

Механизмы формирования дисфункции эндотелия при инсулинорезистентных состояниях

С. С. Байрамова, м.н.с. лаборатории неотложной терапии¹

О. В. Цыганкова, д.м.н., проф. кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией², с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний¹

К. Ю. Николаев, д.м.н., проф., зав. лабораторией неотложной терапии¹

А. А. Старичкова, лаборант кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией²

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Институт цитологии и генетики“» Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

Mechanisms for forming endothelium dysfunction in insulin-resistant conditions

S. S. Bayramova, O. V. Tsygankova, K. Yu. Nikolayev, A. A. Starichkova

Research Institute for Therapy and Preventive Medicine – a Branch of Federal Research Centre of Institute for Cytology and Genetics, Novosibirsk State Medical University; Novosibirsk, Russia

Резюме

В патогенезе и клинике артериальной гипертонии, атеросклероза, сахарного диабета (СД) и их осложнений одним из важных аспектов считается нарушение структуры и функции эндотелия. При этих заболеваниях он предстает в роли первоочередного органа-мишени, поскольку эндотелиальная выстилка сосудов участвует в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, миграции клеток крови в сосудистую стенку, синтезе факторов воспаления и их ингибиторов, осуществляет барьерные функции. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) характеризуется сдвигом в работе эндотелия в сторону уменьшения вазодилатации, провоспалительного состояния и протромботических свойств. В настоящее время ЭД рассматривается в качестве универсального механизма формирования и прогрессии любой сосудистой патологии, особенно у пациентов с СД второго типа. В рутинной клинической практике выявление ЭД не проводится, однако нужно понимать, что нарушение функции эндотелия является одним из первых проявлений сосудистой патологии, появляющимся задолго до клинической манифестации кардиоваскулярных заболеваний. В обзоре приведены данные о функциях и дисфункции сосудистого эндотелия, а также представлена современная концепция ЭД как центрального звена многих хронических болезней.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, сахарный диабет второго типа, инсулин, микроциркуляция.

Summary

In pathogenesis and clinic of arterial hypertension, atherosclerosis, diabetes mellitus and their complications, one of the important aspects is the violation of the structure and function of the endothelium. In these diseases, it appears as the primary organ of the target, as the endothelial lining of the vessels participates in the regulation of vascular tone, hemostasis, immune response, migration of blood cells to the vascular wall, the synthesis of inflammatory factors and their inhibitors, and performs barrier functions. Endothelial dysfunction (ED) is characterized by a shift in the endothelium towards decreasing vasodilation, proinflammatory state and prothrombotic properties. Currently, ED is considered as a universal mechanism for the formation and progression of any vascular pathology, especially in patients with type 2 diabetes. In routine clinical practice, the detection of ED is not carried out, but it must be understood that endothelial dysfunction is one of the first manifestations of vascular pathology, which appears long before the clinical manifestation of cardiovascular diseases. The review provides data on the functions and dysfunctions of the vascular endothelium, and also presents the modern concept of ED as the central link in many chronic diseases.

Key words: literary review, endothelial dysfunction, atherosclerosis, type 2 diabetes, insulin, microcirculation.

У больных сахарным диабетом (СД) сосудистая патология занимает лидирующее место в структуре смертности и сопутствующих осложнений [4]. При СД поражаются сосуды как мелкого, так и крупного калибра, что впоследствии приводит к развитию ретинопатии, нейропатии, нефропатии, а также к ускоренному развитию атеросклероза с поражением сосудов сердца, головного мозга и периферических сосудов [6]. В основе патогенеза микрососудистых осложнений лежат метаболические, гемодинами-

ческие и генетические факторы. Согласно метаболической теории первопричиной изменений являются хроническая ГТ и ассоциированные с ней нарушения – неферментное гликозилирование белков, полиоловый путь обмена глюкозы, прямая глюкозотоксичность, нарушенный синтез гликозаминогликанов и факторов свертывания [5]. Основываясь на гемодинамической теории, можно объяснить механизм формирования склеротических изменений в почках (нарушение внутривисцеральной гемодинамики приводит к развитию

внутриклубочковой гипертензии и гиперфильтрации). Атеросклероз у больных СД является следствием множества факторов, среди которых большое значение имеют взаимодействия между ГТ, гиперлипидемией, оксидантным стрессом, ГИ и гиперпроинсулинемией, изменения в системах коагуляции и фибринолиза. Актуальной задачей в управлении СД является прекращение или замедление прогрессирования макрососудистых осложнений и связанных с ними кардиоваскулярных событий [4].

