

Роль оксида азота в формировании эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете

С.Г. Дзугкоев¹, Ф.С. Дзугкоева¹, В.А. Метельская^{2*}

¹УРАН Институт биомедицинских исследований ВНЦ РАН и Правительства Республики Северная Осетия-Алания. Владикавказ; ²ФГУ “ГНИЦ профилактической медицины Росмедтехнологий”. Москва, Россия

Nitric oxide role and endothelial dysfunction development in diabetes mellitus

S.G. Dzugkoev¹, F.S. Dzugkoeva¹, V.A. Metelskaya^{2*}

¹Biomedical Research Institute, Russian Academy of Sciences and North Ossetia-Alania Republic Government. Vladikavkaz; ²State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Представлены современные данные о механизмах, ведущих к нарушению функциональной активности эндотелия сосудистой стенки и развитию макро- и микроангиопатий у больных сахарным диабетом (СД). Приведены сведения об участии в этих процессах оксида азота (NO), обсуждаются вопросы о его вкладе в патогенез сосудистых осложнений СД, с одной стороны, и о влиянии метаболических нарушений, сопряженных с СД, на биодоступность NO, с другой.

Ключевые слова: сахарный диабет, оксид азота, дисфункция эндотелия, окислительный стресс, сердечно-сосудистые заболевания.

The review presents the modern views on the mechanisms resulting in endothelial dysfunction, macro- and microangiopathy among patients with diabetes mellitus (DM). The role of nitric oxide (NO) in these mechanisms, NO input in the pathogenesis of vascular DM complications, and the effects of DM-related metabolic disturbances on NO bioavailability are discussed.

Key words: Diabetes mellitus, nitric oxide, endothelial dysfunction, oxidative stress, cardiovascular disease.

Сахарный диабет (СД) — заболевание, связанное с нарушением обмена углеводов, липидов и белков. СД типа 1 и типа 2 (СД-1 и СД-2) различаются по ряду патогенетических признаков и клиническим проявлениям, однако характеризуются одними и теми же метаболическими изменениями, включая гипергликемию и окислительный стресс (ОС), которые сопряжены с развитием целого ряда односторонних осложнений [1,2]. Не вызывает сомнения тот факт, что СД-2 является одним из наиболее мощных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и часто присутствует в комплексе с другими ФР: ожирение (Ож), артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия (ДЛП) [2,3]. Что касается больных СД-1, ранее считалось, что у них в большей степени повышен риск развития микрососудистых осложнений, однако более поздние исследования свидетельствуют, что наличие СД-1 сопряжено и с высоким риском развития ССЗ, в первую очередь ишемической болезни сердца (ИБС) [4].

Поэтому в настоящее время СД независимо от типа принято считать “эквивалентом коронарного риска”, связанным с ускоренным развитием атеросклероза [5,6].

Функция эндотелия в нормальных физиологических условиях

Эндотелиальные клетки, выстилающие русло кровеносных сосудов, участвуют в регуляции сосудистого тонуса и, соответственно, артериального давления (АД), в перераспределении кровотока, снабжении тканей и органов кислородом и продуктами метаболизма в зависимости от их потребностей, во многих локальных и системных метаболических процессах, в регуляции гемостаза, пролиферации и миграции клеток разных типов, в обеспечении целостности сосудистой стенки, ее избирательной проницаемости [7-9]. Эти разнообразные функции эндотелия реализуются через различные механизмы, в первую очередь, с помощью вырабатываемых самим эндотелием вазоактивных соединений, а также ростовых

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: VMetelskaya@gnicpm.ru;
biohimik-bog@mail.ru

[¹Дзугкоев С.Г. — м.н.с. отдела патофизиологии, ¹Дзугкоева Ф.С. — зав.отделом патофизиологии и зам.директора, ²Метельская В.А. (*контактное лицо) — руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, Ученый секретарь].

факторов и компонентов системы гемостаза. Изменения концентрации многих из них в крови больных СД принято считать маркерами повреждения эндотелия.

Одним из таких факторов в организме человека и животных является оксид азота (NO) — одна из важнейших сигнальных молекул человеческого организма. NO — малый, относительно нестабильный и потенциально токсичный свободный радикал, стал одним из наиболее изучаемых и загадочных молекул в биологической химии и медицине конца прошлого века. Это молекула-мессенджер, участвующая во многих физиологических и патологических процессах, оказывает как благоприятное, так и разрушающее действие [10–12].

