать влияние на функциональное состояние эндотелия сосудов. Так, эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая вазодилатация значительно улучшились при инсулинотерапии. Препарат из группы производных сульфонилмочевины 3-го поколения – амарил увеличивал продукцию NO эндотелиоцитами коронарных артерий, что затем было подтверждено в клинике с использованием позитронно-эмиссионной томографии [17].

В экспериментах на модели СД 2-го типа у OLETF-крыс (Otsuka Long-Evans Tokushima Fat – линия крыс с преддиабетом) выявлено улучшение функции эндотелия мезентериальных артерий на фоне приема метформина, реализуемое через супрессию вазоконстрикторных простаноидов и уменьшение интенсивности окислительного стресса [43]. Положительное влияние метформина на функцию эндотелия было отмечено в клинических условиях у женщин, страдающих поликистозом яичников, что связывалось с уменьшением уровня тестостерона и 17-гидроксипрогестерона [48]. При наблюдении больных СД 2-го типа, находившихся на инсулинотерапии, лечение которых было дополнено препаратом тиазолидинового ряда – пиоглитазоном, через 4 месяца было отмечено улучшение эндотелиальной функции на фоне увеличения потокопосредованной вазодилатации [28]. Используемые при лечении больных СД ингиби-

торы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), препятствующие разрушению брадикинина, уменьшают образование ангиотензина II и оказывают прямое влияние на активность NO-продуцирующего фермента. Нивелирование активности вазоконстриктора ангиотензина II в результате торможения его синтеза у пациентов с инсулинорезистентностью позволяет улучшать функцию эндотелия. При этом выраженность воздействия иАПФ на эндотелий связывают с генетическими особенностями пациента [26].

Отдельно следует отметить роль препаратов, усиливающих продукцию NO – L-аргинина и его производных (нитратов, небиволола). Мононитраты восполняют дефицит эндогенного NO, восстанавливая функционирование NO-зависимых процессов, направленных на реализацию механизмов эндотелиальной цитопротекции. Мононитраты также поддерживают активность неизмененных эндотелиоцитов, вырабатывающих вазотропные факторы. Большие надежды возлагаются на активацию экзогенными факторами системы L-аргинин/NO/гуанилатциклазы. В качестве доноров NO могут быть использованы нитраты, нитрозосоединения (нитропруссид натрия), L-аргинин в комплексе с тетрагидробиоптеринном.

В литературе ограничено представлены данные о влиянии доноров NO и эндогенных регуляторов на экспрессию eNOS в условиях диабетических и токсических ангиопатий. В нашей лаборатории проведены экспериментальные исследования, посвященные механизмам развития эндотелиальной дисфункции и разработке способов ее коррекции [9, 10, 11].

Было установлено, что длительно прогрессирующий процесс при декомпенсированном СД в клинике и эксперименте у крыс с аллоксановым диабетом приводит к полиорганным нарушениям, обусловленным биохимическими и структурными изменениями капилляров, артериол, венул и мембран клеток органов. В условиях выраженных метаболических изменений, сопровождающихся активацией перекисных процессов, страдает система продукции NO и развивается дисфункция эндотелия.

Для коррекции дисбаланса между перекисным окислением липидов (ПОЛ) и антиокислительной защитой (АОЗ), нарушений метаболизма NO и гемодинамических изменений экспериментальным животным вводили коэнзим Q₁₀ в различных вариантах: на фоне эндогенных регуляторов экспрессии eNOS и в виде монотерапии. В контрольных исследованиях эндогенные регуляторы вводили интактным крысам. Результаты свидетельствуют о существенном угнетении ПОЛ по данным снижения концентрации малонового диальдегида (МДА) в крови под влиянием коэнзима Q₁₀ и его комбинации с L-аргинином. Однако и на фоне L-NAME эндогенный антиоксидант вызвал угнетение интенсивности ПОЛ и снижение концентрации

