

Ассоциации функциональных и биохимических параметров дисфункции эндотелия у женщин в постменопаузе с различным состоянием углеводного обмена

Руюткина Л.А.¹, Исхакова И.С.¹, Николаев К.Ю.², Руюткин Д.С.¹

¹ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск

²ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск

Многие вопросы регуляции реологических и сосудистых свойств в норме и при нарушениях углеводного обмена остаются неясными, что важно в патогенезе ангиопатий. Так, отсутствуют сведения о функциях эндотелия по вазомоциям в условиях окклюзии. Особое внимание привлекают женщины в ранней постменопаузе, когда нередко клинически манифестируют метаболические и гемодинамические нарушения.

Цель. Изучить ассоциации клинических и биохимических показателей с микроциркуляторными параметрами эндотелиального диапазона у постменопаузальных женщин в естественной постменопаузе при различном состоянии углеводного обмена.

Материалы и методы. Обследованных 94 постменопаузальных женщины разделили на 3 группы: 52 с сахарным диабетом 2 типа (СД2) составили группу 1; 16 с предиабетом — группу 2; 26 с нормогликемией — группу 3. Определяли показатели: антропометрические, гликемии натощак, гликированный гемоглобин, липидограмму; фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и эндотелин-1. Микроциркуляцию оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Статистический анализ проводили с помощью программ SPSS (версия 17.0).

Результаты. Параметры ЛДФ в группе 3 достоверно различались с группой 1 во время окклюзионной пробы и при реперфузии; с группой 2 — в условиях базального кровотока. В группе 1 при окклюзии PMfEi (частота колебаний микрокровотока) была выше, а SO2aEi (амплитуда колебаний сатурации) ниже, чем в группе 3. Показатели VraEr и Vra/mEr в период восстановления кровотока в группе 1 и VrfEf при регистрации базального кровотока в группе 2 превышали таковые группы 3 (параметры Vr отражают вклад колебаний относительного объема фракции эритроцитов в зондируемом участке кожи в модуляцию сосудистого тонуса). В группе 1 окклюзионные показатели ЛДФ коррелировали с OT, VEGF и параметрами липидограммы, реперфузионные параметры VraEr — с показателями систолического АД, липидограммы. В группе 2 параметр VrfEf обратно коррелировал с показателем VEGF; в группе 3 показатель PMfEi — с показателями эндотелина-1.

Заключение. Выявлены ассоциации метаболических, антропометрических, гемодинамических факторов и биохимических маркеров дисфункции эндотелия с параметрами микроциркуляции в различных режимах (базальном, окклюзионном, реперфузионном) эндотелиального диапазона у постменопаузальных женщин в зависимости от состояния углеводного обмена. Детализировано влияние возраста на вазомоции микроциркуляторного русла.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия; сахарный диабет 2 типа; предиабет; лазерная доплеровская флоуметрия; вазомоции

Correlations between functional and biochemical parameters of endothelial dysfunction in postmenopausal women with normal and impaired carbohydrate metabolism

Ruyatkina L.A.¹, Iskhakova I.S.¹, Nikolaev K.Y.², Ruyatkin D.S.¹

¹Novosibirsk state medical university, Russian Federation

²Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

Most of the questions regarding vascular and rheological regulation related to normal health and disorders of carbohydrate metabolism remain unclear, which is important in the pathogenesis of angiopathy. Consequently, in the literature, there is no information about the function of endothelial vasomotion during occlusion. The present study investigated early postmenopausal women, when clinical, metabolic, and hemodynamic disturbances often manifest.

Aim. To study the association between clinical and biochemical indicators of endothelial microcirculation in naturally postmenopausal women with different carbohydrate metabolism statuses.

Materials and methods. We surveyed 94 postmenopausal women who were divided into three groups based on their carbohydrate metabolism status: group 1, type 2 diabetes mellitus ($n = 52$); group 2, prediabetes ($n = 16$); group 3, normoglycemia ($n = 26$). The following indicators were assessed: lipid profiles and anthropometric fasting plasma glucose, glycated hemoglobin, vascular endothelial growth factor (VEGF), and endothelin-1 levels. Microcirculation was evaluated by laser Doppler flowmetry (LDF). Statistical analysis was performed using SPSS software (version 17.0).

Results. LDF parameters in group 3 were significantly different from group 1 during occlusion and reperfusion and also from group 2 in basal blood flow. During occlusion, the frequency of microcirculation oscillation was higher in group 1, whereas the amplitude of oxygen saturation oscillation was lower in group 3 than those in group 2. *VraEr* and *Vra/mEr* indicators during reperfusion in group 1 and *VrfEf* during basal blood flow in group 2 were higher than those in group 3; *Vr* parameters reflect the contribution of fluctuations in the relative erythrocyte volume in the probed area of skin to the modulation of vascular tone. In group 1, occlusal LDF indicators correlated with waist circumference, whereas VEGF, lipid profile parameters, and reperfusion parameters, *VraEr* correlated with systolic blood pressure and lipid profile. In group 2, *VrfEf* inversely correlated with VEGF levels, and in group 3, the frequency of microcirculation oscillation inversely correlated with endothelin-1 levels.