Цель обзора – представить современные взгляды на патогенез ЭД у больных при СД второго типа и состояниях, лежащих в его основе, – гипергликемии (ГГ), гиперинсулинемии (ГИ), инсулинорезистентности (ИР).

Эндотелиальная дисфункция как пусковой фактор в развитии атеросклероза

Современная гипотеза развития атеросклеротического процесса предполагает, что первичным звеном повреждения является эндотелий сосудов и, таким образом, ЭД, ассоциированная с окислительным стрессом, рассматривается как ранний предиктор кардиоваскулярных заболеваний.

Функции эндотелия:

- 1) регуляция тонуса сосудов (синтез сосудорасширяющих веществ – оксида азота [NO], простагличина PGI₂, брадикинина, эндотелий-продуцируемого гиперполяризующего фактора [EDHF]; вазоконстрикторов – эндотелина 1, простагличина H₂, супероксида аниона, местного синтеза ангиотензина II, тромбосана A₂);
- 2) регуляция свертываемости крови (образование активаторов и ингибиторов фибринолиза, про- и антитромботических факторов);
- 3) регуляция проницаемости стенки сосудов (свободные радикалы, протеинкиназа C);
- 4) ремоделирование сосудов за счет тромбоцитарного фактора роста, инсулиноподобного фактора роста, фактора роста фибробластов, трансформирующего фактора роста;
- 5) адгезивные свойства стенки сосудов (образование молекул адгезии – ICAMs, VCAMs, E-селектин, P-селектин).

Результатом изменения физических, химических и гуморальных параметров среды является выработка эндотелиоцитами целого ряда биологически активных веществ. Данные биоактивные соединения поддерживают тонус нижележащих

гладкомышечных клеток сосудов, сохраняют неадгезивность интимы, при их помощи осуществляется влияние на воспалительные и иммунные процессы в сосудистой стенке. Одним из главных веществ, синтезируемых эндотелием, является оксид азота [1]. В 1980 году R. Furchgott и J. Zawadzki в своих работах отобрали, что для расслабления изолированных артерий в ответ на ацетилхолин необходимо наличие эндотелиальных клеток. Этот вид релаксации называется эндотелий-зависимый и обусловлен, по мнению авторов, высвобождением релаксирующего фактора, который в дальнейшем получил название EDRF. В 1986 году EDRF был идентифицирован как NO. NO, являясь основным фактором, определяет сосудистый тонус и способен регулировать, а также распределять кровотоки в различных сосудистых бассейнах, изменяя диаметр как крупных, так и мелких артерий и артериол. Вазодилатация осуществляется путем стимуляции гуанилатциклазы и увеличения внутриклеточной концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который, в свою очередь, снижает внутриклеточную концентрацию кальция (Ca²⁺). Помимо обеспечения сосудистого тонуса, NO обладает множеством других уникальных функций, что и делает его основным аспектом антиатерогенеза (табл. 1).

NO – основной мощный вазодилатор, препятствующий тоническому сокращению сосудов нейронально-го, эндокринного или локального происхождения. Синтезируется NO из L-аргинина в присутствии ряда кофакторов и кислорода тремя основными изоформами NO-синтазы:

двумя конститутивными – нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS) и одной индуцибельной (iNOS). Конечными продуктами этой реакции являются одна молекула L-цитруллина и один радикал NO. Синтезированный в эндотелии NO путем диффузии проникает в соседние гладкомышечные клетки и там стимулирует растворимую гуанилатциклазу. Это приводит к повышению в клетке цГМФ и активации цГМФ-зависимых G-киназ. Концентрация CaI в гладкомышечных клетках снижается, в результате чего происходят релаксация сосудистой гладкой мышцы и вазодилатация [2, 3].

Простагличин – конечный продукт метаболизма арахидоновой кислоты, образующийся в эндотелиальных клетках, меди и адвентиции сосудов под действием гипоксии, а также некоторых медиаторов, которые увеличивают синтез NO. Простагличин является первым из обнаруженных вазоактивных эндотелиальных факторов. В физиологических условиях он минимально воздействует на вазодилатацию, его основной эффект связан с ингибированием агрегации тромбоцитов.