МДА в крови. Таким образом, при анализе результатов ингибирования ПОЛ наиболее эффективной оказалась комбинация коэнзима Q₁₀ с L-аргинином. Анализ активности ферментов антиоксидантной системы (АОС) показал достоверное возрастание активности супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови и эритроцитах, а исходно повышенная активность каталазы и концентрации церулоплазмينا (ЦП) достоверно снизились. Характер изменения активности ферментов АОС на фоне коэнзима Q₁₀ в комбинации с L-NAME был аналогичен, но эффективность препарата – менее значимой. Повышение активности СОД во всех вариантах исследований сопровождается ингибированием накопления супероксиданиона, образованием перекиси водорода (H₂O₂), разрушающейся каталазой. С другой стороны, это препятствует образованию пероксинитрита, предупреждая при этом повреждение эндотелия сосудов. Эти результаты подтверждаются данными литературы [38].

На фоне лечения в разных вариантах исследований у экспериментальных крыс с СД статистически достоверно повысилась концентрация суммарных метаболитов оксида азота в сыворотке крови, причем наиболее значительно – на фоне коэнзима Q₁₀ и его комбинации с L-аргинином. Для оценки NO-продуцирующей функции эндотелия был определен уровень экспрессии eNOS в экстрактах эндотелия аорты у диабетических крыс на фоне лечения коэнзимом Q₁₀ и его комбинации с L-аргинином и L-NAME. Представленные данные свидетельствуют о повышении уровня экспрессии фермента на фоне

лечения антиоксидантами. Наибольший уровень экспрессии выявлен на фоне лечения коэнзимом Q₁₀ (рис.). Анализ данных повышения доступности L-аргинина для фермента eNOS показал снижение в сыворотке крови общего ХС и ХС липопротеидов низкой плотности, а также повышение ХС липопротеинов высокой плотности, являющихся антиатерогенными.

Рис. Экспрессия эндотелиальной NO-синтазы (140 kDa) в аортах крыс на фоне ЭСД при терапии коэнзимом Q₁₀

Таким образом, нарушение нитрооксидпродуцирующей функции эндотелия обусловлено снижением транспорта L-аргинина в эндотелиальную клетку, повышением в крови эндогенного ингибитора eNOS – асимметричного диметиларгинина и снижением уровня экспрессии эндотелиальной NO-синтазы в эндотелии аорты. Введение донора оксида азота – L-аргинина и его комбинации с коэнзимом Q₁₀ способствует повышению концентрации суммарных метаболитов оксида азота, его биодоступности, уровня экспрессии eNOS и вазодилатации, тогда как L-NAME ингибирует экспрессию этого фермента, снижает концентрацию оксида азота и способствует повышению сосудистого тонуса.

Литература

1. Аметов, А. С. Синтез оксида азота в эндотелии сосудов у больных сахарным диабетом 2-го типа / А. С. Аметов, Т. Ю. Демидова, С. А. Косых // Клиническая медицина. – 2005. – № 8. – С. 62–68.
2. Балаболкин, М. И. Микроангиопатия – одно из сосудистых осложнений сахарного диабета / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремская // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 6(12). – С. 31–36.
3. Белкина, Л. М. Влияние острого аллоксанового диабета на ишемические и реперфузионные аритмии у крыс с разной активностью системы оксида азота / Л. М. Белкина, О. Л. Терехина, Е. А. Смирнова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 150, № 9. – С. 266–270.
4. Благосклонная, Я. В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром / Я. В. Благосклонная, Е. И. Красильникова, Е. В. Шляхто // Рос. мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 67–71.
5. Волгина, Г. В. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных хронической почечной недостаточностью / Г. В. Волгина, Ю. В. Перепечных, Б. Т. Бикбов // Нефрология и диализ. – 2002. – № 4. – С. 252–259.
6. Воронков, А. В. Изучение «L-аргининового парадокса» для оценки эндотелиальной функции в норме и патологии / А. В. Воронков, А. И. Робертус, И. Н. Тюренков // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – Т. 7, № 3 (27). – С. 54–57.
7. Дедов, И. И. Сердечно-сосудистая патология и сахарный диабет. Статины и «микрососудистая ишемия» миокарда / И. И. Дедов, А. А. Александров // Consilium medicum. – 2004. – Т. 6, № 9. – С. 1–9.
8. Джанашия, П. Х. Нарушение липидного обмена при сахарном диабете 2 типа и варианты его коррекции / П. Х. Джанашия, Е. Ю. Ширина // Рус. мед. журн. – 2008. – Т. 16, № 11. – С. 1561–1567.
9. Дзугкоев, С. Г. Влияние коэнзима Q₁₀, афобазола и L-карнитина и их комбинации с L-аргинином на эндотелиальную функцию у крыс с экспериментальным сахарным диабетом / С. Г. Дзугкоев, Ф. С. Дзугкоева, Н. Г. Гуманова, В. А. Метельская // Вопро-