NO, известный ранее как эндотелиальный фактор релаксации, или EDRF (endothelium-derived relaxing factor), образуется из L-аргинина под действием фермента синтазы NO (NO-синтазы) (КФ 1.14.13.19 NOS) [13] с образованием молекулярного кислорода и L-цитрулина. В этой ферментативной реакции участвует ряд кофакторов, включая никотиновые (НАДФН/НАДФ⁺) и флавиновые (ФАД/ФМН) нуклеотиды, тетрагидробиоптерин (BH₄), ионы Ca²⁺, кальмодулин. NO образуется в организме при восстановлении неорганических нитратов и нитритов. Продукцию NO в организме млекопитающих катализируют три изоформы фермента NOS, две из которых постоянно функционирующие, или конститутивные ферменты: нейрональная (NOS I или nNOS) и эндотелиальная (NOS III или eNOS) NO-синтазы [14]. Эти изоформы постоянно экспрессируются в нейронах и эндотелиальных клетках; для их активации необходимы ионы Ca²⁺ и кальмодулин [11,15].

Индукцибельная NOS (NOS II или iNOS) — это фермент, который экспрессируется и функционирует в ответ на действие эндотоксинов и провоспалительных цитокинов, бактериальных липополисахаридов; для ее активации практически не требуются ионы Ca²⁺ [15]. Впервые iNOS была обнаружена в макрофагах, однако, она встречается во многих других клетках, включая гладкомышечные клетки (ГМК), фибробласты, гепатоциты, клетки эпителия. Именно NO, продуцируемый под действием iNOS, обуславливает их цитотоксическое и цитостатическое действие, в т.ч. в условиях гипергликемии. Действительно, существуют данные о том, что у крыс с экспериментальным СД существенно возрастала активность iNOS в печени (на 45 %), и ее экспрессия (на 70 %) [16].

Физиологические функции сосудистого эндотелия кратко перечислены в таблице 1. Основная его функция в организме человека заключается в сохранении баланса между рядом противоположных, но комплементарных процессов за счет продукции вазоактивных соединений. Это регуляция сосудистого тонуса (вазодилатация/вазоконстрикция), структуры сосудов (продукция факторов, способствующих или препятствующих пролиферации ГМК), тромбообразования и фибринолиза, сосудистого воспаления (продукция про- и противовоспалительных соединений) и др. процессов. Примечательно, что практически все функции эндотелия обеспечиваются определенным набором биологически активных соединений, которые обладают множественными эффектами.

Одним из важнейших регуляторных соединений, продуцируемых эндотелием, является NO. Проникая из эндотелиальных клеток в ГМК сосудистой стенки, он активирует гем-содержащий фермент растворимую гуанилатциклазу; в результате в ГМК повышается уро-

вень циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и, соответственно, цГМФ-зависимых протеинкиназ, снижается концентрация Ca²⁺ и происходит расслабление сосудов [12]. Молекула NO обладает высокой функциональной способностью, что обеспечивает возможность передачи сигнала на достаточно длинные дистанции от источника его синтеза [12]. NO регулирует продукцию эндотелием таких биологически активных соединений как простагландин, эндоплазматический фактор гиперполяризации (EDHF) и тормозит образование вазоконстрикторов, включая эндотелин-1 (ЭТ-1) [15]. NO стимулирует синтез эндотелиального фактора роста и ангиогенез, но тормозит пролиферацию и миграцию ГМК, препятствуя тем самым образованию неоинтимы и гипертрофии сосудов; в небольших концентрациях NO уменьшает апоптоз и подавляет синтез внеклеточного матрикса, тем самым поддерживая нормальную структуру сосудистой стенки.

NO способен взаимодействовать и с другими молекулярными мишенями в стенке и просвете сосудов, в т.ч. с мембранными рецепторами, G-белками, ионными каналами, цитозольными ферментами и др. В свободном состоянии NO — короткоживущая молекула, период полужизни которой составляет всего несколько сек, после чего она быстро разрушается. Однако, NO стабилизируется путем включения в динитрозольные комплексы железа с тиоловыми лигандами, с S-нитрозотиолами, образуя депо в тканях. Из этого депо NO высвобождается постепенно, выполняя ауто- и паракринные функции. S-нитрозилирование с тиоловыми группами в плазматических белках, таких как альбумин, генерируют циркуляторный пул NO; S-нитрозилирование же гемоглобина легких поставляет нитрозотиоловые группы периферическим сосудам и регулирует доставку кислорода [17–19].

