

Роль эндотелиальной дисфункции в развитии цереброваскулярного поражения у пациентов с сахарным диабетом

¹Кособян Е.П., ¹Ярек-Мартынова И.Р., ²Ясаманова А.Н., ²Колесникова Т.И., ²Мартынов М.Ю.

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

²ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва
(и.о. ректора – член-корр. РАМН, проф. Н.В. Полунина)

В возникновении цереброваскулярного поражения у пациентов с сахарным диабетом важнейшую роль играют эндотелиальная дисфункция и нарушение гемостаза в сосудах головного мозга. На развитие и прогрессирование нарушения микроциркуляции, ишемизации ткани головного мозга оказывают влияние такие факторы, как гипер- и гипогликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, избыточный вес. Для неинвазивной оценки гемодинамических изменений успешно используется транскраниальная доплерография.

Ключевые слова: сахарный диабет, церебральная ангиопатия, эндотелиальная дисфункция

Endothelial dysfunction in development of cerebrovascular disorders in patients with diabetes mellitus

¹Kosobyan E.P., ¹Yarek-Martynova I.R., ²Yasamanova A.N., ²Kolesnikova T.I., ²Martynov M.J.

¹Endocrinology Research Centre, Moscow

²Russian State Medical University, Moscow

Endothelial dysfunction and aberrations of haemostasis play an important part in development of cerebrovascular disorders in patients with diabetes mellitus. Such factors as hyper- and hypoglycemia, hyperinsulinism, insulin resistance and excessive weight affect progression of microcirculation deficiency and cerebral ischemia. Transcranial Doppler ultrasound examination is useful as a noninvasive method of hemodynamic assessment.

Key words: diabetes mellitus, cerebral angiopathy, endothelial dysfunction

Сахарный диабет (СД) занимает третье место в статистике смертности после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Основной причиной инвалидизации и летальности при СД являются микро- и макрососудистые осложнения, приводящие к развитию сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Диабет ассоциируется с повышенным риском развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта и с их менее благоприятным исходом [1–4]. Церебральная микроангиопатия является частью генерализованных сосудистых осложнений, наблюдающихся при диабете, и более частый неблагоприятный исход у этих больных может быть обусловлен системным характером сосудистого поражения и негативным влиянием гипергликемии на течение ишемического процесса [2, 4].

В возникновении церебральной ангиопатии важнейшую роль играет нарушение местного гемостаза в сосудах головного мозга. В норме жидкое состояние крови поддерживается за счет динамического равновесия тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза и атромбогенности сосудистой стенки. Нарушение хотя бы одного из этих компонентов приводит к активации тромбообразования. Предполагается, что при СД раньше всего наблюдается повреждение

внутреннего слоя сосудистой стенки – эндотелия [5]. Именно эндотелию принадлежит главная роль в поддержании тонуса сосудов (вазодилатация и вазоконстрикция) и гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов); в развитии ремоделирования (синтез и ингибирование факторов пролиферации) и местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов) [6, 7]. Эндотелий в норме обеспечивает трофическую и защитную функцию по отношению к другим слоям сосудистой стенки.

Само расположение эндотелия на границе с потоком крови делает его уязвимым к воздействию различных факторов риска развития сосудистых осложнений, в том числе к гипергликемии [2–4]. Дисфункция эндотелия сопровождается нарушением коагуляции, снижением фибринолиза, повышением содержания фибриногена, снижением экспрессии активатора тканевого плазминогена (t-PA), увеличением ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), фактора Виллебранда, фактора VII и снижением активности антикоагулянтов (протеин С, антитромбин III). В ряде исследований была установлена их ассоциация с развитием тромботических сосудистых осложнений при СД [8].