- сы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2012. – № 11. – С. 49–53.
10. Дзугкоев, С. Г. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции / С. Г. Дзугкоев, И. В. Можаяева, Е. А. Такоева [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 4. – С. 198–204.
 11. Дзугкоева, Ф. С. Роль эндотелиальной дисфункции в нарушении функции висцеральных органов и патологически обоснованный способ коррекции / Ф. С. Дзугкоева, С. Г. Дзугкоев // *Фундаментальные исследования*. – 2010. – № 11. – С. 42–46.
 12. Каграманян, И. Н. Аспекты коррекции дисфункции эндотелия при ишемическом инсульте / И. Н. Каграманян, А. Ю. Малыгин, А. Л. Хохлов, О. Н. Курочкина // *Архив внутренней медицины*. – 2013. – № 4 (12). – С. 24–29.
 13. Курбанов, Э. Ю. Микроциркуляторные нарушения в выборе тактики лечения синдрома диабетической стопы / Э. Ю. Курбанов, В. Г. Сергеев // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2011. – Т. 152, № 8. – С. 235–237.
 14. Мовчан, Е. А. Дисфункция эндотелия и тромбоцитов при хронической болезни почек / Е. А. Мовчан // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2008. – Прил. 2. – С. 88–96.
 15. Мухин, Н. А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза / Н. А. Мухин // *Тер. архив*. – 2007. – Т. 6, № 5. – С. 10.
 16. Петрищев, Н. Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н. Н. Петрищева. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – 184 с. – С. 14.
 17. Полтораки, В. В. Сахарный диабет 2 типа: два патогенетических дефекта – две мишени для терапевтического воздействия / В. В. Полтораки // *Здоров'я України*. – 2008. – № 20. – С. 3–4.
 18. Суслина, З. А. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения / З. А. Суслина, М. М. Танашян, О. В. Лагода // *Атеротромбоз*. – 2009. – Т. 2. – С. 60–67.
 19. Трусов, В. В. Нарушения микроциркуляции у больных сахарным диабетом типа 1 с нефропатией и пути коррекции / В. В. Трусов, К. В. Аксенов, И. Б. Черемискина // *Проблемы эндокринологии*. – 2004. – Т. 50, № 5. – С. 24–27.
 20. Тюренков, И. Н. Зависимость между антиоксидантным действием флавоноидов и их влиянием на вазодилатирующую функцию эндотелия в условиях эндотелиальной дисфункции / И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. А. Слиецанс // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2010. – Т. 73, № 10. – С. 14–16.
 21. Тюренков, И. Н. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета / И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. А. Слиецанс // *Патологическая физиология и терапия*. – 2013. – № 2. – С. 80–84.
 22. Чернов, Ю. Н. Эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете и возможные пути фармакологической коррекции / Ю. Н. Чернов, В. А. Красюкова, Г. А. Батищева, О. А. Мубаракшина // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2010. – Т. 73, № 2. – С. 39–43.
 23. Шестакова, М. В. Кардиоренальная патология при СД типа 1: механизмы развития и возможности медикаментозной коррекции / М. В. Шестакова, И. Р. Ярек-Мартынова, С. С. Кухаренко // *Терапевтический архив*. – 2005. – № 6. – С. 40–45.
 24. Шестакова, М. В. Метаболический синдром как предвестник развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний / М. В. Шестакова, С. А. Бутрова, О. Ю. Сухарева // *Тер. арх.* – 2007. – № 10. – С. 5–8.
 25. Шишкова, В. Н. Метаболические нарушения в патогенезе цереброваскулярных заболеваний у пациентов с сахарным диабетом / В. Н. Шишкова // *Врач*. – 2010. – № 5. – С. 41–43.
 26. Anderson, T. J. Comparative study of ACEinhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study) / T. J. Anderson, E. Elstein, H. Haber, F. Charbonneau // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 60–66.
 27. Annuk, M. Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress in chronic renal failure: Impact on cardiovascular disease / M. Annuk, M. Zilmer, B. Fellstrom // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63, Suppl. 84. – P. 50–54.
 28. Asnani, S. Pioglitazone restores endothelial function in patients with type 2 diabetes treated with insulin / S. Asnani, B. Kunhiraman, A. Jawa, D. Akers // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2006. – Vol. 4, № 3. – P. 179. – 184.
 29. Ayilavarapu, S. Diabetes-Induced Oxidative Stress Is Mediated by Ca²⁺-Independent Phospholipase A2 in Neutrophils / S. Ayilavarapu // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 184. – P. 1507–1515.
 30. Bagry, H. S. Metabolic syndrome and insulin resistance / H.S. Bagry // *Anesthesiology*. – 2008. – Vol. 108, № 3. – P. 506–523.
 31. Basta, G. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes / G. Basta, A. M. Schmidt, R. De Caterina //