Основным фактором, обуславливающим биологический эффект NO, является его локальная концентрация. NO, продуцируемый в небольших количествах, обеспечивает регуляцию крайне важных функций в организме человека. При высоких концентрациях (>1,0 мкм) за счет длительной избыточной продукции преобладающими становятся непрямого эффекты NO, которые обуславливают его цитотоксическое действие [11].

Нарушения гомеостаза NO — роль в патогенезе СД

Дисфункция эндотелия (ЭД) — это утрата эндотелием способности осуществлять нормальные биологические процессы. ЭД является маркером сосудистых заболеваний и часто приводит к атеросклерозу. Она характерна для больных СД, артериальной гипертензией (АГ) и другими хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ). Есть данные о нарушении эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) как на экспериментальных моделях СД, так и у больных СД-1 и СД-2 [20]. Примечательно, что нарушения продукции и доступности NO не только ассоциируются с наличием ФР ССЗ или уже манифестированных заболеваний, но имеют прогностическое значение и позволяют оценить вероятность прогрессирования заболевания.

Ключевым звеном формирования ЭД считают снижение уровня биологически активного NO, продуцируемого сосудистым эндотелием, или снижение его биодоступности. Каковы же механизмы ЭД у лиц с ФР ССЗ, включая СД или документированную ИБС? Среди основных механизмов, это изменения активности и/или экс-

прессии eNOS, сниженные синтез NO из L-аргинина, чувствительность ГМК к NO или усиленная его деградация за счет взаимодействия с активными формами кислорода (АФК), включая супероксид-анион, а также другими продуктами перекисного окисления.

Важнейшим звеном в цепи механизмов, ведущих к развитию дефицита NO и ЭД, является концентрация L-аргинина, которая колеблется в зависимости от возраста и диеты и в норме составляет 45-150 мкмоль/л [21]. Аргинин считается условно незаменимой кислотой; количество проникающего в эндотелиальные клетки аргинина зависит от активности мембранно-связанной транспортной системы, активности аргиназы и других факторов. Повышение концентрации L-аргинина в эндотелиальных клетках сопровождается усиленным образованием промежуточного продукта метаболизма аргинина — N^G-гидрокси-L-аргинина, который обладает способностью облегчать процесс окисления аргинина NO-синтазой, а также тормозить активность аргиназы — фермента, катализирующего превращение аргинина в орнитин и мочевину и, тем самым также снижающего продукцию NO [22].

Еще одним важным процессом, в определенной степени детерминирующим эффективность образования NO, является транспорт L-аргинина из кровотока внутрь эндотелиальной клетки, который подвержен негативному влиянию окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и лизофосфатидилхолина (продукта реакции, катализируемого фосфолипазой, ассоциированной с ЛНП) [23].

Второй причиной низкой биодоступности NO может быть повышенный уровень в плазме крови асимметричного диметиларгинина (ADMA), эндогенного конкурентного ингибитора eNOS, который препятствует нормальной продукции NO и может стать причиной сосудистой инсулинорезистентности (ИР) [24]. Полагают, что это нарушение обусловлено сниженной активностью фермента, катализирующего деградацию ADMA — диметиларгинин диметиламиногидролазы (DDAG), что было показано и на животных с экспериментальным СД, и культуре человеческих ГМК и эндотелиальных клеток, а также у больных СД [24-26].

Важно отметить, что DDAG — фермент, чувствительный к ОС, поэтому можно полагать, что характерное для состояния гипергликемии увеличение продукции АФК, вносит вклад в снижение активности этого фермента и, соответственно, повышение концентрации ингибитора eNOS ADMA. Этот механизм формирования ЭД сопряженной с СД, вносит, по-видимому, существенный вклад в повышенную сердечно-сосудистую смертность у больных СД [26].

