



Влияние оксидативного стресса на состояние эндотелия у пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа

Фарах Исмаил кызы Мамедова*

Азербайджанский медицинский университет,
г. Баку, Азербайджан

Реферат

Цель. Установить степень выраженности эндотелиальной дисфункции и влияния оксида азота, тиолового статуса и цистатина С на прогрессирование хронической сердечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете 2-го типа.

Методы. В исследование включены 80 больных (мужчин и женщин) с хронической сердечной недостаточностью. Пациенты были разделены на две группы: первая группа — 39 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, вторая — 41 человек с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров. На основании вариационных показателей малой выборки ($n=10$) были определены минимальные количества наблюдений для получения статистически значимых различий с показателями контрольной группы. Оценивали показатели липидограммы и углеводного обмена, содержание эндотелина-1, цистатина С, оксида азота. Статистический анализ проведён с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2013 и IBM SPSS Statistics 20.

Результаты. Обнаружены изменения со стороны липидного обмена в обеих группах, тогда как повышение параметров углеводного обмена отмечено у больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2-го типа. В условиях окислительного стресса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью зарегистрированы снижение содержания тиолового статуса и увеличение количества оксида азота в сыворотке крови. Отмечены повышенные данные эндотелина-1, наиболее значимые во второй группе, что свидетельствует о более серьёзной дисфункции эндотелия при повышенном содержании глюкозы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Вывод. Уровень цистатина С как фактора атерогенеза был одинаково повышен у исследуемых больных, возможно, оказывая влияние на скорость развития заболевания; представляется возможным использование этого маркера для выявления прогрессирования хронической сердечной недостаточности на ранних стадиях.

Ключевые слова: эндотелин-1, оксид азота, цистатин С, тиоловый статус, хроническая сердечная недостаточность, дисфункция эндотелия, оксидативный стресс.

Для цитирования: Мамедова Ф.И. Влияние оксидативного стресса на состояние эндотелия у пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (1): 13–17. DOI: 10.17816/KMJ2020-13.

Effect of oxidative stress on endothelium in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus

F.I. Mammadova

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Abstract

Aim. To estimate the severity of endothelial dysfunction and effects of nitric oxide, thiol status and cystatin on the progression of chronic heart failure and chronic heart failure in type 2 diabetes mellitus.

Methods. 80 patients (men and women) with chronic heart failure were included. All patients were divided into two groups: the first group — 39 patients with chronic heart failure, the second — 41 people with chronic heart failure

and type 2 diabetes mellitus. The control group consists of 20 healthy donors. To obtain statistically significant differences with the control group the minimum sample size for observations was determined based on the target variance of a small sample ($n=10$). The lipid profile and carbohydrate metabolism, endothelin-1, cystatin, nitric oxide were evaluated. Statistical processing was performed using Microsoft Office Excel and IBM SPSS Statistics 20 software.

Results. Changes in lipid metabolism were found in both groups, while an increase in carbohydrate metabolism was observed in patients with chronic heart failure with type 2 diabetes mellitus. Under conditions of oxidative stress in patients with chronic heart failure, a decrease in the content of thiol status and an increase in the amount of nitric oxide in the blood serum were recorded. The endothelin-1 level was elevated, particularly in the second group, which indicates a more serious endothelial dysfunction with increased glucose content in patients with chronic heart failure.

Conclusion. The level of cystatin C as an atherogenic risk factor was equally increased in the studied patients, possibly it affected by the rate of disease progression; feasible to use these markers to detect the progression of chronic heart failure in the early stages.

Keywords: endothelin-1, nitric oxide, cystatin C, thiol status, chronic heart failure, endothelial dysfunction, oxidative stress.

For citation: Mammadova F.I. Effect of oxidative stress on endothelium in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Kazan medical journal*. 101 (1): 13–17. DOI: 10.17816/KMJ2020-13.

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) по-прежнему остаётся актуальной в мире. Распространённость заболевания составляет 1,5–2%, при ХСН регистрируют стабильно высокую смертность. В связи с этим патогенез и прогрессирование развития ХСН изучают многие исследователи [1].