- Cardiovascular Research. – 2004. – Vol. 63, № 4. – P. 582–592.
32. Brownlee, M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism / M. Brownlee // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54. – P. 1615–1625.
33. Ceriello, A. Postprandial Hyperglycemia and Cardiovascular Disease: Is the heart 2d study the answer? / A. Ceriello // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32. – P. 521–522.
34. Cosentino, F. High glucose causes upregulation lipoxygenase – 2 and alters prostanoid profile in human helial cells: role of protein kinase C and reactive oxyg cies / F. Cosentino // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 1017–1023.
35. Dzugkoev, S. G. Effect of Combination Therapy with Coenzyme Q10 on Functional and Metabolic Parameters in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus / S. G. Dzugkoev, M. B. Kaloeva, F. S. Dzugkoeva // *Bulletin of Experimental Biol. Med.* – 2012. – T. 152, № 3. – P. 364–366.
36. El-Remessy, A. B. Peroxynitrite mediates diabetes-induced endothelial dysfunction: possible role of Rho kinase activation / A. B. El-Remessy, H. E. Tawfik, S. Matragoon [et al.] // *Experimental Diabetes Research*. – 2010. – Vol. 21. – P. 2528–2539.
37. Fadini, G. P. Why to screen heart disease in diabetes / G. P. Fadini, S.V. de Kreutzenberg, A. Tiengo, A. Avogaro // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 204. – P. 11–15.
38. Farkas, K. Endothelial nitric oxide in diabetes mellitus: too much or not enough? / K. Farkas, B. Sarman, G. Jermendy, A. Somogyi // *Diabetes Nutr. Metab.* – 2000 – Vol. 13. – P. 287–297.
39. Hadi, H. A. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus / H. A. Hadi, J. A. Suwaidi // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2007 – Vol. 3. – P. 853–876.
40. Hula, N. M. The effects of n-stearoyl-ethanolamine on the NO-synthase pathway of NO generation in the aorta and heart of streptozotocin-induced diabetic rats / N. M. Hula, H. V. Kosiakova, A. H. Berdyshev // *Ukr. Biokhim. Zh.* – 2007. – 79(5). – P. 153–158.
41. John, W. Myocardial protection by nitrite / W. John, Calvert and J. David. Lefer // *Cardiovascular Research*. – 2009. – № 83. – P. 195–203.
42. Kakoki, M. Amino acids as modulators of endothelium derived nitric oxide / M. Kakoki, H. S. Kim, C. J. Edgell [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2006. – № 291. – P. 297–304.
43. Matsumoto, T. Involvement of NO and MEK/ERK pathway in enhancement of endothelin-1-induced mesenteric artery contraction in later-stage type 2 diabetic GotoKakizaki rat / T. Matsumoto, K. Ishida, N. Nakayama [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2009. – Vol. 296. – P. 1388–1397.
44. Maurin, N. The role of platelets in atherosclerosis, diabetes mellitus, and chronic kidney disease. An atti explaining the TREAT study results / N. Maurin // *Med. Klin.* – 2010. – Vol. 105, № 5. – P. 339–344.
45. Nishio, Y. Endothelial dysfunction in diabetes / Y. Nishio // *Nippon Rinsho*. – 2010. – Vol. 68. – P. 823–826.
46. Peter, B. Stathopulos. Increased L-arginine uptake and inducible nitric oxide synthase activity in aortas of rat with heart failure / B. Peter // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2001. – № 280. – P. 859–867.
47. Rask-Madsen, C. Proatherosclerotic mechanisms involving protein kinase C in diabetes and insulin resistance. / C. Rask-Madsen, G. L. King // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25 – P. 487–96.
48. Romualdi, D. Metformin improves endothelial function in normoinsulinemic PCOS patients: A new prospective / D. Romualdi, B. Costantini, L. Selvaggi [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2008. – Vol. 23, № 9. – P. 2127–2133.
49. Somers, J. R. iNOS in cardiac myocytes plays a critical role in death in a murine model of hypertrophy induced by calcineurin / J. R. Somers, P. L. Beck, J. P. Lees-Miller [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 295, № 3. – P. 1122–1131.
50. Triggle, C. R. A review of endothelial dysfunction in diabetes: a focus on the contribution of a dysfunctional eNOS / C. R. Triggle, H. Ding // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2010. – Vol. 4. – P. 102–115.