Наиболее ранними событиями, происходящими в эндотелии сосудистой стенки, являются взаимодействия полиморфноядерных лейкоцитов, моноцитов и макрофагов с поврежденным эндотелиальным слоем, что приводит к его активации. Этот процесс сопровождается значительным увеличением синтеза эндотелиальными клетками фактора, активирующего тромбоциты (PAF), и инициирует образование адгезивных белков. Моноциты и макрофаги, которые участвуют в процессах адгезии, в последующем способны синтезировать и секретировать хемокины, цитокины и митогены, в частности, фактор роста тромбоцитов (PDGF). Они, в свою очередь, приводят к активации миграции и роста гладкомышечных клеток и фибробластов, поддержанию хронического воспаления в мышечной стенке сосуда и прогрессированию атеросклеротического поражения [9]. Нарушение функции эндотелия сосудистого русла сопровождается изменениями в содержании эндотелинов, фактора Виллебранда, тканевого активатора плазминогена и оксида азота (NO). Наряду со снижением вазодилаторов отмечается достоверное увеличение уровня вазоконстрикторов и прокоагулянтов [10], что ведет к ухудшению микроциркуляции, ишемизации окружающих тканей и их прогрессирующему повреждению в условиях длительной ишемии-гипоксии. Эндотелиальный NO участвует в агрегации тромбоцитов [11] и адгезии лейкоцитов [12] и играет важную роль в ауторегуляции мозгового кровотока.

Ауторегуляция мозгового кровотока характеризуется способностью мозговых сосудов сохранять относительно неизменной объемную скорость мозгового кровотока при изменении разницы между системным артериальным и внутричерепным давлением в широких пределах (от 80 до 180 мм рт.ст. у нормотоников) [13] посредством изменения тонуса резистивных сосудов пиально-капиллярной системы. Благодаря этому сохраняется стабильность церебрального перфузионного давления (ЦПД). Процесс хеморегуляции заключается в способности артериол головного мозга реагировать на изменение концентрации CO_2 в крови. В ответ на снижение CO_2 сосуды сужаются, в ответ на увеличение концентрации CO_2 – наоборот, расширяются. Такие реакции обусловлены способностью эндотелия к выделению в условиях гипоксии NO, инициирующего расслабление [14], и являются основной эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД).

При СД наблюдается нарушение функции эндотелия и снижение выработки местного NO. Постоянное воздействие факторов риска способствует развитию эндотелиальной дисфункции, изменениям структуры сосудистой стенки, что имеет большое значение для развития церебральной ангиопатии у пациентов с СД.

Гистологические исследования головного мозга у лиц, страдавших СД, выявляют патологические изменения на уровне системы микроциркуляции головного мозга: микроатеромы, липидные и гиалиновые отложения и утолщение базальной мембраны [15]. Ги-

стопатологические изменения наблюдаются в основном в сосудах с диаметром 40–200 мкм и в артериолах с диаметром 300–500 мкм [16]. Сосуды >200 мкм в диаметре отвечают за вазомоторные реакции головного мозга, и их поражением объясняется снижение реактивности церебральных артерий на внешние стимулы.

Макроангиопатические изменения могут быть диагностированы при помощи транскраниальной доплерографии (ТКД) сонных и позвоночных артерий. ТКД позволяет оценить церебральный перфузионный резерв (ЦПР), а также позволяет неинвазивно оценивать гемодинамические изменения, в частности вазодилатацию, индуцированную различными стимулами [17]. Для этой цели могут быть использованы различные фармакологические препараты, в том числе ацетазоламид (Диакарб) – обратимый ингибитор фермента карбоангидразы, индуцирующий внеклеточный ацидоз, который при внутривенном введении является мощным стимулятором расширения артериол [18]. Вазодилатация ведет к снижению цереброваскулярного сопротивления (ЦВС) и, следовательно, к увеличению мозгового кровотока, что может быть установлено путем измерения скорости кровотока в средней мозговой артерии (СМА). Церебральная вазомоторная реактивность считается одним из ключевых механизмов ауторегуляции мозгового кровотока. Результаты проведенных исследований показали, что цереброваскулярный резерв (ЦВР) и резервные возможности нарушены у пациентов с длительным течением диабета по сравнению с лицами без диабета [19]. Нарушения ЦВР связываются с системным повреждением артериол головного мозга и могут приводить к менее интенсивному вазодилаторному ответу на введение ацетазоламида.