Не последнюю роль в этом процессе играют свободные радикалы. Высокая активность свободнорадикальных процессов — универсальный механизм, посредством которого осуществляется патогенетическое воздействие факторов риска на функционирование эндотелия, что в итоге приводит к развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и ХСН [2].

Существует корреляция между маркерами оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункцией [3]. Эндотелиальная дисфункция может быть следствием снижения способности эндотелия синтезировать, высвободить или инактивировать NO [4].

Окислительный стресс в сосудистой стенке активируется сразу после её повреждения, и патогенетическое действие сохраняется как на стадии тромбообразования и воспаления, так и на стадии пролиферации и миграции гладкомышечных клеток [5].

Свободные радикалы вызывают развитие эндотелиальной дисфункции [6], которая играет важную роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа (СД2). Однако роль окислительного стресса в дисфункции эндотелия при ХСН до конца не установлена.

Цель настоящей работы — установить степень выраженности эндотелиальной дис-

функции и влияния оксида азота и тиолового статуса, а также цистатина С на прогрессирование ХСН и ХСН при СД2.

В исследование включены 80 пациентов (мужчин и женщин) с ХСН. Больные были разделены на две группы: первая группа — 39 больных ХСН, а во второй группе — 41 пациент с ХСН с СД2. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров. На основании вариационных показателей малой выборки ($n=10$) были определены минимальные количества наблюдений для получения статистически значимых различий с показателями контрольной группы [7].

Все исследования выполнены с информированного согласия пациентов и соответствовали этическим нормам Хельсинской декларации (2013). Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии им. Дж.М. Абдуллаева (протокол от 16.09.2019).

Биохимические показатели липидограммы и углеводного обмена определяли с использованием наборов реактивов фирмы Human (Германия), содержание эндотелина-1 и цистатина С — с помощью коммерческих наборов фирмы USCN Life Science Inc (Китай), оксида азота — фирмы R&D System.

Статистический анализ проведён с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2013 и IBM SPSS Statistics 20. Результаты представлены в виде средних значений, стандартной ошибки и 95% доверительного интервала. Статистическую значимость различий между показателями групп определяли с помощью непараметрического рангово-

Таблица 1. Биохимические показатели липидного и углеводного обмена в норме, у пациентов при хронической сердечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности с сахарным диабетом 2-го типа

Показатели	Контроль (n=20)	Первая группа (n=39)	Вторая группа (n=41)
Общий холестерин, ммоль/л	2,85±0,15 (ДИ=2,54–3,16)	4,51±0,09* (ДИ=4,32–4,69)	5,25±0,24* (ДИ=4,77–5,73)
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,290±0,111 (ДИ=1,057–1,523)	0,831±0,039* (ДИ=0,751–0,911)	0,822±0,051* (ДИ=0,719–0,925)
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	2,49±0,14 (ДИ=2,19–2,79)	4,06±0,17* (ДИ=3,71–4,41)	3,61±0,16* (ДИ=3,28–3,93)
Триглицериды, ммоль/л	1,01±0,09 (ДИ=0,81–1,21)	3,74±0,16* (ДИ=3,41–4,06)	4,66±0,16* (ДИ=4,34–4,97)
Глюкоза, ммоль/л	4,05±0,15 (ДИ=3,74–4,36)	4,54±0,12** (ДИ=4,29–4,79)	7,56±0,13* (ДИ=7,29–7,83)
Гликозилированный гемоглобин, %	5,75±0,08 (ДИ=5,57–5,92)	5,58±0,10 (ДИ=5,37–5,79)	6,19±0,08* (ДИ=6,03–6,34)

Примечание: * $p < 0,001$, ** $p < 0,05$; ДИ — доверительный интервал.

го U-критерия Манна–Уитни. Статистическую значимость констатировали при $p < 0,05$.

Полученные данные показателей липидного и углеводного обмена в норме, при ХСН и ХСН с СД2 представлены в табл. 1.

При сравнении средних величин у больных ХСН и СД2 выявлено повышение показателей относительно контроля. Так, концентрация холестерина возрастала в первой и второй группах до $4,51 \pm 0,09$ и $5,25 \pm 0,24$ ммоль/л ($p < 0,05$) соответственно. Вместе с тем, уровень холестерина α -липопротеинов снижался в среднем на 36% у больных обеих групп относительно контроля ($p < 0,001$). Наряду с этим, тогда как у больных в первой группе зарегистрировано повышение содержания холестерина β -липопротеинов на 63%, во второй группе этот показатель повышался в среднем на 45% относительно контрольной группы ($p < 0,001$).