References

1. Ametov A. S., Demidova T. Ju., Kosyh S. A. *Klinicheskaja medicina*. – *Clinical medicine*. 2005;8:62-68.
2. Balabolkin M. I., Klebanova E. M., Kreminskaja V. M. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*. – *International Neurological Journal*. 2007;6(12):31-36.
3. Belkina L. M., Terehina O. L., Smirnova E. A., Usacheva M. A., Kruglov S. V., Saltykova V. A. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii*

i mediciny. – *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2010;150(9):266-270.

4. Blagosklonnaja Ya. V., Krasil'nikova E. I., Shljahto E. V. *Ros. med. zhurn.* – *Ros. medical. Zh.* 2001;2(9):67-71.
5. Volgina G. V., Perepechnyh Yu. V., Bikbov B. T. *Nefrologija i dializ*. – *Nephrology and Dialysis*. 2002;4:252-259.
6. Voronkov A. V., Robertus A. I., Tjurenkov I. N. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikro-*

- cirkuljacija. – Regional circulation and microcirculation.* 2008;3(27):54-57.
7. Dedov I. I., Aleksandrov A. A. *Consilium medicum. – Consilium medicum.* 2004;9(6):1-9.
 8. Dzhnanashija P. H., Shirina E. Yu. *Rus. med. zhurn. – Rus. medical. Zh.* 2008;11(16):1561-1567.
 9. Dzugkoev S. G., Dzugkoeva F. S., Gumanova N. G., Metel'skaja V. A. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii. – The biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2012;11:49-53.
 10. Dzugkoev S. G., Mozhaeva I. V., Takoeva E. A., Dzugkoeva F. S., Margieva O. I. *Fundamental'nye issledovaniya. – Basic research.* 2014;4:198-204.
 11. Dzugkoeva F. S., Dzugkoev S. G. *Fundamental'nye issledovaniya. – Fundamental research.* 2010;11:42-46.
 12. Kagramanjan I. N., Malygin A. Yu., Hohlov A. L., Kurochkina O. N. *Arhiv vnutrennej mediciny. – Archives of Internal Medicine.* 2013;4(12):24-29.
 13. Kurbanov E. Yu., Sergeev V. G. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. – Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2011;152(8):235-237.
 14. Movchan E. A. *Bjulleten' sibirskoj mediciny. – Newsletter anthrax medicine.* 2008;2:88-96.
 15. Muhin N. A. *Ter. arhiv. – Ter. archive.* 2007;5(6):10.
 16. Petrishheva N. N. SPb: Izd-vo SPbGMU. – St. Petersburg: Publishing House of the State Medical University; 2003. 184 p. P. 14.
 17. Poltorak V. V. *Zdorov'ja Ukraïni. – Health Ukraïni.* 2008;20:3-4.
 18. Suslina Z. A., Tanashjan M. M., Lago-da O. V. *Aterotromboz. – Atherothrombosis.* 2009;2:60-67.
 19. Trusov V. V., Aksenov K. V., Cheremiskina I. B. *Problemy jendokrinologii. – Problems of Endocrinology.* 2004;5:24-27.
 20. Tjurenkov I. N., Voronkov A. V., Sliechans A. A. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. – Experimental and Clinical Pharmacology.* 2010;73(10):14-16.
 21. Tjurenkov I. N., Voronkov A. V., Sliechans A. A. *Patologicheskaja fiziologija i terapija. – Pathological Physiology and Therapy.* 2013;2:80-84.