Conclusions. We revealed the associations of metabolic, anthropometric, and hemodynamic factors as well as biochemical markers of endothelial dysfunction with microcirculation parameters in various modes of endothelial activity (basal, occlusion, and reperfusion) in postmenopausal women according to their carbohydrate metabolism status; we also describe the effect of age on microvasculature vasomotion.

Key words: endothelial dysfunction; type 2 diabetes mellitus; prediabetes; Laser Doppler Flowmetry; vasomotions

DOI: 10.14341/DM7561

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), которые часто считаются «мужской» проблемой, являются основной причиной смерти женщин, что во многом ассоциировано с наступлением менопаузы [1]. При этом важнейшим фактором риска кардиоваскулярной смертности является сахарный диабет 2 типа (СД2), отсутствие стабильного контроля которого определяет развитие макро- и микрососудистых осложнений этого заболевания. По данным IDF 2013 года, апогей заболеваемости СД2 снизился до возраста 45–55 лет, совпадая по времени с диапазоном естественной постменопаузы.

В патогенезе как ССЗ, так и осложнений СД2, важную роль играют расстройства реологических свойств крови и микроциркуляции [2]. Помимо нервных и местных механизмов контроля микрокровотока в коже, определенную роль играют изменения просвета сосудов, называемые вазомоциями, происхождение которых не полностью выяснено. Под вазомоциями понимают ритмические колебания микрососудов, которые определяются эндотелиальными, нейрогенными, миогенными и другими факторами. Высказано мнение, что сдвиги вазомоций приводят к нарушению кислородтранспортной функции крови, что влечет за собой нарастание ишемии тканей. Поэтому в последние десятилетия кровотоки в системе микрососудов при СД2 привлекает к себе все большее внимание.

Из различных методологических подходов к оценке микроциркуляции наиболее распространена лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), неинвазивный метод, позволяющий не только оценить общий уровень периферической перфузии, но и выявить особенности регуляции кровотока в микроциркуляторном русле (МЦР). ЛДФ оценивает показатели микрогемодинамики *in vivo* без прямого контакта с микрососудами [3]. Параметры ЛДФ-граммы могут быть также использованы для оценки степени эндотелиальной дисфункции (ЭД) [4].

С позиции стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе представляется важным раннее выявление субклинического поражения органов-мишеней при помощи современных неинвазивных методов исследования. Несмотря на определенные успехи в изучении потоковых свойств крови на уровне МЦР,

основное внимание уделялось базальному кровотоку и вазомоциям. Полученные в целом ряде исследований данные противоречивы [5–10]. Однако большинство авторов считают, что базальная эндотелиальная активность у пациентов с СД2 ниже, чем у здоровых лиц [5, 7, 8, 11]. При этом влияние окклюзии на эндотелиальные вазомоторные параметры микроциркуляторного кровотока при различных нарушениях углеводного обмена остается неизученным, что и определило проведение настоящего исследования.

Цель

Изучить ассоциации клинических и биохимических показателей с микроциркуляторными параметрами эндотелиального диапазона у женщин в естественной постменопаузе при различном состоянии углеводного обмена.

Материалы и методы

Обследованные 94 женщины $58,0 \pm 5,9$ лет в естественной постменопаузе (продолжительность $8,4 \pm 6,9$ лет) были разделены на три группы в зависимости от состояния углеводного обмена (ВОЗ, 1999–2013), оцененного по уровням глюкозы цельной капиллярной крови натощак и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Группу 1 составили 52 пациентки $58,6 \pm 5,5$ лет с СД2 (из них 5 были *drug naïve*, у 22 – монотерапия метформином, комбинации метформина с препаратами сульфонилмочевины либо глиптинами получали 25 женщин); группу 2 – 16 женщин $61,1 \pm 6,5$ лет с впервые диагностированным предиабетом; группу 3 (контрольную) – 26 женщин $54,9 \pm 4,9$ лет без нарушений углеводного обмена (НУО) ($p_{1-3}=0,005$, $p_{2-3}=0,001$). Артериальную гипертензию (АГ) в группах 1–3 имели соответственно 46, 10 и 4 человека; длительность периода постменопаузы составила $8,8 \pm 6,1$; $12,7 \pm 8,8$ и $4,8 \pm 5,0$ лет ($p_{1-3}=0,006$, $p_{2-3}=0,004$). У всех обследованных женщин отсутствовала алкогольная и табачная зависимость.

Оценивали антропометрические параметры: индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ), уровни ар-

териального давления (АД). Определяли показатели углеводного обмена: гликемию плазмы капиллярной крови натощак (ГПН) глюкозооксидазным методом, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) на автоанализаторе (Siemens, Германия—США); липидные параметры: триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) и липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) — колориметрическим методом, индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле (ОХС-ЛПВП)/ЛПВП. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и эндотелин-1 определяли методом иммуноферментного анализа.