Динамический эффект NO на регуляцию мозгового кровотока был продемонстрирован с помощью способности NG-монометил-L-аргинина (L-NMMA – неселективного ингибитора синтазы NO) вызывать снижение базального мозгового кровотока [20]. В ответ на введение L-NMMA происходит быстрое и дозозависимое снижение скорости кровотока в средней сонной артерии. Отсутствие снижения скорости кровотока в СМА позволяет предполагать, что L-NMMA приводит к ее вазоконстрикции [21]. Nazir F.S. и соавт. [22] показали, что базальная активность NO снижена в церебральных артериях у пациентов с СД 2 типа (СД2). Это может свидетельствовать об уменьшении выработки NO или о снижении базальной чувствительности в этих сосудах. В результате этого вазоконстрикторное действие L-NMMA на мозговые артерии ослабляется. Каких-либо корреляционных связей между уровнем глюкозы в крови и реакцией СМА на введение L-NMMA не установлено [22]. Это подтверждает мультифакторную этиологию сосудистой дисфункции.

Определение ЦВР и ЦВС позволяет получить представление об изменении функции мозговых артериол, ассоциированной с нарушением ауторегуляции мозгового кровотока, которое может коррелировать

с микроангиопатическими изменениями. Результаты ряда исследований [19, 23] показали, что уменьшение вазодилаторного ответа наблюдается у пациентов с длительностью заболевания более 10 лет. Кроме этого, установлена отрицательная линейная корреляция между продолжительностью заболевания, ЦВС и ЦПР [24].

В настоящее время показано влияние на эндотелиальную функцию таких факторов, как уровень инсулина, глюкозы, артериального давления (АД) и некоторых других.

Гипергликемия играет важную роль в развитии микро- и макрососудистой цереброваскулярной патологии. Следствием хронической гипергликемии являются следующие гемодинамические нарушения: дилатация и гиперперфузия микрососудов головного мозга, повышение внутрикапиллярного гидростатического давления, нарушение ауторегуляции капиллярного кровотока, т.е. способности сохранять кровоток стабильным при увеличении гидравлического давления. Расширение сосудов и гиперперфузия ткани головного мозга сопровождается повышением внутрикапиллярного давления, оказывающим влияние на эндотелий сосудов и базальную мембрану. Предполагают, что высокая концентрация глюкозы в плазме крови блокирует адренорецепторы сосудов, что приводит к потере их способности сокращаться в ответ на воздействие катехоламинов и других вазоконстрикторов. Ответом на повышение гидравлического давления является активный синтез эндотелиальными клетками факторов релаксации сосудов (простацилин, эндотелиальный фактор релаксации) [1], а также увеличение выработки коллагена, фибронектина, прокоагулянтных белков, фактора Виллебранда; происходит нарушение фибринолитического потенциала, пролиферации и миграции [25]. Повреждение эндотелия ведет к стимуляции синтеза факторов роста, цитокинов и вазоактивных агентов другими клетками [26]. Park J.V. и соавт. [27] установили, что у пациентов с СД увеличена выработка эндотелина-1 – мощного вазоконстриктора, содержание которого возрастает в условиях гипергликемии. Показано, что ускорение кровотока, наблюдающееся при манифестации СД1, связано с повышением высвобождения NO в ответ на гипергликемию [26]. В то же время, длительная гипергликемия, стимулируя полиоловый путь обмена глюкозы, приводит к истощению содержания в эндотелиальных клетках глутатиона и NADPH. Кроме того, гипергликемия способствует увеличению активности диацилглицерина и протеинкиназы C, которые, ингибируя эндотелиальную NO-синтазу, также снижают образование NO. Хроническая гипергликемия способствует увеличению количества гликогемоглобина и других продуктов конечного гликозилирования [25] и, как известно, является одним из самых важных факторов в патогенезе сосудистых осложнений диабета. Конечные продукты гликозилирования снижают доступность или «гасят» активность оксида азота