Еще один механизм снижения продукции NO, связан, как уже отмечалось, с повышенной продукцией АФК и способностью NO взаимодействовать с ними. В клетках сосудистой стенки можно обнаружить несколько источников АФК, включая митохондриальную цепь переноса электронов, ксантиноксидазу, оксигеназы арахидоновой кислоты (липоксигеназа, циклооксигеназа, цитохром P450), разобненную eNOS и НАДФН-оксидазы [27]. В условиях нормальной жизнедеятельности организма некоторые АФК выполняют регуляторные функции и имеют адаптационно-компенсаторное значение. Однако, при их избыточной продукции, в т.ч. у больных СД, АФК преодолевает защитную функцию антиоксидан-

тельных механизмов клетки и становятся мощным патологическим фактором. Было показано, что АФК индуцируют ЭД не столько за счет угнетения активности eNOS, сколько за счет захвата NO и ограничения, тем самым, его биологического действия [28]. Образующееся при взаимодействии NO с АФК реакционноспособное соединение — пероксинитрит (ONOO⁻) [11,18] оказывает сильнейшее окислительное действие на внутриклеточные мишени, инициируя перекисное окисление липидов (ПОЛ), разрушая ядерную и митохондриальную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) и подавляя транспорт электронов в цепи переноса, вызывая в итоге гибель клетки по типу апоптоза и некроза [17,29].

Источником АФК может оказаться и, так называемое, “разобнение” eNOS, когда фермент вместо NO продуцирует АФК; это связано либо с недостаточностью одного из кофакторов реакции (BH4), либо разрушением самой молекулы фермента. Действительно, все три изоформы NO-синтазы — это оксидоредуктазы сложной структуры в виде гомодимера, состоящего из двух идентичных мономеров (субъединиц), которые структурно и функционально разделены на два домена: С-терминальный редуктазный и N-терминальный оксидазный. В процессе реакции происходит перенос электронов из редуктазного домена одной субъединицы NO-синтазы на оксидазный домен другой субъединицы, которая содержит гемовый активный центр. Кофактор BH4 играет, по-видимому, существенную роль в регуляции активности NOS, обеспечивая “сопряжение” процесса восстановления молекулярного кислорода с окислением L-аргинина, а также сохраняя стабильность фермента в виде димера [30,31].

В некоторых случаях может иметь место и генетическая природа снижения экспрессии eNOS, о чем свидетельствуют структурные изменения (полиморфизм) eNOS-гена у больных эссенциальной АГ [32], а также снижение NO-синтазы и ЭЗВД у подростков с первичной АГ задолго до ее клинических проявлений [33].

Патогенез ЭД при СД

ЭД развивается в присутствии ФР ССЗ, связанных с атеросклерозом. Это нарушение выявляют у хронических курильщиков, лиц с повышенным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), больных СД-1 и СД-2, лиц, страдающих АГ и пациентов с метаболическим синдромом (МС). Наличие ФР синергично ухудшает функцию сосудистого эндотелия.

СД свойственно генерализованное поражение всех звеньев системы кровообращения, проявляющееся дегенеративными изменениями мелких артерий, вен, капилляров и именуемое микроангиопатией, а также поражение крупных и средних артериальных сосудов — макроангиопатии [34]. Микрососудистые осложнения (ретинопатия, нефропатия и нейроангиопатия) характерны для СД-2, в клинике и эксперименте реализованы путем развития и прогрессирования ЭД. Экспериментальные исследования на крысах со стрептозотоциновым СД подтвердили данные о гиперпродукции NO на ранних стадиях СД и его роли в развитии диабетической нефропатии [35,36], которая может быть обусловленная iNOS и оказывать не регуляторное, а цитостатическое и цитотоксическое действие.

СД характеризуется рядом метаболических расстройств, включая гипергликемию, ДЛП, абдоминальное ожирение (АО) и ИР, которые сопряжены с нарушением функ-

Физиологические функции сосудистого эндотелия

Регуляция сосудистого тонуса	Вазодилатация (NO, PGI ₂ , EDHF)	Вазоконстрикция (TXA ₂ , PGH ₂ , ЭТ-1, ангиотензин АII)
Регуляция структуры сосудов	Ингибирование роста ГМК (NO, PGI ₂ , EDHF)	Потенцирование роста ГМК (ЭТ-1, ангиотензин АII, bFGF, PDGF)
Регуляция тромбообразования и фибринолиза	Антитромбоз и профибринолиз (NO, PGI ₂ , ТАП)	Протромбоз и антифибринолиз (TXA ₂ , ИТАП-1)
Регуляция процессов воспаления	Противовоспалительное действие (NO, TGF-β)	Провоспалительное действие (P- и E-селектины, ICAM-1, VCAM-1)