Состояние микроциркуляции оценивали методом ЛДФ, основанным на зондировании ткани лазерным излучением с помощью компьютеризированного анализатора ЛАКК-М исполнение 1 (НПП «Лазма», Россия), сочетающего две диагностические технологии: лазерную доплеровскую флоуметрию и оптическую тканевую оксиметрию [3]. С помощью вейвлет-анализа оценивали функционирование активных (эндотелиальных, нейрогенных и миогенных) и пассивных (кардиальных и респираторных) факторов регуляции микроциркуляции. Для анализа резервных возможностей микрокровотока проводили окклюзионную пробу. Рассчитывались показатели базальный — $VrEf$ (пиковая частота колебаний относительного объема фракции эритроцитов в зондируемом участке кожи в эндотелиальном диапазоне); окклюзионные: $PMfEi$ (пиковая частота колебаний кровотока в эндотелиальном диапазоне) и SO_2aEi (пиковая амплитуда колебаний сатурации в эндотелиальном диапазоне) и постокклюзионные: $VraEr$ (пиковая амплитуда колебаний относительного объема фракции эритроцитов в зондируемом участке кожи в эндотелиальном диапазоне), Vra/mEr (вклад амплитуды колебаний относительного объема фракции эритроцитов в зондируемом участке кожи в модуляцию сосудистого тонуса относительно среднего арифметического значения показателя микроциркуляции в эндотелиальном диапазоне).

Статистический анализ проводили с помощью программ SPSS (версия 17.0). Рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ) для нормально распределившихся параметров; при негаусовском распределении — медиану (Me), интерквартильный диапазон (25;75%); проводили корреляционный анализ по Спирмену и парциальный корреляционный анализ; сравнение 3 групп при помощи поправки Бонферрони с использованием критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости $p \leq 0,05$. Все участники исследования подписывали информированное согласие. Диссертационная работа, в рамках которой проведено данное исследование, одобрена Комитетом по Этике ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России», протокол №19 от 18 декабря 2009 года.

Результаты

В группах пациенток с НУО средние значения ИМТ достоверно превышали таковые в группе 3, маркируя

преобладание ожирения (табл. 1), с избытком абдоминальной жировой ткани, в значительно большем объеме при наличии СД2. Средние уровни АД систолического (АДс) и диастолического (АДд) в группах соответствовали (ВОЗ, 1999) категории повышенного нормального АД (см. табл. 1), свидетельствуя о контролируемой АГ. Показатели АДс в группе 3 были ниже, чем у женщин с СД2. Характеристики углеводного обмена в группах 1–2, ГПН и HbA_{1c} , соответственно основному маркирующему критерию НУО, достоверно превышали соответствующие параметры контрольной группы. В группе 3 отмечен изолированно более высокий уровень ЛПНП без повышения ИА в сравнении с группой 1, при том, что пациентки с СД2 имели метаболическую липидную триаду (табл. 1). Возможно, показатели ЛПНП у женщин без НУО можно объяснить отсутствием ограничений в рационе питания; факторы, часто сочетающиеся с повышением ЛПНП, у большинства женщин этой группы отсутствовали (сердечно-сосудистые заболевания, гипотиреоз) или были выражены незначительно (избыточная масса тела).

Нами выявлен ряд достоверных различий между группами по параметрам эндотелиальной дисфункции (табл. 2) и ЛДФ эндотелиального диапазона (табл. 3). Уровни VEGF в группах 2 и 3, не различаясь между собой, превышали аналогичные показатели в группе 1; показатели эндотелина-1 в исследованных группах были сравнимы (табл. 2).

При исследовании ЛДФ (табл. 3) группы 1 и 3 достоверно различались между собой по $PMfEi$ и SO_2aEi во время окклюзионной пробы, а также по $VraEr$ и Vra/mEr в период восстановления кровотока; группы 2 и 3 — по $VrEf$ во время базальной записи. С учетом различий сравниваемых групп по возрасту, для проверки достоверности выявленных межгрупповых различий был проведен парциальный корреляционный анализ в выборке обследованных лиц с СД2 и без НУО с использованием в качестве контрольной переменной возраста. Выявлено, что обратная связь между отсутствием НУО и $PMfEi$ не достоверна ($r = -0,145$; $p = 0,130$), а прямые ассоциации между отсутствием НУО и SO_2aEi , а также с $VraEr$ и Vra/mEr статистически значимы ($r = 0,232$; $p = 0,035$; $r = 0,259$; $p = 0,017$ и $r = 0,375$; $p = 0,001$ соответственно). Таким образом, отсутствие достоверной ассоциации между НУО и $PMfEi$ свидетельствует о решающем влиянии возраста на эту связь. При проведении парциального корреляционного анализа в выборке лиц с предиабетом и нормогликемией с использованием возрастной переменной в качестве контроля, обнаружена достоверная корреляция отсутствия НУО с $VrEf$ ($r = -0,402$; $p = 0,008$).

В группе 1 параметры $PMfEi$ коррелировали с ОТ ($r = 0,34$, $p = 0,034$) и VEGF ($r = -0,44$, $p = 0,012$); SO_2aEi — с показателями триглицеридов ($r = 0,36$, $p = 0,03$) и ЛПНП ($r = 0,37$, $p = 0,027$) и ИА ($r = 0,36$, $p = 0,033$). После восстановления кровотока выявлены достоверные корреляционные связи следующих параметров ЛДФ: $VraEr$ с показателями АДс ($r = -0,33$, $p = 0,027$); Vra/mEr — с показателями АДс ($r = -0,34$, $p = 0,023$) и ИА ($r = 0,34$, $p = 0,032$).