и представляют собой еще один дополнительный фактор нарушения функции эндотелия. Хроническая гипергликемия – причина гликозилирования многих белков и субстратов в организме, включая ЛПНП, которые становятся более чувствительными к воздействию на них свободных радикалов, образующихся в результате окислительного стресса, наблюдаемого при СД. При выраженной гипергликемии, в условиях гипергликемического кетоацидоза отмечается увеличение скорости мозгового кровотока [28]. Избыток глюкозы может оказывать токсическое действие на нейроны вследствие увеличения продуктов гликолиза, активации перекисного окисления липидов и процессов апоптоза [11]. Таким образом, гипергликемия как фактор, нарушающий функцию эндотелия, может приводить к снижению реактивности сосудов и, следовательно, к нарушению ЦВС. Ранее проведенные наблюдения свидетельствуют о том, что у больных диабетом, в отличие от здоровых людей, мозговой кровоток часто является нестабильным и снижается, но не связан с уровнем глюкозы [29] и инсулина [30] в крови на момент исследования. Данные же других экспериментальных и клинических исследований показывают снижение церебрального кровотока и церебральной вазодилатации в ответ на гипергликемию [21, 31]. Некоторые авторы описывают увеличение мозгового кровотока у пациентов с диабетом при плохом гликемическом контроле [32, 33].

Согласно результатам одного из исследований, включавшего пациентов от 12 до 21 года, не отмечено влияния гипергликемии, длительности заболевания и уровня общего холестерина на показатели ЦВР [34]. Отмечено снижение реактивности сосудов на увеличение PCO₂ у пациентов с уровнем глюкозы крови более 300 мг/дл. Полученные результаты могут свидетельствовать об увеличении жесткости стенки СМА уже на начальных этапах заболевания и являться ранним индикатором эндотелиальной дисфункции.

Наряду с гипергликемией у больных СД могут отмечаться эпизоды гипогликемии. Гипогликемия, индуцированная гиперинсулинемией, может приводить к увеличению объемной скорости мозгового кровотока [35], что является защитным механизмом, однако такого эффекта не наблюдается при нормогликемической гиперинсулинемией [36]. Доказан повреждающий эффект гипогликемии на головной мозг [37] и имеются указания на то, что выраженная и/или длительная гипогликемия коррелирует с неврологическими повреждениями [38].

Инсулин в периферической крови играет ключевую роль в поддержании сосудистого тонуса и функции эндотелия посредством влияния на фоновый (базальный) уровень эндотелиального NO [39]. Инсулин оказывает защитный эффект на сосуды за счет активации фосфатидилинозитол-3-киназы в эндотелиальных клетках и микрососудах, что приводит к экспрессии гена эндотелиальной NO-синтазы и высвобождению NO эндотелиальными клетками и расширению со-

судов. Однако известно, что дефицит инсулина и гипергликемия являются факторами, усиливающими выработку NO макрофагами мышцей со стрептозотоциновым диабетом [40]. Возможно, повышение синтеза NO моноцитами является компенсаторным физиологическим эффектом, так как макрофаги входят в клеточную кооперацию для его синтеза, и, по-видимому, вклад моноцитов в суммарную продукцию NO важен для регуляции сосудистого тонуса.

Проведенные ранее исследования показали, что повышение уровня глюкозы и инсулина может вызывать постпрандиальную гипотонию, стимулируя барорецепторные рефлексy, снижение сердечного выброса и, следовательно, снижение мозговой перфузии [41, 42]. Это может объяснить то наблюдение, что некоторые ишемические инсульты происходят после приема пищи [41]. Теоретически, увеличение мозговой перфузии, вызванное повышением в крови глюкозы и инсулина после еды, должно привести к активизации мозговых ауторегуляторных механизмов и артериальной дилатации [43]. Поскольку тест с ацетазоламидом позволяет определить фактическое состояние резистивности артериол (способность к расширению или сужению), ЦПР должен снижаться после употребления пищи. Однако исследование, включавшее пациентов с СД 1 типа (СД1), выявило, что в различные интервалы времени после приема пищи ЦПР не зависел от фактического уровня глюкозы и инсулина [30]. Обнаружена обратная корреляция между способностью сосудов головного мозга к вазодилатации и сроком заболевания диабетом [44].