Натрийуретический пептид C-типа является одним из трех членов семейства натрийуретических пептидов. В основном этот фактор образуется в эндотелии и некоторых клетках крови и, по-видимому, участвует в локальной регуляции сосудистого тонуса. Менее всего изучен адреномедулин – вазоактивный пептид, впервые выделенный из клеток феохромоцитомы. Способность к его секреции недавно обнаружена у эндотелиальных клеток человека. Адреномедулин действует как прямой вазодилатор гладкомышечных

Таблица 1
Роль NO в сосудистом гемостазе

Функции NO	Эффекты NO
Расслабление гладкомышечных клеток	Вазодилатор, снижение общего периферического сосудистого сопротивления
Ингибирование пролиферации и миграции гладкомышечных клеток	Торможение ремоделирования сосудов
Торможение адгезии и агрегации тромбоцитов	Антиагрегационный эффект
Ингибирование адгезии и миграции моноцитов	Антиатерогенный и противовоспалительный эффекты

клеток за счет увеличения продукции циклического АМФ в результате активации аденилатциклазы [5, 8].

Эндотелины – одни из наиболее мощных вазоконстрикторов. Семейство эндотелинов состоит, по крайней мере, из трех идентичных по структуре пептидов – эндотелина-1, -2 и -3, при этом только первый тип синтезируется эндотелиальными клетками. В физиологических концентрациях эндотелин, воздействуя на эндотелиальные рецепторы, вызывает высвобождение факторов релаксации, а в более высоких – активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкий сосудосуживающий эффект. Эндотелины действуют на специфические эндотелиновые рецепторы клеток сосудистой стенки, которые делятся на два типа – ЭТа и ЭТб. Стоит упомянуть также 20-гидроксиэйкозотетраеновую кислоту (20HETE), которая является продуктом метаболизма арахидоновой кислоты по монооксигеназному пути и синтезируется в различных клетках организма, в том числе в эндотелии, обладая широким спектром биологической активности, включая вазоконстрикторный эффект.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) занимает отдельное место в регуляции сосудистого тонуса и пролиферативной активности клеток меди сосудов. Основным фактором системы является ангиотензин II (АТ II), образующийся из ангиотензина I под действием ангиотензинпревращающего фермента. По-видимому, данный фермент присутствует в эндотелиальных клетках, что и обеспечивает образование АТ II на поверхности эндотелия. Вазоконстрикция и пролиферация АТ II осуществляются через так называемый первый тип рецепторов, увеличивая уровень внутриклеточного кальция и снижая цАМФ за счет блокады аденилатциклазы [7, 8].

Тромбосан-Ф2 – еще один представитель вазоконстрикторов, является метаболитом арахидоновой кислоты. Основным источником тромбосана А2 – тромбоциты, однако его небольшое количество можно обнаружить в эндотелии. Сокращение гладкомышечных клеток при стимуляции тромбоцитов обусловлено уменьше-

нием активности аденилатциклазы и повышением содержания внутриклеточного кальция [4].

По мнению ряда авторов, можно выделить две основные позиции, объясняющие причину эндотелиопатии при МС [6, 9]. Согласно первой гипотезе, ЭД вторична по отношению к имеющейся ИР, то есть является следствием ГГ, АГ, дислипидемии. Под влиянием ГГ в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа-С, который увеличивает проницаемость сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелий-зависимую релаксацию сосудов. Помимо этого, ГГ путем активации процессов перекисного окисления угнетает сосудорасширяющую функцию эндотелия.

Вторая гипотеза предполагает, что ЭД является не следствием, а причиной развития ИР и связанных с ней состояний. Очевидно, для того чтобы соединиться со своими рецепторами, инсулин должен пересечь эндотелий и проникнуть в межклеточное пространство. В случае первичного дефекта эндотелиальных клеток трансэндотелиальный транспорт инсулина нарушается и, следовательно, может развиваться ИР. В таком случае ИР будет вторична по отношению к ЭД [3].