Таблица 1

Сравнение клинических и биохимических показателей между группами обследованных женщин, $M \pm SD$ и Me (25; 75%)

Показатель	Группа 1, n=52	Группа 2, n=16	Группа 3, n=26	* – p_{1-3} ** – p_{1-2} *** – p_{2-3}
ОТ, см	102,0±14,4	93,7±18,0	84,8±10,5	0,000*
ИМТ, кг/м ²	33,4±6,1	31,0±7,5	25,8±4,1	0,001* 0,017***
АДс, мм рт.ст.	137,1±10,8	133,1±7,3	129,9±10,1	0,006*
АДд, мм рт.ст.	85 (76,3; 90)	84 (80; 89,8)	80 (78,8; 85)	$p > 0,05$
ГПН, ммоль/л	6,6±1,2	5,4±0,8	5,1±0,6	0,000* 0,000**
НbA _{1c} , %	7,3±1,1	6,2±0,2	5,5±0,4	0,000* 0,001** 0,000***
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,5±0,4	1,6±0,3	0,000* 0,009**
ЛПНП, ммоль/л	3,4±1,4	4,1±1,2	4,1±0,9	0,033*
ТГ, ммоль/л	2,1 (1,6; 2,8)	1,2 (1,2; 1,5)	1,3 (1,1; 1,6)	0,001* 0,000**
ИА, усл.ед.	4,4±1,6	3,6±1,6	2,9±0,7	0,000*

Примечание: p – достоверность различий между группами

Таблица 2

Сравнение биохимических параметров эндотелиальной дисфункции между группами обследованных женщин, Me (25; 75%)

Показатель	Группа 1, n=52	Группа 2, n=16	Группа 3, n=26	* – p_{1-3} ** – p_{1-2} *** – p_{2-3}
VEGF, пг/мл	66,3 (51,3; 90,3)	163,7 (78,4; 211,9)	149,3 (71,2; 232,3)	0,000* 0,018** >0,05***
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,188 (0,175; 0,199)	0,194 (0,170; 0,200)	0,186 (0,170; 0,196)	>0,05

Примечание: p – достоверность различий между группами

Таблица 3

Сравнение показателей ЛДФ эндотелиального диапазона, базальных, окклюзионных и реперфузионных, между группами обследованных женщин, Me (25; 75%)

VrEf, Гц	0,0190 (0,0150; 0,0200)	0,0195 (0,0183; 0,0200)	0,0180 (0,0120; 0,0190)	0,013***
PMfEi, Гц	0,0190 (0,0180; 0,0200)	0,0180 (0,0180; 0,0185)	0,0180 (0,0180; 0,0190)	0,042*
SO2aEi, перф.ед.	0,460 (0,245; 0,583)	0,550 (0,395; 0,665)	0,530 (0,410; 0,800)	0,043*
VraEr, перф.ед.	0,250 (0,135; 0,393)	0,260 (0,143; 0,365)	0,325 (0,258; 0,428)	0,043*
Vra/mEr, перф.ед.	2,43 (1,43; 3,19)	2,72 (1,89; 4,17)	3,27 (2,41; 4,24)	0,007*

Примечание: p – достоверность различий между группами

В группе 2 показатель VrEf имел обратную корреляционную зависимость с показателем VEGF ($r = -0,54$, $p = 0,045$). В группе 3 выявлена обратная корреляционная ассоциация PMfEi с показателем эндотелина-1 ($r = -0,51$, $p = 0,016$).

Обсуждение

МР находится под многоуровневым контролем, который организован через систему с обратной связью. В процессе самоорганизации кровотока эндотелиальная активность, нейрогенный и миогенный механизмы контроля, пульсовые и дыхательные ритмы образуют положительные и отрицательные обратные связи [12].

Колебания вблизи 0,01 Гц – более медленные по сравнению с частотой нейрогенных и миогенных колебаний, обусловлены функционированием эндотелия

и отождествляются с периодическими изменениями концентрации вазодилатора NO [13]. Kvandel P. et. al. (2003) обосновали, что среди двух вазодилаторов из ряда вазоактивных субстанций, выделяемых эндотелием – оксида азота (NO) и простагландинов (PGs), – только NO ответствен за сокращение миоцитов с частотой около 0,01 Гц [12]. Эндотелиальный выброс NO включен в физиологическую регуляцию мышечного тонуса и играет важную роль в регуляции давления и распределения потока крови [13]. Роль эндотелия в качестве местного регулятора сосудистого тонуса в коже подтверждена [3], а параметры ЛДФ-граммы позволяют оценить степень ЭД и адекватно отражают состояние кровотока в сосудах МЦР исследуемых тканей [4, 12, 13].

При исследовании ЛДФ (табл. 3) нами выявлен ряд различий между группами 1 и 3 по показателям: базальному, окклюзионному и в период реперфузии. Проведен-

ный парциальный корреляционный анализ в выборке обследованных лиц с СД2 и без НУО с использованием в качестве контрольной переменной возраста позволил уточнить влияние этого параметра на выявленные изменения микрокровотока. Так, базальный показатель в группе здоровых женщин, $V_{rf}E_f$, достоверно коррелировал с отсутствием НУО ($r=-0,40$; $p=0,008$). В то же время отсутствие достоверной ассоциации между НУО и окклюзионным параметром, $PMfE_i$, свидетельствует о решающем влиянии возраста на эту связь. При этом у другого окклюзионного параметра, SO_2aE_i , отражающего сатурацию в эндотелиальном диапазоне, ассоциация с отсутствием НУО ($r=0,23$; $p=0,035$) не зависела от возраста. Также не зависели от возраста связи реперфузионных показателей, $V_{ra}E_g$ и V_{ra}/mE_g , с отсутствием НУО ($r=0,26$; $p=0,017$ и $r=0,38$; $p=0,001$ соответственно).