 22. Chernov Ju. N., Krasjukova V. A., Batishheva G. A., Mubarakshina O. A. *Jekcpepimental'naja i klinicheskaja farmakologija. – Experimental and Clinical Pharmacology.* 2010;73(2):39-43.
 23. Shestakova M. V., Jarek-Martynova I. R., Kuharenko S. S. *Terapevticheskij arhiv. – Therapeutic Archives.* 2005;6:40-45.
 24. Shestakova M. V., Butrova S. A., Suhareva O. Yu. *Terapevticheskij arhiv. – Therapeutic Archives.* 2007;10:5-8.
 25. Shishkova V. N. *Vrach. – Doctor.* 2010;5:41-43.
 26. Anderson T. J., Elstein E., Haber H., Charbonneau F. J. *Am. Coll. Cardiol.* 2000;35:60-66.
 27. Annuk M., Zilmer M., Fellstrom B. *Kidney Int.* 2003;63:50-54.
 28. Asnani S., Kunhiraman B., Jawa A., Akers D. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2006;4(3):179-184.
 29. Ayilavarapu S. J. *Immunology.* 2010;184:1507-1515.
 30. Bagry H. S. *Anesthesiology.* 2008;108(3):506-523.
 31. Basta G., Schmidt A. M., Caterina R. De. *Cardiovascular Research.* 2004;63(4):582-592.
 32. Brownlee M. *Diabetes.* 2005;54:1615-1625.
 33. Ceriello A. *Diabetes Care.* 2009;32:521-522.
 34. Cosentino F. *Circulation.* 2003;107:1017-1023.
 35. Dzugkoev S. G., Kaloeva M. B., Dzugkoeva F. S. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2012;152(3):364-366.
 36. El-Remessy A. B., Tawfik H. E., Matragoon S., Pillai B., Caldwell R. B., Caldwell R. W. *Experimental Diabetes Research.* 2010;2:2528-2539.
 37. Fadini G. P., Kreutzenberg S. V., Tiengo A., Avogaro A. *Atherosclerosis.* 2009;204:11-15.
 38. Farkas K., Sarman B., Jermendy G., Somogyi A. *Diabetes Nutr. Metab.* 2000;13:287-297.
 39. Hadi H. A., Suwaidi J. A. *Vasc. Health Risk Manag.* 2007;3:853-876.
 40. Hula N. M., Kosiakova H. V., Berdyshev A. H. *Ukr Biokhim Zh.* 2007;79(5):153-158.
 41. John W., Calvert and J. David. *Lefer Cardiovascular Research.* 2009;83:195-203.
 42. Kakoki M., Kim H. S., Edgell C. J., Maeda N., Smithies O., Mattson D. L. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2006;291:297-304.
 43. Matsumoto T., Ishida K., Nakayama N., Kobayashi T., Kamata K. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009;296:1388-1397.
 44. Maurin N. *Med. Klin.* 2010;105(5):339-344.
 45. Nishio Y. *Nippon Rinsho.* 2010;68:823-826.
 46. Peter B. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2001;280:859-867.
 47. Rask-Madsen C., King G. L. *Arter. Thromb Vasc Biol.* 2005;25:487-496.
 48. Romualdi D., Costantini B., Selvaggi L., Giuliani M., Cristello F., Macrì F., Bompiani A., Lanzzone A., Guido M. *Hum. Reprod.* 2008;23(9):2127-2133.
 49. Somers J. R., Beck P. L., Lees-Miller J. P., Roach D., Li Y., Guo J., Loken S., Zhan S., Semeniuk L., Duf H. J. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008;295(3):1122-1131.
 50. Triggle C. R., Ding H. J. *Am. Soc. Hypertens.* 2010;4:102-115.