Инсулинорезистентность приводит к снижению инсулин-стимулированной выработки NO эндотелиальными и гладкомышечными клетками [45, 46]. Известно, что избыток инсулина также может обладать повреждающим эффектом на сосудистую стенку посредством стимуляции различных факторов роста митогенактивированной протеинкиназой, что ведет к пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, продукции ими активатора плазминогена-1 и усилению процессов сосудистого ремоделирования и атеросклероза [33, 34]. В настоящее время установлен факт тесной ассоциации инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции, в том числе синтеза NO, в то же время полностью раскрыть причинно-следственные связи между этими процессами пока не удается.

Стойкая артериальная гипертензия (АГ) самостоятельно вызывает повреждение эндотелия через повышение уровня адгезивных молекул [47] и снижение доступности NO [48]. Существуют различные точки зрения на вопрос о первичности эндотелиальной дисфункции при АГ. По данным некоторых авторов, наблюдаемая при АГ дисфункция эндотелия является, скорее, следствием заболевания, чем его причиной, представляя преждевременное старение кровеносных сосудов из-за хронического воздействия высокого АД [49, 50]. Другие исследователи считают, что изменение ЭЗВД при АГ является первичным феноменом,

так как ее нарушения могут отмечаться у детей и внуков пациентов с эссенциальной гипертонией, кроме этого не выявляется четкой корреляции ЭЗВД с величиной АД, и ЭЗВД не нормализуется при снижении АД [51, 52]. Скорее всего, АГ и эндотелиальная дисфункция образуют «замкнутый круг», потенцируя развитие и взаимное прогрессирование. Установлено, что эндотелиальная дисфункция может наблюдаться у детей и в молодом возрасте даже при небольшой длительности СД1 [53] и являться патофизиологическим предшественником раннего атеросклероза [54]. Имеются также данные о том, что изменение ЭЗВД предшествует увеличению толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общих сонных артерий, которое наблюдается при более продолжительном течении СД [55]. У больных с СД1 уже в течение первого десятилетия заболевания наблюдается снижение пика ЭЗВД и увеличение толщины КИМ по сравнению с лицами без диабета [56]. Перра-Patrikiou М. и соавт. [57] показали, что атеросклеротические изменения в сонных артериях у подростков и лиц молодого возраста с СД1 могут выявляться уже через три года после установления диагноза. Jarvisalo JM и соавт. [58] отмечали аналогичные изменения в более младшей возрастной группе.

Индекс массы тела является важным фактором, влияющим на сосудистую реактивность. Несмотря на то, что причины и механизмы этого явления до конца не ясны, известно, что у лиц с избыточным весом и ожирением сосудистая реактивность снижена [59]. Одним из возможных механизмов влияния жировой ткани на эндотелиальную дисфункцию является повышение концентрации лептина, приводящее к снижению синтеза эндотелиального NO [60]. По данным некоторых исследователей, имеется прямая зависимость между дисциркуляторными церебральными расстройствами и окружностью талии (ОТ) у пациентов с ожирением [61]. По мере накопления висцерального жира и увеличения показателей ОТ возрастает выраженность неврологических симптомов. Это свидетельствует о более высоком риске развития неврологических осложнений у пациентов с СД и ожирением.

По мнению Fulesdi В. и соавт., изменение ЦВР отражает микроангиопатические изменения и является частью генерализованной микрососудистой патологии, вызванной диабетом [19]. Кроме этого, снижение ЦВР ассоциируется с ретино- и нефропатией.

Kastrup J. и соавт. [62] обнаружили связь между снижением ЦВР и возникновением микрососудистых осложнений у пациентов среднего возраста с длительностью СД1 более 14 лет. Albert S.G. и соавт. [63] установили положительную корреляцию между нарушением ауторегуляции мозгового и глазного кровообращения у пациентов с СД1 и СД2 и пролиферативной ретинопатией с длительностью заболевания более 10 лет. Исследование Petitti D.V. и соавт. [64] свидетельствует о том, что наличие и степень ретинопатии могут являться важными факторами в прогнозировании ишемического инсульта у пациентов с диабетом.