В доступной нам литературе отсутствуют сведения о функциях эндотелия по вазомоциям в условиях окклюзии, в то время как базальный кровоток оценен в целом ряде исследований. В одной из стартовых работ у пациентов с СД показано значительное снижение базальных вазомоций в диапазоне колебаний низких частот (0,1 Гц) [5]; эти больные значительно отличались от выборки в нашем исследовании с большей длительностью СД2 и HbA_{1c} ($17,1 \pm 2,3$ года и $9,1 \pm 0,4\%$ соответственно). В схожей по возрасту ($58 \pm 8,2$ лет) группе пациентов ранее также обнаружено усиление вазодилатации при СД2 в сравнении со здоровыми [6]. Однако Muris D.M. и соавт. (2014) в выборке, сравнимой по возрасту и ОТ, но с меньшими значениями HbA_{1c} , не выявили различий в эндотелиальном диапазоне между здоровыми и пациентами с СД2 [7]. Во всех указанных выше исследованиях гендерные различия не были значимыми. Отметим, что значения базальной эндотелиальной активности у пациентов с СД2 еще ниже, чем у здоровых пожилых пациентов [8].

Также в период ишемии у женщин с СД2 нами выявлена прямая корреляционная связь параметра $PMfE_i$ с ОТ ($r=0,34$, $p=0,034$). Мы не обнаружили данные о связях вазомоций эндотелиального диапазона с антропометрическими параметрами при ишемии. Однако в ряде исследований базального кровотока было продемонстрировано снижение функции эндотелия у пациентов с абдоминальным ожирением. Так, в коже пациентов с СД2 без сердечно-сосудистой патологии показана обратная связь ОТ с вазомоциями независимо от пола во всех частотных диапазонах, включая эндотелиальный [7]. Обследуемые были схожи с нашей выборкой по возрасту и ОТ, но отличались меньшим значением HbA_{1c} . По данным Walther G. и соавт. (2015), колебания в эндотелиальном диапазоне в ответ на ионофорез ацетилхолина и нитропруссиды натрия находились преимущественно в обратной зависимости от абдоминального жира, независимо от наличия метаболического синдрома, СД2 или отсутствия таковых [14]. Уже у детей наличие ожирения в структуре МС ведет к снижению участия в регуляции базального кровотока механизмов, отражающих эндотелиальную активность сосудов артериолярного звена, на-

растанию сосудистого тонуса и усугублению стазических расстройств [11].

В то же время Sanip Z. и соавт. (2012) не выявили связи между базальными эндотелиальными колебаниями микрососудов и индексами ожирения у женщин $34,9 \pm 7,9$ лет в выборке с ИМТ $32,9 \pm 4,8$ кг/м², сравнимым с группой 1 в нашем исследовании [9]. Однако эти женщины были моложе и без СД. Seywert A.J. и соавт. (2004) также не обнаружили разницы между здоровыми женщинами с ожирением в пре- и постменопаузе по интенсивности реактивной гиперемии после окклюзионной пробы на руке [10].

Таким образом, есть основания предположить, что полученная нами прямая связь параметра $PMfE_i$ в условиях окклюзии с ОТ у пациенток с СД2 является отражением компенсаторных механизмов МЦР на ранних стадиях развития диабета (стаж заболевания в нашем исследовании $5,8 \pm 5,0$ лет). Это согласуется с данными о том, что при манифестации сахарного диабета диабет 1 типа (СД1) наблюдается ускорение кровотока в микрососудах за счет повышенной выработки NO в ответ на гипергликемию [15]; в то время как хроническая гипергликемия приводит к снижению концентрации NO и преобладанию вазоспазма на уровне МЦР [15].

Нами получены достоверные корреляции показателей липидов с параметрами микроциркуляции в эндотелиальном диапазоне частот у пациенток с СД2. Параметр SO_2aE_i , указывая на пиковую амплитуду колебаний сатурации в эндотелиальном диапазоне во время трехминутной ишемии при проведении окклюзионной пробы, прямо коррелирует с показателями триглицеридов и ЛПНП. Вероятно, это связано с большей вязкостью крови при дислипидемии [6, 16] и, соответственно, большим объемом фракции эритроцитов в зондируемом участке кожи. Предположительно, этот же механизм может объяснить и наличие связи V_{ra}/mE_g с индексом атерогенности в период восстановления кровотока после ишемии у пациенток с СД2. При этом оба параметра ЛДФ у женщин в группе с СД2 были достоверно ниже таковых в группе без НУО (табл. 3). Ранее было сообщено о влиянии липидного спектра крови на состояние микроциркуляции в ходе проведения окклюзионной пробы, что авторы связали со снижением постишемической вазодилатации у пациентов с ожирением именно с сопутствующей дислипидемией (снижение ЛПВП и повышение триглицеридов) [17]. Полагаем, что выявленные изменения согласуются с гипотезой глюколипотоксичности с последующей активацией оксидативного стресса при СД2 и ролью этих факторов в генезе микро- и макроангиопатий [18].