Примечание: PGI₂ – простациклин; TXA₂ – тромбоксан А₂; PGH₂ – простагландин H₂; bFGF (basic fibroblast growth factor) – фактор роста фибробластов основной; PDGF (platelet-derived growth factor) – тромбоцитарный фактор роста; TGF-β (transforming growth factor-β) – трансформирующий фактор роста-бета; ТАП – тканевой активатор плазминогена; ИТАП-1 – ингибитор ТАП типа I; ICAM-1 (intercellular adhesion molecule) – межклеточная молекула адгезии; VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) – сосудистая молекула адгезии.

ции эндотелия сосудов, что делает их подверженными атеросклерозу. Все эти метаболические нарушения сопровождаются повышенной продукцией свободных жирных кислот (СЖК) и ИР, которые сами по себе снижают биодоступность NO [37].

Поскольку инсулин регулирует активность eNOS за счет фосфорилирования протеин киназы В (АКТ) – важной сигнальной молекулы на пути передачи инсулинового сигнала, ИР является одним из основных факторов, ассоциирующихся с ЭД при Ож и СД [38]. При гипергликемии активируются протеин киназа С, ОС и метаболизм гексозаминов, т. е. имеют место именно те нарушения, которые индуцируют ослабление активности eNOS.

При гипергликемии снижена продукция NO при участии eNOS и усилена ее деградация за счет генерации АФК [39]. Продукция АФК при гипергликемии обусловлена их влиянием, как на ферментативные, так и неферментативные источники ОС: протеин киназа С и НАДФН-оксидаза, с одной стороны, и образование конечных продуктов гликирования (КПГ), с другой [1]. Фермент протеин киназа С выполняет важнейшие функции по фосфорилированию белков и регулирует, тем самым, множество метаболических процессов. По мере усиления ОС один из кофакторов eNOS, тетрагидропиоптерин (BH₄), окисляется, что приводит к разобшению eNOS, когда вместо NO фермент продуцирует супероксид-анион [40], который, как было сказано выше, реагирует с NO с образованием пероксинитрита. Пероксинитрит, в свою очередь, угнетает активность простациклин синтазы и EDHF.

ИР при СД развивается в ряде тканей-мишеней, включая сосудистый эндотелий [20]. Интактный эндотелий, обеспечивающий передачу сигнала между клетками, необходим для нормального функционирования сосудов. Было показано, что у генетически модифицированных мышей, не имеющих рецептора к инсулину на эндотелиальных клетках, уровень eNOS был снижен на 60 % по сравнению с контролем. Действительно, при ИР эндотелия меняется характер активации внутриклеточных сигнальных путей с преобладанием стимуляции митоген-активируемых протеинкиназ и снижением таковой для фосфатидилинозитол-3-киназы, что сопряжено со снижением продукции NO, повышением синтеза ЭТ-1, усилением транскрипции генов, кодирующих провоспалительные белки, и гиперкоагуляцией [41]. Подтверждением

служат данные о том, что улучшение чувствительности эндотелия к инсулину на фоне лекарственной терапии сопровождается увеличением биодоступности NO [42]. Все эти данные свидетельствуют о наличии четкой связи между продукцией NO, функционированием сигнальных путей с участием инсулина и метаболизмом глюкозы.

Гипергликемия в условиях инсулиновой недостаточности приводит также к образованию гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и вторичной гемической тканевой гипоксии. Содержание различных фракций гемоглобина (Hb) при СД свидетельствует о том, что на фоне снижения напряжения кислорода в крови, увеличивается процентное содержание фракций Hb (HbCO, MetHb, HbA_{1c}), у которых заблокирована кислород-несущая функция. В таких условиях кислород, необходимый организму для функционирования митохондриальной цепи переноса электронов, становится токсичным веществом. Появляются системные метаболические расстройства, характер и направленность которых позволяет предполагать, что одним из механизмов их возникновения является повышение интенсивности свободно-радикального окисления мембранных фосфолипидов, приводящее к накоплению токсичных продуктов, окислительной деструкции липидов, нарушению функциональной способности мембранных структур и соответствующему изменению клеточного метаболизма [43].