Сведения об авторах:

Дзугкоев Сергей Гаврилович, доктор медицинских наук, заведующий отделом патобиохимии;
тел.: 89014972014; e-mail: patbiochem@mail.ru

Можаева Ирина Викторовна, младший научный сотрудник отдела патобиохимии;
тел.: 89014972014; e-mail: patbiochem@mail.ru

Маргиева Ольга Ивановна, младший научный сотрудник отдела патобиохимии;
тел.: 89014972014; e-mail: patbiochem@mail.ru

Дзугкоева Фира Соломоновна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора института;
тел.: 89014972014; e-mail: patbiochem@mail.ru

© Коллектив авторов, 2015
УДК 616.28-008.1:611-013
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2015.10112>
ISSN – 2073-8137

ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЦЕНТРАЛЬНЫХ СЛУХОВЫХ РАССТРОЙСТВ

И. В. Савенко¹, М. Ю. Бобошко¹, М. А. Салахбеков²

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

ONTOGENETIC ASPECTS OF CENTRAL AUDITORY PROCESSING DISORDERS

Savenko I. V.¹, Boboshko M. Yu.¹, Salakhbekov M. A.²

¹ First Pavlov St. Petersburg State Medical University, Russia

² Northwest State Medical University named after Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Центральные слуховые расстройства (ЦСР), как изолированные, так и сочетающиеся с кохлеарной патологией, достаточно часто встречаются у людей разного возраста. Даже при нормальном восприятии простых звуков пациентам с ЦСР трудно распознавать более сложную звуковую информацию (речь в шуме, в ускоренном темпе, в условиях реверберации и т. д.), что влияет на качество жизни и социальные функции. Среди предрасполагающих факторов для развития ЦСР рассматриваются задержка или патологический характер созревания структур центральной нервной системы в процессе онтогенеза.

Ключевые слова: онтогенез слуховой системы человека, центральные слуховые расстройства, недоношенность

Central auditory processing disorders (CAPD), both isolated and combined with cochlear pathology, are often observed in patients of different ages. Even at normal perceiving of simple sounds the patients with CAPD have difficulties with recognition of more complicated auditory information (speech in noise, speech under reverberation, accelerated speech, etc.) which affects their quality of life and social functions. Delayed or disrupted maturation of the central nervous system during the ontogenesis is among the risk factors of developing CAPD.

Key words: ontogenesis of the human auditory system, Central Auditory Processing Disorders, prematurity

Часть слуховой системы, которая участвует в процессах звуковосприятия, морфологически состоит из периферического и центрального отделов. В функциональном отношении наименее изученным является последний, в связи с чем диагности-

ка, а следовательно, коррекция центральных слуховых расстройств (ЦСР) до сих пор может представлять значительные трудности, несмотря на внедрение в практику современных электроакустических и лучевых методик, совершенствование психоакусти-