Ранее Kraemer R. и соавт. (2012) показали, что при регистрации базального микрокровотока в коже тыльной поверхности рук у людей среднего и пожилого возраста сатурация кислородом SO_2 выше у здоровых в сравнении с больными СД [19]. Нами выявлены аналогичные изменения у женщин и при окклюзии: параметр SO_2aE_i в группе здоровых был достоверно выше, чем в группе больных СД2 (табл. 3). Также показано, что при базальном кро-

вотке среднее относительное насыщение кислородом МЦР (параметр SO_2) и индекс перфузионной сатурации кислорода (Sm), характеризующий связь между потоком крови в МЦР и не потребленным тканями кислородом, повышены в группе СД2 ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем [6]. То есть, имеющаяся в группе СД2 повышенная базальная сатурация крови может свидетельствовать о высоком риске развития неблагоприятных изменений в тканях.

Нами выявлен ряд достоверных различий между группами по параметрам эндотелиальной дисфункции (см табл. 2). Обосновано мнение, что ЭД с нарушениями физиологических механизмов вазодилатации является связующим звеном между развитием и прогрессированием течения СД и сердечно-сосудистых заболеваний [20]. ЭД может быть определена как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ, уровень которых коррелирует с выраженностью ЭД. В нашей работе уровни VEGF в группах 2 и 3, не различаясь между собой, превышали аналогичные показатели в группе 1; показатели эндотелина-1 в исследованных группах были сравнимы (табл. 2).

Парадоксально низкий уровень VEGF у пациентов с СД2 может быть объяснен ингибирующей активностью оксида азота (NO). Известно, что VEGF стимулирует высвобождение NO как трофического фактора для эндотелия, при этом сам является сильным митогеном для эндотелиоцитов. Эта реакция регулируется по принципу обратной связи [21]: повышенный уровень NO подавляет активность VEGF. Со временем при диабете этот процесс нарушается, происходит разобщение оси «NO-VEGF», и несдерживаемый высокий уровень фактора роста эндотелия сосудов приводит к развитию и прогрессированию осложнений [22]. Однако на раннем этапе ЭД, вследствие «NO-стресса» и усиленной инактивации оксида азота, его уровни могут быть многократно повышены [23], что при небольшом стаже СД2 (в нашем исследовании), возможно, приводит к временному подавлению концентрации VEGF в крови. Можно предположить «медовый месяц ЭД» по аналогии с «медовым месяцем СД»; далее, при прогрессировании диабета и ЭД происходит истощение NO-компенсаторного синтеза и рост VEGF, приводящий к дебюту микрососудистых осложнений.

При ишемии параметр $PMfEi$ в группе 1 обратно коррелировал с показателем VEGF ($r = -0,44$, $p = 0,012$), а в группе 3 — с показателем эндотелина-1 ($r = -0,51$, $p = 0,016$). Подобных данных в доступной нам литературе мы не обнаружили. Известно, что VEGF усиливает вазодилатацию [24], а эндотелин-1 — один из самых мощных вазоконстрикторов. В группе женщин без НЮ в условиях ишемии при повышении эндотелина-1 и, соответственно, усилении вазоконстрикции, логично уменьшается показатель перфузии. При наличии СД2 уменьшение VEGF (табл. 2) не вызывает снижения перфузии, а наоборот, обуславливает его усиление. Полагаем, что полученные нами данные отражают измене-

ние баланса эндотелиальных механизмов вазодилатации у больных СД2.

Также при регистрации базального кровотока у женщин с предиабетом мы обнаружили более высокие показатели $VrfEf$ ($p = 0,013$) в сравнении со значениями контрольной группы (табл. 3). Отметим, что показатель Vr характеризует процентное содержание гемоглобина в общем тестируемом объеме биоткани [5]. Известно, что при неконтролируемом СД процесс гликирования гемоглобина крови определяет развитие гипоксии тканей. В этой связи большее значение показателя $VrfEf$ у женщин с предиабетом в сравнении с контролем, вероятно, отражает компенсаторную реакцию в виде повышения содержания гемоглобина на местную гипоксию из-за возрастающего количества его гликированной фракции. Таким образом, именно повышение гемоглобина определяет эндотелиальные вазомоции в группе женщин с предиабетом при базальном кровотоке.

Также в группе предиабета при оценке базального микрокровотока нами обнаружена достоверная обратная ассоциация параметра $VrfEf$ с показателем VEGF ($r = -0,54$, $p = 0,045$). То есть при снижении относительного содержания гемоглобина развивается местная гипоксия, что ведет к повышенной продукции вазодилататоров, в том числе VEGF. Полученные нами данные отражают реципрокные взаимоотношения эндотелиальных вазомоций МЦР с биохимическим показателем функции эндотелия — VEGF.

При проведении окклюзионной пробы в период восстановления кровотока (реперфузии) в группе больных СД2 нами выявлены обратные корреляции показателя систолического АД с $VraEr$ и Vra/mEr (соответственно $r = -0,33$, $p = 0,027$; $r = -0,34$, $p = 0,023$). При этом показатель $VraEr$ у женщин с СД2 был достоверно ниже, чем в группе контроля (табл. 3), а уровни систолического АД, наоборот, превышали контрольные показатели: соответственно $137,1 \pm 10,8$ и $133,1 \pm 7,3$ мм рт.ст. ($p = 0,006$). Кроме этого, показатель $VraEr$, отражающий влияние количества гемоглобина на вазомоции в эндотелиальном спектре, был не только ниже аналогичного в группе здоровых (табл. 3), но и снижался еще больше при повышении АД, усугубляя местную гипоксию. Считаем, что полученные данные отражают влияние АД на нарушение восстановления постокклюзионного кровотока МЦР у больных СД.