Еще одним процессом, характерным для СД, является неферментативное гликирование макромолекул, когда в условиях гипергликемии и ОС модифицируются многие белки и даже липиды (фосфолипиды) с образованием и накоплением так называемых КПГ. Показано, что повышенное образование КПГ ассоциируется со сниженной биодоступностью NO, что обусловлено нарушением транскрипции eNOS, снижением ее активности и усиленной продукцией АФК [44].

Заключение

Длительно прогрессирующий процесс при декомпенсированном СД, приводящий к полиорганическим нарушениям (ретинопатия, нефропатия, нейропатия), обусловлен выраженностью структурно-функциональных изменений сосудистого русла капилляров, артериол, венул [2,45,46]. Таким образом, при СД в условиях выраженных гормональных и метаболических изменений, которые сопровождаются активацией перекисных процессов, страдает система, ответственная за продукцию

NO. Результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что снижение биодоступности NO, обусловленное ЭД, не просто ассоциируется с наличием таких ФР ССЗ, как ДЛП, СД, АГ, курение и степенью тяжести атеросклероза.

Длительная гипергликемия сопровождается усилением экспрессии гена eNOS, увеличением уровня фермента и повышенной продукцией NO. В то же время активация eNOS и образование NO связаны с одновременным усилением продукции АФК (O_2^-). Полагают, что индуцированный гипергликемией ОС и сниженная активность защитных антиоксидантных систем играют важнейшую роль в снижении биодоступности NO и, соответственно, в патогенезе сосудистого поражения. Иными словами, при СД имеет место дисбаланс между продукцией NO и нейтрализацией АФК. Именно этим дисбалансом

объясняется ЭД, ассоциированная с сосудистыми осложнениями СД [20,47,48]. Это явление, вероятно, играет ведущую роль в патогенезе диабетической ЭД, а понимание механизмов, лежащих в основе такой ЭД, и ее раннее выявление представляются необходимыми условиями профилактики необратимых сосудистых поражений у больных СД [6,48,49].

Таким образом, ЭД в виде нарушения функционирования метаболического пути eNOS/NO можно рассматривать как ранний прогностический маркер возникновения и прогрессирования заболеваний атеросклеротического генеза. Соответственно, поддержание гомеостаза NO в организме представляется одной из ключевых задач профилактики и лечения заболеваний, связанных с атеросклерозом, а NO может служить хорошей мишенью для терапевтических и/или профилактических вмешательств, в т.ч. у больных СД.