В настоящее время церебральная ангиопатия относится к числу наименее изученных сосудистых осложнений у пациентов с СД. Длительное влияние множества вышеописанных негативных факторов ведет к генерализации поражения эндотелия сосудов. В свою оче-

редь, системный характер поражения сосудистого русла может позволить использовать микроангиопатии в качестве маркёров повреждения церебрального бассейна.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке публикации.

Литература

- Asplund K, Hagg E, Helmers C, Lithner F, Strand T, Wester PO. The natural history of stroke in diabetic patients. *Acta Med Scand.* 1980;207(5):417-424.
- Helgason CM. Blood glucose and stroke. *Stroke.* 1988 Aug;19(8):1049-1105.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA.* 1979 May 11;241(19):2035-2038.
- McCall AL. The impact of diabetes on the CNS. *Diabetes.* 1992 May;41(5):557-570.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет. М: Универсум Паблишинг; 2003. С. 209-222.
- Lischer TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol.* 1997 Nov;20(11 Suppl 2):II-3-10.
- Vaughan DE, Rouleau JL, Ridker PM, Arnold JM, Menapace FJ, Pfeffer MA. Effects of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction. HEART Study Investigators. *Circulation.* 1997 Jul 15;96(2):442-447.
- Домашенко МА. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта. Автореф... канд. мед. наук. М; 2006. 31 с.
- Poston L, Taylor PD. Glaxo/MRS Young Investigator Prize. Endothelium-mediated vascular function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond).* 1995 Mar;88(3):245-255.
- Singh TP, Groehn H, Kazmers A. Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Feb 19;41(4):661-665.
- Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Comparative pharmacology of endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelets. *Br J Pharmacol.* 1987 Sep;92(1):181-187.
- He P, Wang J, Zeng M. Leukocyte adhesion and microvessel permeability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000 May;278(5):H1686-694.
- Семенютин ВБ, Свистов ДВ. Методы оценки регуляции мозгового кровотока в нейрохирургии. *Российский нейрохирургический журнал.* 2005;(1):24-25.
- Thompson BG, Pluta RM, Girton ME, Oldfield EH. Nitric oxide mediation of chemoregulation but not autoregulation of cerebral blood flow in primates. *J Neurosurg.* 1996 Jan;84(1):71-78.
- Lorenzi M, Cagliero E. Pathobiology of endothelial and other vascular cells in diabetes mellitus. Call for data. *Diabetes.* 1991 Jun;40(6):653-659.
- Bamford JM, Warlow CP. Evolution and testing of the lacunar hypothesis. *Stroke.* 1988 Sep;19(9):1074-1082.
- Assessment: transcranial Doppler. Report of the American Academy of Neurology, Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee. *Neurology.* 1990 Apr;40(4):680-681.
- Vorstrup S, Jensen KE, Thomsen C, Henriksen O, Lassen NA, Paulson OB. Neuronal pH regulation: constant normal intracellular pH is maintained in brain during low extracellular pH induced by acetazolamide--31P NMR study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1989 Jun;9(3):417-421.