Выводы

У пациенток с СД2 в период постменопаузы выявлены прямые ассоциации вазомоций микроциркуляторного русла эндотелиального диапазона в условиях окклюзии с показателями липидного спектра, триглицеридами и ЛПНП (SO_2aEi) и ОТ ($PMfEi$).

У больных СД2 женщин в постокклюзионный период обнаружены обратные связи параметров ЛДФ эндотелиального диапазона ($VraEr$, Vra/mEr) с показателем систолического АД.

Среди изученных параметров ЛДФ у пациенток с СД2 возраст оказывал решающее влияние на окклюзионный параметр, PMFeI, и не влиял на остальные показатели микроциркуляции: базальные, окклюзионный параметр сатурации SO_2aEi и реперфузионные.

Установлено, что в группе постменопаузальных женщин без нарушений углеводного обмена в условиях окклюзии параметры вазодилатации отрицательно коррелировали с эндотелином-1, а в группе с СД2 — с фактором роста эндотелия сосудов VEGF. У женщин

с предиабетом при регистрации базального кровотока показатель VEGF обратно связан с показателем относительного содержания гемоглобина Vt.

Дополнительная информация

Финансирование проведенного исследования осуществлялось за счет личных средств авторов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. Руткина Л.А., Куликов В.Ю., Исхакова И.С., и др. Формирование сахарного диабета 2 типа у женщин в постменопаузе. // Проблемы женского здоровья. — 2014. — Т. 9. — №2 — С.27-35. [Ruyatkina LA, Kulikov VY, Iskhakova IS, et al. Formirovaniye sakharnogo diabeta 2 tipa u zhenchin v menopauze. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2014;9(2):27-35. (In Russ).]
2. Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Синицина Е.Н., и др. Изменения реологических свойств крови у больных с метаболическим синдромом. // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т. 16. — №4 — С.200-204. [Shilov AM, Avshalumov AS, Sinitsina EN, et al. Izmeneniya reologicheskikh svoystv krovi u bol'nykh s metabolicheskim sindromom. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008;16(4):200-204. (In Russ).]
3. Николаев К.Ю., Пархоменко Е.И., Лифшиц Г.И. и др. Воспроизводимость показателей эндотелий-зависимой сосудистой реактивности микроциркуляторного русла. // Омский научный вестник. — 2005. — №1 — С. 198-200. [Nikolaev KY, Parkhomenko EI, Lifshits GI, et al. Vosproizvodimost' pokazateley endoteliy-zavisimoy sosudistoy reaktivnosti mikrotsirkulyatornogo rusla. *Omskiy nauchnyy vestnik*. 2005;(1):198-200. (In Russ).]
4. Герасимчук П.А., Кисиль П.В., Власенко В.Г., и др. Показатели эндотелиальной дисфункции у больных с синдромом диабетической стопы. // Вестник российской академии медицинских наук. — 2014. — №5-6 — С. 107-110. [Gerasymchuk PA, Kisil PV, Vlasenko VG, et al. Endothelial Dysfunction Indicators in Patients with Diabetic Foot Syndrome. *Vestnik rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2014;(5-6):107-110. (In Russ).]
5. Stansberry KB, Shapiro SA, Hill MA, et al. Impaired Peripheral Vasomotion in Diabetes. *Diabetes Care*. 1996;19(7):715-721. doi: 10.2337/diacare.19.7.715
6. Лыченко С.В. Сравнительная характеристика микроциркуляторных и гемореологических изменений у больных со стабильной стенокардией, острым ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа: Автореф. ... канд.мед.наук. — М.; 2012. [Lychenko SV. *Sravnitel'naya kharakteristika mikrotsirkulyatornykh i gemoreologicheskikh izmeneniy u bol'nykh so stabil'noy stenokardiyey, ostrym ishemicheskim insul'tom i sakharnym diabedom 2 tipa* [PhD dissertation]. Moscow; 2012. (In Russ).]
7. Muris DM, Houben AJ, Kroon AA, et al. Age, waist circumference, and blood pressure are associated with skin microvascular flow motion: the Maastricht Study. *J Hypertens*. 2014;32(12):2439-2449; discussion 2449. doi: 10.1097/HJH.0000000000000348
8. Fronek A, Allison M. Noninvasive evaluation of endothelial activity in healthy and diseased individuals. *Vasc Endovascular Surg*. 2014;48(2):134-138. doi: 10.1177/1538574413508229
9. Sanip Z, Ariffin FD, Al-Tahami BA, et al. Obesity indices and metabolic markers are related to hs-CRP and adiponectin levels in overweight and obese females. *Obes Res Clin Pract*. 2013;7(4):e315-320. doi: 10.1016/j.orcp.2012.05.002
10. Seywert AJ, Kubli S, Giusti V, et al. Similarity of cutaneous reactive hyperemia in the forearm of women with and without hyperinsulinemia. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(4):611-615.
11. Никитина Т.А. Состояние центральной и периферической гемодинамики у детей с конституционально-экзогенным ожирением и пубертатно-юношеским диспитуитаризмом: Автореф. ... канд.мед.наук. — Иваново; 2011. [Nikitina TA. *Sostoyaniye tsentral'noy i perifericheskoy gemodinamiki u detey s konstitutsional'no-ekzogennym ozhireniem i pubertatno-yunosheskim dispituitarizmom*. [PhD dissertation]. Ivanovo; 2011. (In Russ).]