Литература

1. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615-25.
2. Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A. Why to screen heart disease in diabetes. *Atherosclerosis* 2009; 204: 11-5.
3. Sundstrom J, Riserus U, Byberg L, et al. Clinical value of the metabolic syndrome for long-term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population-based cohort study. *Br Med J* 2006; 332: 878-82.
4. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, et al. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the UK: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care* 2006; 29: 798-804.
5. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
6. Shabab A. Why does diabetes mellitus increase the risk of cardiovascular disease? *Acta Med Indones* 2006; 38: 33-41.
7. Бувальцев ВИ. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения ИБС. *ММЖ* 2001; 3: 202-8.
8. Lusher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol* 1997; 10 (Suppl 11): I13-10.
9. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, et al. Endothelial dysfunction in diabetes. *Dr J Pharmacol* 2000; 130: 963-74.
10. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека. *Лаб мед* 2005; 7: 19-24.
11. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-42.
12. Murad F. Discovery of some of the biological effects of nitric oxide and its role in cell signaling. *Biosci Rep* 1999; 19: 133-54.
13. Forstermann U, Schmidt HHW, Pollock JS, et al. Isoforms of nitric oxide synthase: characterization and purification from different cell types. *Biochem Pharmacol* 1991; 42: 1849-57.
14. Forstermann U, Boissle J-P, Kleinert H. Expressional control of the "constitutive" isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). *FASEB J* 1998; 12: 773-90.
15. Fleming L, Busse R. NO: the primary EDRF. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 5-14.
16. Madar Z, Kalet-Litman S, Stark AH. Inducible nitric oxide synthase activity and expression in liver and hepatocytes of diabetic rats. *Pharmacology* 2005; 73: 106-12.
17. Ванин АФ. Оксид азота в биомедицинских исследованиях. *Вестник РАМН* 2000; 24: 3-10.
18. Davis KL, Martin E, Turko IV, Murad F. Novel effects of nitric oxide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 203-36.
19. Hess DT, Matsumoto A, Kim SO, et al. Protein S-nitrosylation: it has to be so complicated? *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 519-21.
20. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA: Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003; 108: 1527-32.
21. Boger RH, Bode-Boger SM. The clinical pharmacology of L-arginine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 79-99.
22. Berkowitz DE, White R, Li D, et al. Arginase reciprocally regulates nitric oxide synthase activity and contributes to endothelial dysfunction in aging blood vessels. *Circulation* 2003; 108: 2000-6.
23. Jay MT, Chirico S, Siow RC, et al. Modulation of vascular tone by low density lipoproteins: effects on L-arginine transport and nitric oxide synthesis. *Exp Physiol* 1997; 82: 349-60.
24. Toutouzas K, Riga M, Stefanidi E, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other endogenous nitric oxide synthase inhibitors as an important cause of vascular insulin resistance. *Horm Metab Res* 2008; 40: 655-9.
25. Abbasi F, Asagami T, Cooke JP, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001; 88: 201-3.
26. Lin KY, Ito A, Asagami T, et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: Role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 2002; 106: 987-92.
27. Wolin MS, Gupte SA, Oeckler RA. Superoxide in the vascular system. *J Vasc Res* 2002; 39: 191-207.
28. Zhang Q, Malik P, Pandey D, et al. Paradoxical activation of endothelial nitric oxide synthase by NADPH oxidase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1627-33.
29. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. *Маик: Наука, Интерпериодика* 2001; 344 с.
30. Marletta MA. Nitric oxide synthase: aspects concerning structure and catalysis. *Cell* 1994; 78: 927-30.
31. Vasquez-Vivar J, Kalyanaraman B, Martasek P. The role of tetrahydrobiopterin in superoxide generation from eNOS: enzymology and physiological implications. *Free Radic Res* 2003; 37: 121-7.
32. Nakayama T, Soma J, Takahashi J, et al. Association analysis of CA repeat polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene to essential hypertension in Japanese. *Clin Genet* 1997; 51: 26-30.
33. Taddei S, Virdis A, Matter P, et al. Defective L-arginine-nitric

- oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 1296-303.
34. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А. Синтез оксида азота в эндотелии сосудов у больных СД 2-го типа. *Клин мед* 2005; 28: 62-8.
35. Ganagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.
36. Walker GD, Vilerti GC. *Textbook of Diabetes*. CE Modensen, E Stande (Eds) 1991; 3: 263-81.
37. Triggle CR, Ding H. A review of endothelial dysfunction in diabetes: a focus on the contribution of a dysfunctional eNOS. *J Am Soc Hypertens* 2010; 4: 102-15.
38. Nishio Y. Endothelial dysfunction in diabetes. *Nippon Rinsho* 2010; 68: 823-6.
39. West IC: Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet Med* 2000; 17: 171-80.
40. Rask-Madsen C, King GL. Proatherosclerotic mechanisms involving protein kinase C in diabetes and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 487-96.
41. Vicent D, Ilany J, Kondo T, et al: The role of endothelial insulin signaling in the regulation of vascular tone and insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 111: 1373-80.
42. Davis BJ, Xie Z, Viollet B, et al. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase. *Diabetes* 2006; 55: 496-505.
43. Farkas K, Sarman B, Jermendy G, Somogyi A. Endothelial nitric oxide in diabetes mellitus: too much or not enough? *Diabetes Nutr Metab* 2000; 13: 287-97.
44. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006; 114: 597-605.
45. Epstein M. Diabetes and hypertension: the bad companions. *J Hypertens*. 1997; 15 (Suppl 12): 55-62.
46. Vinic AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000; 43: 957-73.
47. Endemann DH, Schiffrin EL. Nitric oxide, oxidative excess, and vascular complications of diabetes mellitus. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6: 85-9.
48. Bitar MS, Wahid S, Mustafa S, et al. Nitric oxide dynamics and endothelial dysfunction in type II model of genetic diabetes. *Eur J Pharmacol* 2005; 511: 53-64.
49. Hadi HA, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 853-76.

Поступила 10/11-2010