Место гипергликемии в механизме формирования дисфункции эндотелия

Гипергликемия (ГГ) при сахарном диабете (СД) является пусковым механизмом активации множества механизмов, которые неизбежно приводят к окислительному стрессу, эндотелиальной дисфункции (ЭД) и развитию атеросклеротических изменений [14, 15]. Механизм деструктивного действия ГГ на сосудистое русло многогранен. Главное, на что необходимо обратить внимание, – образование конечных продуктов гликирования белков (КПГ). Процесс гликирования белков – это способность глюкозы взаимодействовать с аминокислотными группами с образованием веществ, которые, вступая в химические реакции, образуют необратимые соединения. Количество КПГ прямо пропорционально уровню глюкозы в крови; показано, что даже умеренная ГГ (7–8 ммоль/л) достоверно приведет к их увеличению.

КПГ, соединившись со специфическими рецепторами, участвуют в формировании ряда патологических процессов. Данные соединения, взаимодействуя с белками базальной мембраны, вызывают ее утолщение, вследствие чего снижается эластичность сосудистой стенки и уменьшается ответ на действие оксида азота. КПГ, накапливаясь в тканях, образуют свободные радикалы кислорода и усиливают окислительный стресс. В плазме КПГ способствуют формированию окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), которые беспрепятственно проникают в субэндотелий и участвуют в атерогенезе [18]. Взаимодействие КПГ со своими рецепторами ведет к увеличению тромбомодулина и также активирует рецепторы для интерлейкина-1, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и ростовых факторов, что приводит к миграции и пролиферации гладкомышечных клеток.

Не менее важным механизмом формирования сосудистых осложнений на фоне ГГ является активация полиолового пути окисления глюкозы (под воздействием фермента альдозоредуктазы) [19]. В норме этот фермент необходим для инактивации токсических альдегидов алкоголя. У здоровых лиц метаболизм глюкозы по этому пути минимальный, однако в условиях хронической ГГ происходит его значимая активация. В результате этого глюкоза под воздействием фермента альдозоредуктазы превращается в сорбитол, что приводит к истощению NADPH. NADPH – коэнзим, участвующий в регенерации антиоксидантных молекул (глутатиона, токоферола), является важной составляющей NO-синтазы, образующейся в эндотелиальных клетках и необходимой для синтеза NO, следовательно, в условиях истощения коэнзима NADPH происходят угнетение антиоксидантной защиты, усиление выработки свободных радикалов и подавление образования одного из главных компонентов эндотелия – NO.

Под действием фермента сорбитолдегидрогеназы сорбитол усиленно превращается во фруктозу, тем самым повышая синтез диацилглицерола (DAG). Этот важный клеточный

регулятор активирует протеинкиназу C, особенно изоформу β (которая больше представлена в сердце и аорте). Протеинкиназа C является составляющей множества негативных процессов, вызывающих ЭД, включающих активацию ферментов, образующих супероксид (NADPH оксидаза), расщепление эндотелиальной NOS и ингибирование PI3 киназы, приводящее к снижению eNOS и уменьшению продукции NO в эндотелии. Также при ГГ происходит повышенное включение глюкозы в гексозаминный путь, в результате чего увеличивается транскрипция генов воспалительных цитокинов, что также вносит свой вклад в формирование сосудистого воспаления и проатерогенного состояния [13].

Окислительный стресс как предиктор эндотелиальной дисфункции и других осложнений при сахарном диабете

В настоящее время окислительный стресс (ОС) рассматривается как основа универсальной теории развития всех осложнений при СД, в том числе в результате нарушения ЭД [20]. Более того, ОС, индуцированный ГГ и глюкозотоксичностью, запускает механизмы истощения β -клеток и тем самым усугубляет прогрессирование СД [14, 20]. ОС способствует выработке свободных радикалов – молекул, имеющих на внешней орбите неспаренный электрон, что придает им повышенную реакционную способность. Цель свободных радикалов – заполучить второй электрон от других молекул, приводя тем самым к нарушению их структуры и функции. Свободные радикалы разнородны по своему происхождению, но подавляющее их число относится к соединениям реактивного кислорода. Окисление глюкозы приводит к образованию частиц активного кислорода (ROS): супероксида ($\cdot\text{O}_2^-$), гидропероксила ($\cdot\text{HRO}_2^-$), гидроксила радикала ($\cdot\text{OH}$), пероксила радикала ($\cdot\text{RO}_2$). Также образуются частицы активного азота: окись азота ($\cdot\text{NO}$), диоксид азота ($\cdot\text{NO}_2$), пероксинитрит (ONOO^-).

В условиях СД образование активных форм кислорода происходит за счет ряда процессов:

- 1) истощение NADPH путем активации полиолового пути окисления глюкозы и, как следствие, снижение активности важного антиоксиданта – глутатиона;
- 2) повышенное количество диацилглицерола активирует протеинкиназу C. Далее под действием протеинкиназы C происходит индукция фермента, образующего супероксид NADPH оксидазы в эндотелиальных и гладкомышечных клетках;
- 3) образование КППГ вызывает продукцию ROS;
- 4) активация NADPH оксидазы в гладкомышечных и эндотелиальных клетках, как известно, является одним из самых важных источников ROS. Этот фермент активируется под воздействием протеинкиназы C, конечных продуктов гликирования, инсулина и ангиотензина II;
- 5) важным местом гиперпродукции ROS является дыхательная цепь митохондрий. В нормальных условиях подавляющая часть кислорода расходуется в митохондриях для синтеза АТФ и только 1–2 % идет на синтез активных форм кислорода для физиологических потребностей. В условиях СД это соотношение сдвигается в сторону синтеза супероксида.

Повышенное количество активных форм кислорода (особенно супероксида аниона) вызывает нарушение синтеза и активности NO – главного антиатерогенного вещества эндотелия. При соединении с NO супероксид анион образует сильный оксидант – пероксинитрит (ONOO^-), в результате чего NO теряет свою биологическую активность и антипролиферативные свойства. Пероксинитрит путем нитрирования белков вызывает деструкцию клеток, нитрирование, в свою очередь, угнетает работу калиевых каналов, которые ответственны за вазорелаксацию. Также пероксинитрит имеет свойство повреждать ДНК. Повреждение ДНК – неотъемлемый стимул для активации нуклеарного фермента поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) [11, 12]. Данный фермент истощает резервы внутриклеточного

NAD⁺, тем самым понижает уровень гликолиза, тормозит транспорт электронов и образование АТФ, блокирует активность глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы GAPDH, что приводит к ЭД и развитию диабетических осложнений.

Также на фоне ОС в результате разобщения eNOS происходит снижение синтеза NO. В физиологических условиях eNOS является димером и продуцирует NO. Для синтеза NO необходимо действие кофактора – тетрагидробиоптерина BH₄, при дефиците этого вещества действие фермента смещается в сторону синтеза супероксида. Пероксинитрит окисляет тетрагидробиоптерин, что вызывает разобщение eNOS и продуцирование супероксида аниона вместо NO. Избыточное образование супероксидных и гидроксильных радикалов инициирует окисление ЛПНП [11, 18, 20].

Заключение

Таким образом эндотелиальные клетки являются мишенью при диабете, а ЭД играет ведущую роль в развитии сосудистой патологии при этом заболевании. Особенно рельефно представлены процессы ЭД у лиц с ранней (микроальбуминурия) или поздней (протеинурия) нефропатией. У таких пациентов редуцирована вазодилатация, обусловленная NO, значительно повышены уровни фактора Виллебранда, тромбомодулина, селектина, тканевого активатора плазминогена и его ингибитора, четвертого типа коллагена, что приводит к органическим изменениям в сосудистой стенке и прогрессированию васкулопатии. Вероятно, ЭД является и следствием диабетического процесса, и триггером сосудистого поражения. Остается актуальным изучение ее детерминант и прогностического значения, характера сосудистой реактивности, липидных, гемостатических, микроэлементных, а также генетических аспектов у пациентов с СД второго типа. Дальнейшее изучение данной проблемы позволит уточнить клинические особенности, оценить взаимосвязь этих процессов и позволит разработать новые терапевтические подходы лечения.

В статье представлены результаты выполнения бюджетного проекта НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН № 0324–2018–0001, рег. № АА-АА-А17–117112850280–2 «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

Список литературы

- Афонасьева Т.М. Эндотелиальная дисфункция, возможности ранней диагностики. // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2016. № 11. С. 101–104.
- Багдулина Е.Н., Федорова Е.А., Цыганкова О.В., Бондарева З.Г., Старичков А.А. Взаимосвязи антропометрических характеристик с уровнями фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола у женщин молодого возраста, страдающих артериальной гипертензией. // Электронный журнал «Медицина и образование в Сибири». 2013. № 6. http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1174 (15.01.2019)
- Денисенко М.Н., Генкель В.В., Шапошник И.И. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом периферических артерий. // Казанский медицинский журнал. 2016. № 5. С. 691–695.
- Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. // Казанский медицинский журнал. 2015. № 4. С. 659–665.
- Николаев К.Ю., Байрамова С.С., Цыганкова О.В., Лифшиц Г.И. Эндотелий-зависимая сосудистая реактивность при сахарном диабете 2 типа. // Клиническая практика. 2017. № 4. С. 61–65.
- Хрипун И.А., Дзантиева Е.О., Воробьев С.В., Гусова З.Р., Моргунов М.Н., Белоусов И.И., Коган М.И. Маркеры эндотелиальной дисфункции у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и их клиническое значение. // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. № 3. С. 470–472.
- Шалимова А.С., Кочуева М.Н. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. № 2. С. 130–131.
- Godo S., Shimokawa H. Endothelial Functions. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2017. Vol. 37. No. 9. P. 108–114.
- Incalza M.A., D'Orta R., Natalicchio A., Perrini S., Laviola L., Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. Vascular pharmacology. 2018. Vol. 100. P. 1–19.
- Konukoglu D., Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2017. Vol. 956. P. 511–540.
- Исламгалиева З.М., Хусаинова Л.Н., Мингазетдинова Л.Н., Мутаева Э.Г. Оценка эндотелиальной дисфункции и ангиогенеза у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5. С. 123.
- Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Титаренко М.Н., Пастухова О.Р. Функциональное состояние эндотелия и почек у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. // Архив внутренней медицины. 2015. № 4. С. 31–33.
- Чухловин А.Б., Елшин Н.Д., Кузубова Н.А., Тотьмян А.А. Эндотелиальная дисфункция: связь с функциональными вариантами клинически значимых генов. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2014. № 8. С. 13–21.
- Brownlee M., Giacco F. Oxidative stress and diabetic complications. Circulation research. 2010. Vol. 107. No. 9. P. 1058–1070.
- Lu Q., Wang W.W., Zhang M.Z., Ma Z.X., Qiu X.R., Shen M., Yin X.X. ROS induces epithelial-mesenchymal transition via the TGF- β 1/PI3K/Akt/mTOR pathway in diabetic nephropathy. Experimental and Therapeutic Medicine. 2019. Vol. 17. No. 1. P. 835–846.
- Nikula T.D. Development factors of endothelial dysfunction in patients with gout and arterial hypertension. // Modern science. 2017. No. 2. P. 215–222.
- Polovina M.M. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders. // Postgraduate Medical. 2014. No. 2. P. 38–53.
- Prentki M., Ruderman N.B., Carling D., Cacicedo J.M. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. // Journal of Clinical Investigation. 2013. Vol. 123. No. 7. P. 2764–2772.
- Shah M.S., Brownlee M. Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes. // Circulation Research. 2016. Vol. 118. No. 11. P. 1808–1829.
- Ramana K.V., Srivastava S., Reddy A.B. Immune, Inflammatory, and Oxidative Responses in Cardiovascular Complications. // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2016. Vol. 2016. P. 6858402. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6858402> (29.08.2019).

Для цитирования: Байрамова С.С., Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Старичкова А.А. Механизмы формирования дисфункции эндотелия при инсулинорезистентных состояниях. Медицинский алфавит. 2020; [27]: 32–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-27-32-36>.

For citation: Bayramova S.S., Tsygankova O.V., Nikolayev K. Yu., Starichkova A.A. Mechanisms for forming endothelium dysfunction in insulin-resistant conditions. Medical alphabet. 2020; [27]: 32–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-27-32-36>.

DOI: 10.33667/2078-5631-2020-27-36-39

Проблема интерпретации результатов определения IgG к вирусу кори методом иммуноферментного анализа

А.А. Ерещенко, ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой

О.А. Гусякова, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой

С.И. Мурский, ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой

А.В. Халиулин, старший преподаватель кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой

А.И. Габрильчак, ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой

Т.Р. Никитина, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара

Problem of interpreting results of determination of IgG to measles virus by enzyme immunoassay

A.A. Ereshchenko, O.A. Gusyakov, S.I. Murskiy, A.V. Khaliulin, A.I. Gabrilchak, T.R. Nikitina
Samara State Medical University, Samara, Russia