Индекс атерогенности увеличивался при показателе в норме $(2,85 - 1,29) / 1,29 = 1,21$. При ХСН индекс атерогенности составлял $(4,81 - 0,831) / 0,831 = 4,79$, тогда как при СД2 был повышен до $(5,25 - 0,82) / 0,82 = 5,40$.

У больных ХСН и СД2 происходит нарушение метаболизма липидов, представленное увеличением индекса атерогенности. Указанные сдвиги сопровождаются повышением содержания общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности и снижением концентрации липопротеинов высокой плотности.

Кроме того, при гиперхолестеринемии в сосудистой стенке уменьшается образование NO за счёт накопления ингибиторов NO-синтазы, таких как L-глутамин, асимметричный диметиларгинин, а также уменьшения концентрации кофактора NO-синтазы тетрагидробиоптерина [8].

В группе пациентов с ХСН содержание глюкозы не изменялось в сравнении с контролем. У больных же с СД2 зафиксировано увеличение концентрации глюкозы в 1,9 раза, гликозилированного гемоглобина — в среднем до $6,19 \pm 0,08\%$ ($p < 0,001$).

При гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа C, который увеличивает проницаемость сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелий-зависимую релаксацию сосудов. Кроме того, гипергликемия активирует процессы перекисного окисления, продукты которого угнетают сосудорасширяющую функцию эндотелия [9].

Полученные данные показателей оксидативного стресса и состояния эндотелия в норме, при ХСН и ХСН с СД2 представлены в табл. 2.

Концентрация оксида азота увеличивалась во второй группе в 1,7 раза по сравнению с первой группой и в 2,3 раза по сравнению с контролем. Известно, что при высоких концентрациях NO активируются процессы образования пероксинитрита, который взаимодействует с различными молекулярно-клеточными структурами и вызывает их перекисное окисление [10].

Тиоловый статус (показатель антиоксидантной системы) в отличие от содержания оксида азота уменьшается в первой группе на 14,67%, во второй группе — на 29,5%. Этот факт свидетельствует о снижении защитной силы антиоксидантной системы и образовании реакционно-способных тиоловых радикалов [11, 12]. В свою очередь указанные выше изменения приводят к повреждению эндотелия.

В нашем исследовании в качестве маркера повреждения эндотелия мы определяли содер-

Таблица 2. Показатели оксидативного стресса и состояния эндотелия в норме, у пациентов при хронической сердечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности с сахарным диабетом 2-го типа

Показатели	Контроль (n=20)	Первая группа (n=39)	Вторая группа (n=41)
Цистатин С, мг/л	0,537±0,048 (ДИ=0,433–0,642)	1,267±0,103* (ДИ=1,054–1,480)	1,246±0,029* (ДИ=1,186–1,305)
NO, мкмоль/л	10,2±0,3 (ДИ=9,6–10,8)	13,7 ±0,3* (ДИ=13,2–14,2)	23,4±0,4* (ДИ=22,5–24,2)
Эндотелин, пг/мл	5,93±0,45 (ДИ=4,96–6,89)	10,06±0,27* (ДИ=9,50–10,62)	11,82 ±0,25* (ДИ=11,30–12,33)
Тиоловый статус	507,3±1,9 (ДИ=503,4–511,2)	432,9±8,6* (ДИ=415,4–450,3)	357,7±5,3* (ДИ=347,0–368,5)

Примечание: *p <0,001.

жание эндотелина-1 и обнаружили достоверное увеличение данного показателя в обеих группах по отношению к норме. Увеличение концентрации эндотелина-1 свидетельствует о большей выраженности эндотелиальной дисфункции с преобладанием процессов вазоконстрикции.