12. Kvandil P, Stefanovska A, Veber M, et al. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandines. *Microvascular Research*. 2003;65(3):160-171. doi: 10.1016/S0026-2862(03)00006-2
13. Николаева А.А., Николаев К.Ю., Попова Л.В. Сосудистая реактивность и эндотелиальные дисфункции при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (диагностика, лечение, профилактика). — Новосибирск: ГПНТБ СО РАН; 2006. 192 с. [Nikolaeva AA, Nikolaev KY, Popova LV. *Sosudistaya reaktivnost' i endotelial'nye disfunktsii pri arterial'noy gipertenzii i ishemicheskoy bolezni serdtsa* (diagnostika, lechenie, profilaktika). Novosibirsk: GPNTB SO RAN; 2006. 192 p. (In Russ).]
14. Walther G, Obert P, Dutheil F, et al. Metabolic syndrome individuals with and without type 2 diabetes mellitus present generalized vascular dysfunction: cross-sectional study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(4):1022-1029. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304591
15. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете. // Сахарный диабет. — 1999. — Т. 2. — №1 — С. 2-8. [Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaya VM. Patogenez angiopatyi pri sakharnom diabete. *Diabetes mellitus*. 1999;2(1):2-8. (In Russ).] doi: 10.14341/2072-0351-5725
16. Irace C, Carallo C, Scavelli F, et al. Influence of blood lipids on plasma and blood viscosity. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2014;57(3):267-274. doi: 10.3233/CH-131705
17. Genoud M, Wietlisbach V, Feihl F, et al. Surrogate markers for atherosclerosis in overweight subjects with atherogenic dyslipidemia: the GEMS project. *Angiology*. 2008;59(4):484-492. doi: 10.1177/0003319707307768
18. Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet Med*. 2009;26(12):1185-1192. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02847.x
19. Kraemer R, Kabbani M, Sorg H, et al. Diabetes and peripheral arterial occlusive disease impair the cutaneous tissue oxygenation in dorsal hand microcirculation of elderly adults: implications for hand rejuvenation. *Dermatol Surg*. 2012;38(7 Pt 2):1136-1142. doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02466.x
20. Руткина Л.А., Яхонтов Д.А., Ахмерова Е.В. Факторы, влияющие на сосудистую реактивность и скорость клубочковой фильтрации у больных артериальной гипертензией молодого и среднего возраста в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа. // Артериальная гипертензия. — 2015. — Т. 21. — №30 — С.294-300. [Ruyatkina LA, Yakhontov DA, Akhmerova EV. Factors affecting the vascular reactivity and glomerular filtration rate in young and middle-aged hypertensive patients depending on the presence of type 2 diabetes mellitus. *Arterial Hypertension*. 2015;21(30):294-300. (In Russ).]
21. Nakagawa T. Uncoupling of the VEGF-endothelial nitric oxide axis in diabetic nephropathy: an explanation for the paradoxical effects of VEGF in renal disease. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*. 2007;292(6):F1665-F1672. doi: 10.1152/ajprenal.00495.2006
22. Nakagawa T, Sato W, Kosugi T, Johnson RJ. Uncoupling of VEGF with endothelial NO as a potential mechanism for abnormal angiogenesis in the diabetic nephropathy. *J Diabetes Res*. 2013;2013:184539. doi: 10.1155/2013/184539
23. Руткин Д.С. Особенности анти- и прооксидантного статуса у женщин в зависимости от наличия артериальной гипертензии и функционального состояния яичников: Дис. ... канд.мед.наук. — Новосибирск; 2006. [Ruyatkin DS. *Osobennosti anti- i prooksidantnogo statusa u zhenshchin v zavisimosti ot nalichiya arterial'noy gipertenzii i funktsional'nogo sostoyaniya yaichnikov*. [dissertation]. Novosibirsk; 2006. (In Russ).] Available on: <http://www.disscat.com/content/osobennosti-anti-i-prooksidantnogo-statusa-u-zhenshchin-v-zavisimosti-ot-nalichiya-arterialn>.

24. Коненков В.И., Климонтов В.В. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений. // Сахарный диабет. – 2012. – Т. 15. – №4 – С.17-27.

[Konenkov VI, Klimontov VV. Vasculogenesis and angiogenesis in diabetes mellitus: novel pathogenetic concepts for treatment of vascular complications. Diabetes mellitus. 2012;15(4):17-27. (In Russ).] doi: 10.14341/2072-0351-5533

Руткина Людмила Александровна	д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России», Новосибирск, Российская Федерация E-mail: larut@list.ru
Исхакова Ирина Сергеевна	аспирант кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России», Новосибирск, Российская Федерация
Николаев Константин Юрьевич	д.м.н., профессор, заведующий лабораторией неотложной терапии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»
Руткин Дмитрий Сергеевич	к.м.н., доцент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России», Новосибирск, Российская Федерация