- Flesdi B, Limburg M, Bereczki D, Michels RP, Neuwirth G, Legemate D, Valikovics A, Csiba L. Impairment of cerebrovascular reactivity in long-term type 1 diabetes. *Diabetes.* 1997 Nov;46(11):1840-1845.
- White RP, Deane C, Vallance P, Markus HS. Nitric oxide synthase inhibition in humans reduces cerebral blood flow but not the hyperemic response to hypercapnia. *Stroke.* 1998 Feb;29(2):467-472.
- Pardridge WM, Triguero D, Farrell CR. Downregulation of blood-brain barrier glucose transporter in experimental diabetes. *Diabetes.* 1990 Sep;39(9):1040-1044.
- Nazir FS, Alem M, Small M, Connell JM, Lees KR, Walters MR, Cleland SJ. Blunted response to systemic nitric oxide synthase inhibition in the cerebral circulation of patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2006 Apr;23(4):398-402.
- Rodriguez G, Nobili F, Celestino MA, Francione S, Gulli G, Hassan K, Marengo S, Rosadini G, Cordera R. Regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity in IDDM. *Diabetes Care.* 1993 Feb;16(2):462-468.
- Pallas F, Larson DF. Cerebral blood flow in the diabetic patient. *Perfusion.* 1996 Sep;11(5):363-370.
- Lorenzi M. Glucose toxicity in the vascular complications of diabetes: the cellular perspective. *Diabetes Metab Rev.* 1992 Jul;8(2):85-103.
- Kofler S, Nickel T, Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation. *Clin Sci (Lond).* 2005 Mar;108(3):205-213.
- Park JY, Takahara N, Gabriele A, Chou E, Naruse K, Suzuma K, Yamauchi T, Ha SW, Meier M, Rhodes CJ, King GL. Induction of endothelin-1 expression by glucose: an effect of protein kinase C activation. *Diabetes.* 2000 Jul;49(7):1239-1248.
- Hoffman WH, Pluta RM, Fisher AQ, Wagner MB, Yanovski JA. Transcranial Doppler ultrasound assessment of intracranial hemodynamics in children with diabetic ketoacidosis. *J Clin Ultrasound.* 1995 Nov-Dec;23(9):517-523.
- Dandona P, James IM, Woollard ML, Newbury P, Beckett AG. Instability of cerebral blood-flow in insulin-dependent diabetics. *Lancet.* 1979 Dec 8;2(8154):1203-1205.
- Flesdi B, Limburg M, Bereczki D, Molnar C, Michels RP, Le Nyvri Z, Csiba L. No relationship between cerebral blood flow velocity and cerebrovascular reserve capacity and contemporaneously measured glucose and insulin concentrations in diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 1999 Dec;36(4):191-195.
- Pelligrino DA, Albrecht RF. Chronic hyperglycemic diabetes in the rat is associated with a selective impairment of cerebral vasodilatory responses. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1991 Jul;11(4):667-677.
- Grill V, Gutniak M, Bjorkman O, Lindqvist M, Stone-Elander S, Seitz RJ, Blomqvist G, Reichard P, Widn L. Cerebral blood flow and substrate utilization in insulin-treated diabetic subjects. *Am J Physiol.* 1990 May;258(5 Pt 1):E813-820.