Повреждение сосудистого эндотелия при ХСН приводит у больных к повышению уровня эндотелина-1, наиболее выраженному при СД2. Однако на этом фоне сохраняется компенсаторная реакция в виде повышения концентрации оксида азота в сыворотке крови. Повышение этих показателей свидетельствует о повреждении сосудистого эндотелия. Доказано, что повышенный уровень эндотелина-1 в крови напрямую связан с увеличением частоты развития ишемии и инфаркта миокарда, а высокий его уровень у больных инфарктом миокарда — предиктор неблагоприятного прогноза [13]. Эндотелин-1 может играть важную роль в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки, что подтверждается результатами исследования больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда [14, 15].

При острой ишемии миокарда уровень эндотелина-1 в системном кровообращении существенно повышается, что может привести к существенному снижению коронарного кровотока [16].

Уровень цистатина С повышался в среднем в 2,3 раза у исследуемых больных по сравнению с контролем (p <0,001). Известна роль цистатина С в образовании атеросклеротических бляшек. Повышенное содержание цистатина С оказывает атерогенное действие [17]. Частота у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями инфаркта миокарда, стенокардии, инсульта возрастает с повышением концентрации цистатина С. Кроме того, показано, что повышенный уровень цистатина С — независимый

предиктор не только сердечно-сосудистых осложнений, но в случае сердечной недостаточности и поражения артерий [18–21].

ВЫВОДЫ

1. При дисбалансе параметров липидного обмена возникает эндотелиальная дисфункция, которая характеризуется повышением синтеза эндотелина-1 на фоне повышения содержания оксида азота и снижения тиолового статуса.

2. Уровень цистатина С как фактора атерогенеза был одинаково повышен у исследуемых больных. Возможно, он оказывает влияние на скорость развития заболевания.

3. Представляется возможным использование этих маркеров для выявления прогрессирования хронической сердечной недостаточности на ранних стадиях.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- Захидова К.Х. *Хроническая сердечная недостаточность и анемия: вопросы диагностики и лечения.* Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Баку: Азербайджанский мед. ун-т. 2018; 46 с. [Zakhidova K.Kh. *Chronic heart failure and anemia: questions on diagnosis and treatment.* Abstract of dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Baku: Azerbaijan medical university. 2018; 46 p. (In Russ.)]
- Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилогорская Ю.А. и др. Оксидативный стресс при хронической сердечной недостаточности. Возможности фармакологической коррекции. *Кардиол. и сердечно-сосудист. хир.* 2009; (1): 4–9. [Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Danilogorskaya Yu.A. et al. Oxidative stress in chronic heart failure. Opportunities of pharmacological correction. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2009; (1): 4–9. (In Russ.)]
- Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский мед. ж.* 2015; 96 (4): 659–665. [Mel'nikova Yu.S., Makarova T.P. Endothelial dys-

- function as a key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 96 (4): 659–665. (In Russ.) DOI: 10.17750/KMJ2015-659.
4. Bernardi F.C., Vuolo F., Petronilho F. et al. Plasma nitric oxide, endothelin-1, arginase and superoxide dismutase in the plasma and placenta from preeclamptic patients. *An. Acad. Bras. Ciênc.* 2015; 87 (2): 713–719. DOI: 10.1590/0001-3765201520140069.
5. Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M., Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circulation J.* 2009; 3: 411–418. DOI: 10.1253/circj.cj-08-1102.
6. Воронина Л.П. Генетические, биохимические и функциональные маркеры состояния вазорегулирующей функции эндотелия. *Сибирский мед. ж.* 2011; (3): 29–31. [Voronina L.P. Genetic, biochemical and functional markers of condition of vasoregulating function of endothelium. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; (3): 29–31. (In Russ.)]
7. Лакин Г.Ф. *Биометрия*. 4-е изд., испр. и доп. М.: Высшая школа. 1990; 309–310. [Lakin G.F. *Biometriya*. (Biometrics.) 4th ed. Moscow: Vysshaya shkola. 1990; 309–310. (In Russ.)]
8. Пизов Н.А., Пизов А.В., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии. *Мед. совет*. 2019; 6: 154–159. [Pizov N.A., Pizov A.V., Skachkova O.A., Pizova N.V. Endothelial function in normal and pathological conditions. *Meditsinskiy sovet*. 2019; 6: 154–159. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-154-159.
9. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. и др. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. *Рос. кардиол. ж.* 2010; (2): 45–51. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V. et al. Effects of mildronate, as a part of combined heart failure therapy, on carbohydrate and lipid metabolism and oxidative stress parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2010; (2): 45–51. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2010-2-45-51.
10. Eleuteri E., Magno F., Gnemmi I. et al. Role of oxidative and nitrosative stress biomarkers in chronic heart failure. *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*. 2009; 1 (14): 2230–2237. DOI: 10.2741/3375.
11. Акбашева О.Е., Агеева Т.С., Дьяков Д.А. Активность антиоксидантной системы в плазме крови при сахарном диабете II типа. *Молодой учёный*. 2018; (35): 21–23. [Akbasheva O.E., Ageeva T.S., D'yakov D.A. The activity of the antioxidant system in blood plasma in type II diabetes mellitus. *Molodoy uchyonyy*. 2018; (35): 21–23. (In Russ.)]
12. Koning A.M., Meijers W.C., Pasch A. et al. Serum free thiols in chronic heart failure. *Pharmacol. Res.* 2016; 111: 452–458. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.06.027.
13. Бессонова И.Н. Эндотелиальная функция и вазоактивные факторы у подростков с артериальной гипертензией и гиперурикемией. *Соврем. педиатрия*. 2014; (5): 53–58. [Bessonova I.N. Endothelial function and vasoactive factors in adolescents with arterial hypertension and hyperuricemia. *Sovremennaya pediatriya*. 2014; (5): 53–58. (In Russ.)]
14. Кошелева Н.А., Ребров А.П. Дисфункция эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью. *Вестн. соврем. клин. мед.* 2009; 2 (1): 9–14. [Kosheleva N.A., Rebrov A.P. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2009; 2 (1): 9–14. (In Russ.)]
15. Панасенко В.Г., Мироненко С.П., Караськов А.М., Пустоветова М.Г. Маркеры эндотелиальной дисфункции в динамике ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста. *Медицина и образование в Сибири*. 2011; 6. <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=543> (дата обращения: 21.09.2019). [Panassenko V.G., Mironenko S.P., Karas'kov A.M., Pustovetova M.G. Markers of endothelial dysfunction in dynamics of myocardial ischemia at young persons. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2011; 6. <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=543> (access date: 21.09.2019). (In Russ.)]
16. Герасимчук П.А., Кисиль П.В., Власенко В.Г., Павлышин А.В. Показатели эндотелиальной дисфункции у больных с синдромом диабетической стопы. *Вестн. РАМН*, 2014; (5–6): 107–110. [Gerasimchuk P.A., Kisil' P.V., Vlasenko V.G., Pavlyshin A.V. Endothelial dysfunction indicators in patients with diabetic foot syndrome. *Vestnik RAMN*. 2014; (5–6): 107–110. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vramn.v69i5-6.1053.
17. Gu F.F., Lü S.Z., Chen Y.D. et al. Relationship between plasma cathepsin S and cystatin C levels and coronary plaque morphology of mild to moderate lesions: an *in vivo* study using intravascular ultrasound. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2009; 122 (23): 2820. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2009.23.004.
18. Angelidis C., Deftereos S., Giannopoulos G. et al. Cystatin C: an emerging biomarker in cardiovascular disease. *Curr. Top. Med. Chem.* 2013; 13 (2): 164–179. DOI: 10.2174/1568026611313020006.
19. Серик С.А., Оврах Т.Г. Цистатин С и его связь с возникновением сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа после перенесённого острого коронарного синдрома. *Запорожский мед. ж.* 2019; (3): 302–307. [Serik S.A., Ovrakh T.G. Association between cystatin C and major adverse cardiac events in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus after acute coronary syndrome. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; (3): 302–307. (In Russ.)] DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.168962.
20. Chung Y.K., Lee Y.J., Kim K.W. et al. Serum cystatin C is associated with subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: A retrospective study. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2018; 15 (1): 24–30. DOI: 10.1177/1479164117738156.
21. Kobayashi T., Yokokawa H., Fujibayashi K. et al. Association between high cystatin C levels and carotid atherosclerosis. *World J. Cardiol.* 2017; 9 (2): 174–181. DOI: 10.4330/wjcv.v9.i2.174.