33. Neil HA, Gale EA, Hamilton SJ, Lopez-Espinoza I, Kaura R, McCarthy ST. Cerebral blood flow increases during insulin-induced hypoglycaemia in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients and control subjects. *Diabetologia*. 1987 May;30(5):305-309.
34. Hoffman WH, Litaker MS, Pluta RM, Camens ML. Cerebral vasoreactivity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Endocr Res*. 2004 Aug;30(3):315-325.
35. Eckert B, Ryding E, Agardh CD. Sustained elevation of cerebral blood flow after hypoglycaemia in normal man. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998 May;40(2):91-100.
36. Duckrow RB. Regional cerebral blood flow and glucose utilization during hyperinsulinemia. *Brain Res*. 1988 Oct 18;462(2):363-366.
37. Hartmann AF, Jaudon JC. Hypoglycaemia. *Journal of pediatrics*. 1937; 11:19-25.
38. Auer RN, Siesj BK. Hypoglycaemia: brain neurochemistry and neuropathology. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1993 Jul;7(3):611-625.
39. Petrie JR, Ueda S, Webb DJ, Elliott HL, Connell JM. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation*. 1996 Apr 1;93(7):1331-1333.
40. Cooper ME, Gilbert RE, Jerums G. Diabetic vascular complications. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1997 Sep-Oct;24(9-10):770-775. [Proc. Austral. Physiol. and Pharmacol. Soc. 1997;28(2):132-141]
41. Kamata T, Yokota T, Furukawa T, Tsukagoshi H. Cerebral ischemic attack caused by postprandial hypotension. *Stroke*. 1994 Feb;25(2):511-513.
42. Robinson TG, Potter JF. Postprandial and orthostatic cardiovascular changes after acute stroke. *Stroke*. 1995 Oct;26(10):1811-1816.
43. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1990 Summer;2(2):161-192.
44. Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, Sampson M, Sorensen KE, Adams M, Yue DK, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Sep;28(3):573-579.
45. Ding Y, Vaziri ND, Coulson R, Kamanna VS, Roh DD. Effects of simulated hyperglycemia, insulin, and glucagon on endothelial nitric oxide synthase expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000 Jul;279(1):E11-17.
46. Argil s JM, L pez-Soriano J, Busquets S, L pez-Soriano FJ. Journey from cachexia to obesity by TNF. *FASEB J*. 1997 Aug;11(10):743-751.
47. Boulbou MS, Koukoulis GN, Makri ED, Petinaki EA, Gourgoulis KI, Germenis AE. Circulating adhesion molecules levels in type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Int J Cardiol*. 2005 Jan;98(1):39-44.
48. Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2005 Aug;109(2):143-159.
49. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Hypertens Suppl*. 1996 Dec;14(5):S83-93.
50. Shimokawa H. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Atheroscler Thromb*. 1998;4(3):118-127.
51. Taddei S, Salvetti A. Pathogenetic factors in hypertension. Endothelial factors. *Clin Exp Hypertens*. 1996 Apr-May;18(3-4):323-335.
52. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti A. The role of endothelium in human hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1998 Mar;7(2):203-209.
53. J rvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, Lehtim ki T, R nnemaa T, Viikari J, Raitakari OT. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation*. 2004 Apr 13;109(14):1750-1755. Epub 2004 Mar 15.
54. Grundy SM, Howard B, Smith S Jr, Eckel R, Redberg R, Bonow RO. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation*. 2002 May 7;105(18):2231-2239.
55. Singh TP, Groehn H, Kazmers A. Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Feb 19;41(4):661-665.
56. Jin SM, Noh CI, Yang SW, Bae EJ, Shin CH, Chung HR, Kim YY, Yun YS. Endothelial dysfunction and microvascular complications in type 1 diabetes mellitus. *J Korean Med Sci*. 2008 Feb;23(1):77-82.
57. Peppas-Patrikiou M, Scordili M, Antoniou A, Giannaki M, Dracopoulou M, Dacou-Voutetakis C. Carotid atherosclerosis in adolescents and young adults with IDDM. Relation to urinary endothelin, albumin, free cortisol, and other factors. *Diabetes Care*. 1998 Jun;21(6):1004-1007.
58. J rvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtim ki T, Solakivi T, R nnemaa T, Raitakari OT. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2002 Feb;51(2):493-498.
59. Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. Clustered features of the metabolic syndrome and the risk for increased aortic pulse wave velocity in middle-aged Japanese men. *Angiology*. 2003 Sep-Oct;54(5):551-559.
60. Correia ML, Haynes WG. Leptin, obesity and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004 Mar;13(2):215-223.
61. Щербаносова ТА. Кавинтон в лечении дисциркуляторных церебральных расстройств у пациентов с ожирением. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2001;3(2):24-25.
62. Kastrup J, R rsgaard S, Parving HH, Lassen NA. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in long-term type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with nephropathy and retinopathy. *Clin Physiol*. 1986 Dec;6(6):549-559.
63. Albert SG, Gomez CR, Russell S, Chaitman BR, Bernbaum M, Kong BA. Cerebral and ophthalmic artery hemodynamic responses in diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993 Feb;16(2):476-482.
64. Petitti DB, Bhatt H. Retinopathy as a risk factor for nonembolic stroke in diabetic subjects. *Stroke*. 1995 Apr;26(4):593-596.

Кособян Евгения Павловна	аспирант, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва E-mail: emelash@yandex.ru
Ярек-Мартынова Ивона Рената	к.м.н., в.н.с. отделения диабетической нефропатии и гемодиализа, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
Мартынов Михаил Юрьевич	д.м.н., проф. кафедры нефропатии и нейрохирургии, ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва
Ясаманова Алла Николаевна	д.м.н., зав. лаб. по изучению нарушений мозгового кровообращения, ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва
Колесникова Татьяна Ивановна	к.м.н., ст.н.с. лаб. по изучению нарушений мозгового кровообращения, ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва
