ОГЛЯДИ

УДК 616.379-008.64; 616.131

Цукровий діабет та мале коло кровообігу (частина 2)

Н.В. Добреля, О.С. Хромов

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ; e-mail: ndobrelya@gmail.com

За умов цукрового діабету (ЦД) у судинах малого кола кровообігу спостерігається ендотеліальна дисфункція з порушенням NO-залежної вазорелаксації й збільшенням концентрації ендотеліну в крові, що корелює з гіперглікемією, вмістом глікозильованого гемоглобіну, та окисним стресом. Описане значне підвищення експресії рецепторів до ендотеліну типу А і дещо менше до рецепторів типу В у судинах легень. За умов ЦД вміст арахідонової кислоти та її метаболітів, а також реакції судин на них суттєво змінені: посилені утворення та екскреція констрикторних чинників, а вплив вазорелаксантів зменшений. Дані щодо змін вмісту та впливу на реакції судин гідропероксіейкозатетраєнових кислот та ліпоксину А4 за умов ЦД відсутні. Було продемонстровано, що в судинах діабет не впливає на експресію білків потенціалзалежних калієвих каналів, але пригнічує відповідний струм. Експресія TRPM-каналів судин легень зменшується за умов ЦД, але значно зростає їх активація, зумовлена активними формами кисню. Загалом гіперглікемія, резистентність до інсуліну, ендотеліальна дисфункція за умов ЦД можуть бути факторами, що призводять до змін легеневого кровообігу та можуть провокувати виникнення дисфункції легеневих судин.

Ключові слова: цукровий діабет; гіперглікемія; легенева артерія; ендотеліальна дисфункція; іонні канали.

III. Ендотеліальна дисфункція

Вплив цукрового діабету (ЦД) на ендотелій проявляється в зміні його здатності продукувати та виділяти біологічно активні речовини (рисунок), що беруть участь у забезпеченні адекватного регулювання як системного [1, 2], так і легеневого кровообігу [3]. Але дані щодо негативного впливу ЦД на судини малого кола кровообігу варіюють. Одним із пояснень такої розбіжності є діаметр артерій, які використовують для дослідів. Загальновідомо, що великі легеневі артерії чутливіші до ЦД, ніж малі внутрішньолегеневі. Так, у щурів віком 4 міс з ЦД була відсутня ендотеліальна дисфункція малих легеневих артерій (близько 250 мкм), а в більших за діаметром (близько 500 мкм) знижувалася чутливість до таких вазоконстрикторів, як серотонін та фенілефрин [4].

Зустрічаються дані щодо негативного впливу ЦД на кожен з чинників ендотелій-залежного розслаблення судин, а саме: оксид азоту, простациклін та ендотелійзалежний гіперполяризуючий фактор [5 - 10].

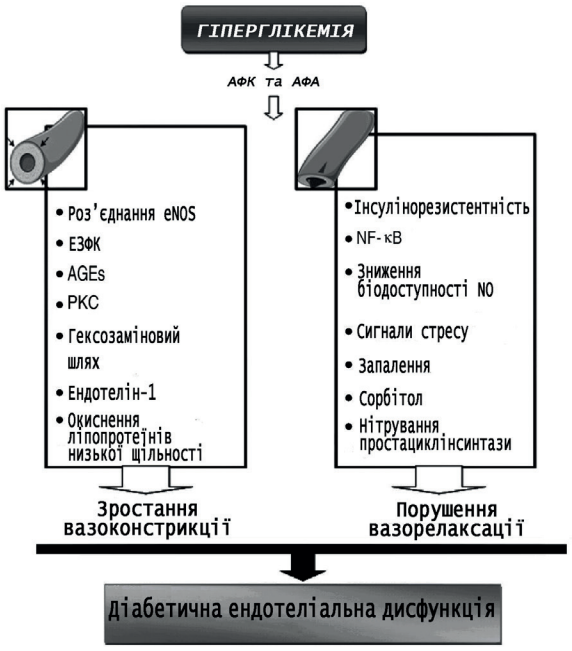
Оксид азоту

Значення оксиду азоту у розвитку ЦД та його ускладнень важко переоцінити. Адже саме опосередкована дія цієї молекули характерна для початкового етапу ЦД 1-го типу, оскільки і виділений макрофагами, і утворений завдяки експресії індуцибельної NO-синтази безпосередньо в β-клітинах підшлункової залози, NO пригнічує утворення інсуліну та запускає процеси апоптозу цих клітин, різко знижуючи їх кількість [11, 12]. Порушення в системі NO мають не менш важливе значення і для розвитку судинної патології за умов ЦД.

© Н.В. Добреля, О.С. Хромов

Підвищення вмісту глюкози супроводжується зниженням виділення оксиду азоту та NO-залежної вазорелаксації в судинах як великого [13 - 15], так і малого кола кровообігу [3, 16]. Рецептором NO в гладенькоm'язових клітинах судин (ГМК) є розчинна гуанілатциклаза (рГЦ), активація якої призводить до пригнічення проліферації ГМК та розслаблення судин за рахунок збільшення активності протеїнкінази G (ПКG), при чому знижується концентрація кальцію в цитоплазмі [17]. За умов ЦД в аорті знижується вміст рГЦ та ПКG [18]. Активація рГЦ інгібує прогресування діабетичної нефропатії у гібридних щурів ZSF1 [19, 20].

Основним джерелом NO в судинній системі є ендотеліальна NO-синтаза (eNOS), зміни активності якої можуть відбуватись як за рахунок її кількості (через рівень експресії), так і під впливом кальвеоліну, внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} та деяких протеїнкіназ [21]. Було показано,



Ендотеліальна дисфункція за умов діабету [5]. АФК - активні форми кисню, АФА - активні форми азоту, eNOS - ендотеліальна NO-синтаза, ЕЗФК - ендотелійзалежний фактор констрикції, AGEs - кінцеві продукти неферментативного глікозилювання, PKC - протеїнкіназа C, NF-κB - ядерний транскрипційний фактор каппа B

що ЦД викликає ендотеліальну дисфункцію легеневих артеріях щурів лінії Sprague–Dawley з STZ-індукованим діабетом через збільшення утворення супероксиду [17], що призводить до зниження утворення NO через пригнічення експресії eNOS [22]. Взагалі порушення продукування оксиду азоту eNOS та біодоступності NO за умов ЦД тісно пов'язані з розвитком окисного стресу. Навідь більше, eNOS в таких умовах стає джерелом активних форм кисню (АФК).

За гіперглікемії відбувається роз'єднання eNOS, зумовлене зниженням вмісту її кофактора тетрагідробіоптерину (BH4), зменшенням кількості L-аргініну, руйнуванням цинк-тіолатного комплексу eNOS і S-глутатіонілюванням [23 - 25]. Утворений при цьому пероксинітрит викликає подальше окиснення BH4 до тригідробіоптерину ($BH3^-$) та хіноноїд-6,7-[8H]-H2-біоптерину (BH2) [26], в свою чергу поглиблюючи окисний стрес. З BH4 пов'язують розслаблення судин під безпосереднім впливом інсуліну, адже гормон сприяє виділенню NO клітинами ендотелію [27]. Це явище можна пояснити збільшенням внутрішньо- та позаклітинної концентрації BH4 завдяки його синтезу під дією інсуліну [28]. Показано, що він здатен впливати незалежно від NO-синтаз на мітохондріальні окисно-відновні реакції та енергетичний обмін клітин, а його дефіцит призводить до збільшення розміру мітохондрій, посиленого утворення O_2^- та накопичення проміжного продукту циклу трикарбонових кислот - сукцинату [29].

Відомо, що фосфорилювання змінює кальційіндуковану активацію eNOS. Протеїнкінази приєднують залишки фосфорної кислоти до певних амінокислотних залишків eNOS, серед яких найбільш важливими є серин у положенні 1177 (Ser1177) та треонін у положенні 495 (Thr495). Сайт Ser1177 вважається основним місцем активації eNOS. Фосфорилювання за сайтом Thr495 зменшує активність ферменту. Воно посилюється за окисного стресу та ЦД [21,

30, 31] в результаті підвищення активності протеїнкінази С й Rho-кінази.

Дослідження ролі eNOS за умов ЦД не обмежуються суто біохімічними підходами. З моменту виявлення поліморфізму гена eNOS NOS3, що знаходиться в 7-й хромосомі, проводиться пошук залежностей різних комбінацій алелей гена і розвитку судинних ускладнень за умов гіперглікемії. Доведено, що модифікація поліморфізму гена eNOS3 пов'язана з розвитком оксидативного стресу [32], а наявність певного генотипу, зокрема eNOS3 (Glu298 Asp) сприяє розвитку ендотелійзалежної судинної паталогії при підвищеному вмісті глюкози в крові [33].

Досліджень, що описують зміни вмісту оксиду азоту, реакцій судин на нього, експресії та функціонування eNOS в легенях за умов ЦД дуже мало, а дані дещо суперечливі. На відміну від великого коло кровообігу в легенях експресія eNOS зростає за стрептозотоциніндукованого ЦД [34] та корегується введенням антиоксидантів [35]. В іншій праці на цій самій моделі показано, що зростає експресія iNOS, а кількість mRNA eNOS залишається незмінною [36]. Однак ці факти не дають повної відповіді щодо паталогії судин легень за ЦД, адже роз'єднана eNOS може бути джерелом АФК, а NO може швидко біодеградувати з утворенням токсичних реактивних форм азоту – діоксиду азоту ($NO_2^{\cdot}$), нітроксильного аніона (NO^-), пероксинітриту ($ONOO^-$) тощо, сприяючи реверсії деяких реакцій та посиленню констрикторної здатності судин.

Ендотеліни

Загалом ендотелін-1 (ЕТ-1) розглядають як предиктор й маркер тяжкості пошкодження ендотелію. Він діє паракринним способом на рецептори типів А (ЕТ А) та B_2 (ЕТ B_2) ГМК судин, викликаючи вазоконстрикцію, і аутокринно/паракринним способом на рецептори B_1 (ЕТ B_1) ендотеліальних клітин, зумовлюючи продукцію вазорелаксантів [37]. У фізіологічних концентраціях ЕТ-1 переважно діє на ендотеліальні рецептори, стимулюючи релаксацію, а в більш високих – активує рецептори ГМК, сприяючи вазоконстрикції.

Існує певний зв'язок між подвищенням вмісту ЕТ-1 та окисним стресом. ЕТ-1 стимулює продукування АФК у культурах ендотеліальних клітин та ГМК людини [38, 30] і в ізольованих судинах [40]. При цьому, ймовірно, провідну роль відіграє активація рецепторів А, хоча існує і протилежна думка [39]. Також показано, що саме ЕТ-1 через рецептори ЕТ А / ЕТ В опосередковує надмірну вазоконстрикцію завдяки активації НАДФ-оксидази та окисненню кофактора ВН4, що призводить до роз'єднання NO-синтази та посилення окисного стресу в аорті щурів [41].

Підвищення вмісту ЕТ-1 в крові у хворих на ЦД як 1-го, так і 2-го типу давно відомий факт [42 - 44]. Гіперглікемія може викликати секрецію ендотеліну в ендотеліальних клітинах аорти [45], а вміст ЕТ-1 у плазмі при діабеті 2-го типу корелює з концентрацією глюкози та HbA1c [46, 47]. З іншого боку, гіперінсулінемія стимулює секрецію ЕТ-1 *de novo* та його вивільнення [48]. За умов ЦД також підвищена кількість попередника ЕТ-1, big-ЕТ, накопичення якого спричиняється зниженням активності мембранозв'язаного ендотелінперетворюючого ферменту, що конвертує big-ЕТ в ЕТ-1 [49, 50]. Спостерігається значне підвищення експрессії мРНК ендотелінових рецепторів всіх типів у великому колі кровообігу, що розглядається, як перспективна мішень для профілактики або фармакологічної корекції судинних порушень [51]. Цікаво, що тільки спільна блокада обох типів рецепторів дає змогу покращити ендотелійзалежну вазодилатацію у пацієнтів з інсулінорезистентністю [52]. У легенях за умов ЦД переважає надмірна експресія рецептора типу А, і дещо менше типу В, що може спричиняти зміни скоротливості легеневої артерії [53].

У пацієнтів з діабетом 2-го типу реакція на введення екзогенного ЕТ-1 знижена, що

пов'язують з дисфункцією рецепторів типу А [54], а відповідь на ендогенний ендотелін, навпаки, підвищена [55]. Haak і співавт. дійшли висновку, що нормалізація вмісту глюкози сприяє попередженню виникнення діабетичних ускладнень, які пов'язані з підвищеним вмістом ендотеліну [56].

Метаболіти арахідонової кислоти

При активації фосфоліпази А2 вивільняється арахідонова кислота (АК) з подальшим метаболізмом з утворенням ейкозаноїдів. Один зі шляхів метаболізму АК – ізопростановий - призводить до утворення ізопростанів, стереоізомерів простагландинів, які мають виражену вазоконстрикторну дію [57]. Саме ізопростани вважаються універсальним маркером окиснювального стресу, а збільшення утворення та екскреції ізопростану 8-iso-PGF(2alpha) не тільки характерне для ЦД обох типів, але й його вміст корелює з порушеннями глікемічного контролю [58]. У щурів з стрептозотоциніндукованим ЦД зростає виділення ізопростанів, зокрема 15-F2t-ізопростану в легенях, як і в більшості органів [59]. На легеневі артерії вони діють як вазоконстриктори [60], але вплив їх збільшеного вмісту на реакції судин у малому колі кровообігу за умов ЦД не вивчено.

Біохімічні перетворення АК у системі кровообігу видоспецифічні та залежать від типу судин [61 - 63]. У великому колі кровообігу за умов ЦД реакції судин на АК та її метаболіти суттєво змінені. Так, у мезентеріальних артеріях щурів лінії Zucker з ожирінням спостерігається знижена вазорелаксація у відповідь на дію АК, що може пояснюватись зменшенням утворення її основного метаболіту в цих судинах - 12-гідроксіейкозатетраєнової кислоти, опосередковане окисненням і нітруванням 12-ліпоксигенази [64]. Щодо метаболітів АК, то в першу чергу йдеться про порушення рівноваги між найвідомішими метаболітами – вазорелаксантом простациклином і вазоконстриктором тромбоксаном з підвищенням впливу тромбоксану [65]. Ще у 1983 р. було показано, що в легенях щурів з стрептозотоциніндукованим діабетом знижується продукування простацикліну та співвідношення простациклін/тромбоксан, а введення інсуліну нормалізує ці величини [66].

Простациклін (PGI_2) викликає вазодилатацію і системне зниження тиску крові в судинах не тільки великого, а й малого кіл кровообігу. Є думка, що саме завдяки йому зберігаються ендотелійзалежні реакції за умов ЦД. Принаймі підвищення ендотелійзалежного розслаблення на ранніх стадіях стрептозотоциніндукованого ЦД у мишей пов'язують з підвищенням продукування PGI_2 та посиленням дії ендотелійзалежного фактора гіперполяризації [67]. Загалом переважають праці, в яких на різних моделях ЦД та у хворих показано, що його утворення знижене [68 - 70], що пов'язують з дисфункцією простациклінсинтази під впливом окисного стресу [71] та зниженням її експресії [72]. Також спостерігається пригнічення реакції на дію PGI_2, що пояснюється зменшенням експресії відповідних рецепторів [73].

За умов ЦД I типу спостерігається підвищений біосинтез тромбоксану [74], який являє собою потужний фактор вазоконстрикції. Тромбоксан (активна форма А2 – ТхА2) модулює функціональну активність ендотеліальних клітин завдяки зв'язуванню з відповідним рецептором (Txr). Активація рецептора індукує апоптоз ендотелоцитів та інгібує ангіогенез через зниження фосфорилювання Akt-кінази, яка в активованому стані фосфорилює білки, необхідні для виживання та росту клітин [75]. Серед функцій Akt-кінази для ендотелію чи не найважливішою є фосфорилювання eNOS за серином у положенні 1177. Саме воно мало б значно підвищувати активність NO-синтази, але через зменшення такої Akt-кінази під впливом гіперглікемії цей механізм інгібовано [76]. Також відомо, що реакція на тромбоксанподібні речовини ізольованої аорти щурів

з алоксановою моделлю ЦД підвищена, що може свідчити про збільшену чутливість відповідних рецепторів [77].

Запальні процеси супроводжують ЦД та мають суттєве значення для розвитку патології судин, а підвищений вміст запальних маркерів давно описаний в літературі. Тому доцільно нагадати про інші метаболіти АК - ліпоксини А4, В4 – ліпідні медіатори, що мають чи не провідне значення у регуляції запальних процесів в організмі [78 - 80]. Знижений вміст ліпоксину А4 у сироватці крові корелює з підвищеним ризиком розвитку метаболічного синдрому [81]. Показано, що введення АК або ліпоксину зменшує прояви цитотоксичності алоксану *in vitro* та розвиток алоксанової моделі ЦД у щурів *in vivo* [82]. Тож деякі автори розглядають ліпоксин А4 як перспективний засіб фармакологічної корекції проявів цього захворювання [83, 84]. Відносно впливу на легеневі артерії, то він знижує вазоконстрикцію, індуковану PGF2α та ендотеліном, стимулюючи виділення NO ендотелієм [85]. Однак немає даних щодо синтезу ліпоксину А4, його взаємодії з рецепторами та впливу на легеневу судинну мережу за умов ЦД.

Виділяють два метаболіти АК, що повязані з системою цитохрому Р 450 та мають різнонаправлену дію: епоксіейкозатрієнові кислоти (ЕЕТ) та гідроксіейкозатетраєнові кислоти (НЕТЕ) [86, 87]. Припускають, що саме одна з ЕЕТ або їх сукупність відіграє роль ендотеліального фактора гіперполяризації, дія якого залежить від активності цитохрому Р4501А [88, 89]. Ці кислоти забезпечують хімічний звязок між ендотеліальними клітинами та ГМК, викликаючи опосередковану Gs-білками гіперполяризацію мембран ГМК за наявності АТФ та гуанозинтрифосфату. ЕЕТ та фермент sEH (розчинна епоксидгідролаза), що перетворює їх у дигідроксіейкозатрієнові кислоти (DHET), деякі дослідники вважають ключовими сполуками, які викликають розвиток діабетичних ускладнень [90]. Як за ЦД, так і за гіперглікемії, було показано зниження вмісту sEH у гепатоцитах мишей з стрептозотоциніндукованою моделлю ЦД, зумовлене зменшенням експресії мРНК sEH [91].

Вплив ЕЕТ на мале коло кровообігу ще повністю не з'ясований, що пов'язано з розбіжностями в даних, отриманих на різних видах тварин та різних суднах [92 - 94], проте вважають, що в нормі, на відміну від великого кола кровообігу, деякі з цих кислот є констрикторами [95]. Зменшення експресії sEH у легенях за умов ЦД пов'язують зі збільшенням вмісту ЕЕТ та можливістю виникнення легеневої артеріальної гіпертензії. При цьому було продемонстровано, що вони здатні зменшувати прояви запалення [96] та запобігати апоптозу клітин ендотелію легеневих судин [97]. Тож їх здатність впливати на численні показники функціонування легеневої судинної мережі потребує подальшого вивчення не тільки при ЦД, але й в нормальних умовах.

Інша група метаболітів, НЕТЕ, переважно відіграють роль вазоконстрикторів. Так, 20-НЕТЕ, що утворюється за участі цитохрому Р4501VA, викликає деполяризацію клітинної стінки та підвищення концентрації іонів кальцію в ГМК [98, 99]. За інсулінорезистентності вміст ЕЕТ знижується, а 20-НЕТЕ збільшується в печінці та нирках [100]. *In vivo* було показано, що за умов ЦД надмірна кількість 20-НЕТЕ пов'язана з посиленням вазоконстрикції [101] та зниженням виживання ендотелію судин [102]. На жаль, дані щодо впливу НЕТЕ на реактивність судин малого кола кровообігу за умов ЦД в доступних джерелах відсутні.

Таким чином, прояви ендотеліальної дисфункції однаково виражені у великому та малому колах кровообігу, але вплив порушень у системах NO, ендотелінів, метаболітів АК на реактивність судин легень за умов ЦД вивчено недостатньо.

VI. Іонні канали судин малого кола кровообігу

У клітинах судин саме іонні канали забезпечують біоелектричні процеси, що є основою

їхнього функціонування. Навіть незначні їх структурні порушення призводять до зміни основних фізіологічних характеристик - рівня провідності і селективності. З іншого боку, фізіологічний стан клітини модифікує експресію та функціонування іонних каналів. Зміни скоротливості судин великого кола кровообігу за умов ЦД, що характеризуються посиленням констрикторних реакцій та пригніченням релаксації, дають підстави відстежувати, в першу чергу, активність Ca^{2+}-каналів, що відповідають за скоротливість клітин, та K^+-каналів, які забезпечують релаксацію.

Ca^{2+}-канали

Найчастіше в збудливих тканинах зустрічаються потенціалзалежні Ca^{2+}-канали L-типу, що активуються при сильній деполяризації та повільно інактивуються, і канали Т-типу, які стають активними при незначній деполяризації та швидко інактивуються. Канали L- та Т-типів мають суттєве значення для підвищення концентрації Ca^{2+} у цитозолі при розвитку гіпоксичної легеневої вазоконстрикції, а їх інгібування зменшує цю реакцію [103]. У легеневих ГМК виявлена експресія субодиниць потенціалзалежних Ca^{2+}-каналів таких типів: L, T, R, N, P, Q [104]. В ендотеліальних клітинах судин легень практично відсутні потенціалзалежні Ca^{2+}-канали L-типу, а найвираженіші –Т-типу. Спостерігаються суттєві відмінності в щільності каналів L-типу та в їх чутливості до кисню на різних ділянках легеневої артерії, що може пояснити згадувану раніше різницю в реакціях на гіпоксію [105].

Наявні дані свідчать про різнонаправлені зміни в активності Ca^{2+}-каналів в залежності від типу тканини та моделі ЦД. На моделі спадкового ЦД 2-го типу показане зростання активності Ca^{2+}-каналів L- та Т-типів в β-клітинах підшлункової залози [106]. За іншими даними активність перших у ГМК ниркових аферентних артеріол знижена, з чим пов'язують зменшення констрикторних реакцій цих судин на ранній стадії інсулінзалежного діабету [107].

Депо- (SOC - store-operated channels) та рецепторзалежні (ROC - receptor-operated channel) Ca^{2+}-канали також представлені в ГМК артерій легень. Розподіл на ці два типи кальцієвих каналів умовний, оскільки іноді зустрічаються канали «подвійного підпорядкування», канали типу TRPC: TRPC1, TRPC4 та TRPC5 функціонують, як SOC, TRPC3, TRPC6 та TRPC7 - ROC [108, 109]. Останнім часом їм приділяють велику увагу, адже саме цитозольний вільний кальцій може відігравати роль тригера апаптозу клітин [110].

Депозалежний вхід кальцію (SOCE) в клітину порушується за умов ЦД, але описано кілька різнонаправлених ефектів цього захворювання на різних судинах та моделях. Під виливом тривалої гіперглікемії посилюється апоптоз клітин ендотелію пупкової вени людини [111] та ендотеліальних клітин судин сітківки ока [112]. Це пояснюється зростанням концентрації кальцію в цитозолі, пов'язаної зі збільшенням SOCE, котре викликане посиленою експресією та активністю каналів обох типів SOC: TRPC [113] та ORAI [114]. В останній праці також показано збільшення експресії кальцієвих сенсорів (STIM), активація яких при спустошенні кальцієвих депо ретикулума запускає депозалежні кальцієві канали. Нормалізація експресії цього білка сприяє зменшенню проявів ендотеліальної дисфункції в судинах: посилює утворення NO та нормалізує ендотелійзалежну вазодилатацію [115]. Також є дані, що підвищення експресії мРНК TRPC1, TRPC4 та TRPC6 у щурів лінії Goto-Kakizaki зі спадковим діабетом 2-го типу не запобігає зменшенню рецепторопосередкованого входу кальцію в ГМК судин [116].

K^+-канали

Відкривання K^+-каналів призводить до гіперполяризації, зниження внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} та вазодилатації.

Відомі 4 типи калієвих каналів, що наявні як у клітинах ендотелію, так і в ГМК легеневих артерій – потенціалзалежні K_v, кальційзалежні K_{Ca}, внутрішнього випрямлення K_{IR} та АТФ-чутливі $K_{АТФ}$ [117, 118].

Немає достатньо чіткого уявлення про влив ЦД на K_V-канали ГМК легеневих артерій, хоча загалом переважає думка, що їх інгібування являє собою одну з причин виникнення патологій судин. Продемонстровано, що ЦД знижує амплітуду K_V струмів і пригнічує релаксацію судин великого кола кровообігу [119, 120]. Це може бути зумовлено тим, що гіперглікемія викликає продукування та накопичення супероксиду, взаємодія якого з NO призводить до формування пероксинітриту, що інгібує K_V- та кальційзалежні K^+-канали високої провідності (ВК-канали) [112]. Кінцеві продукти неферментативного глікозилювання також здатні пригнічувати щільність струму і експресію $K_V1.2$ та $K_V1.5$ як на рівні гена, так і білка, що показано на коронарних артеріях щурів з стрептозотоциніндукованим діабетом [122]. Проте продемонстровано, що в судинах малого кола кровообігу діабет взагалі не впливає на експресію білків K_V, хоча відповідний струм дещо пригнічений [123]. Ці дані підтверджуються і дослідженнями, в яких показано, що експресія субодиниць $K_V1.5$-каналу та щільність струму в ГМК легеневих артерій за умов інсулінорезистентності залишаються незмінними [124].

Провідність Ca^{2+}-залежних K^+-каналів пов'язана з внутрішньоклітинною концентрацією кальцію та має чи не вирішальне значення для підтримання потенціалу спокою мембрани. Їх розділяють на три підтипи: вищезгадані ВК-канали, які зустрічаються в ГМК, середньої провідності (ІК) та низької провідності (SK), які частіше знаходяться в ендотеліальних клітинах. У судинах великого кола кровообігу за умов ЦД активність калієвих каналів знижена. Це підтверджується зниженням амплітуди та частоти спонтанних перехідних струмів і чутливості до іонів кальцію ВК-каналів ГМК судин хворих на діабет [125]. Клітини судин сітківки ока при ЦД характеризуються зниженими спонтанними ВК-струмами, зменшеною чутливістю до кальцію, збільшеним часом відкривання, що загалом свідчить про пригнічення активності β1-субодиниці каналу та підтверджується її зниженою експресією [126]. Крім того, у щурів лінії Zucker з діабетом та ожирінням виявлене зниження чутливості ВК-каналів до Ca^{2+}, що характеризується як підвищенням концентрації вільного Ca^{2+}, необхідної для половини максимальної активації каналу, так і зміщенням кривої «доза-ефект» у бік вищих концентрацій, зниженням максимальної ймовірності відкриття та зменшенням часу перебування каналу у відкритому стані з подовженням періодів, коли закритий [127]. Але наразі обговорюється - чи цей факт свідчить про пристосування ГМК до підвищеної при ЦД внутрішньоклітинної концентрації кальцію, чи до зниження індукованого виходу Ca^{2+} з саркоплазматичного ретикулума [128].

Вплив ЦД на Ca^{2+}-залежні K^+-канали нині вивчений недостатньо, але показано, що значне підвищення щільності K^+-струму не пов'язане з активацією $ВК_{Ca}$-каналів, отже, причиною цього феномену можуть бути зміни активності інших типів K^+-каналів [129].

Na^+-канали

Слід враховувати можливе значення Na^+-каналів, завдяки яким формується потенціал дії клітини, та які відіграють важливу роль у розвитку самого ЦД, адже саме робота Na^+ та потенціалзалежних Ca^{2+} L- та T-типу каналів β-клітин підшлункової залози критично потрібна для індукованої глюкозою секреції інсуліну [130]. При вивченні впливу Na^+-каналів на розвиток ускладнень ЦД найбільше досліджень присвячено значенню потенціалзалежних Na^+-каналів для проявів діабетичної нейропатії, зокрема порушенням роботи ноцицепторних нейронів [131 - 133].

Цей тип каналів виявлено і в легенях, хоча в нормальних умовах вони суттєво не впливають на мембранний потенціал, внутрішньоклітинну концентрацію Ca^{2+} та проліферацію ГМК [134]. Оскільки існують докази, що експресія деяких типів потенціалзалежних Na^+-каналів у пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією збільшена [135], було б доцільно отримати дані щодо можливого впливу ЦД на Na^+-канали легеневих артерій.

Серед інших катіонних каналів, експресія яких була виявлена в легеневих артеріях, дослідники приділяють увагу каналам TRP (transient receptor potential). Показано, що експресія TRPM-каналів (melastatin) судин легень зменшується за умов ЦД, але значно зростає їхня активація, зумовлена дією активних форм кисню, про що свідчить збільшення проникності ендотеліального шару [136].

Cl^--канали

Оскільки лігандактивовані Cl^--канали найчастіше зустрічаються в нервових клітинах, при вивченні впливу ЦД на легеневий кровообіг можуть привернути увагу кальцій-, та потенціалзалежні та чутливі до об'єму Cl^--канали, експресія яких виявлена в ГМК легеневих артерій [137, 138]. Прямі дані щодо впливу ЦД на хлорні канали легеневих артерій практично відсутні, але є підстави для проведення таких досліджень. Ca^{2+}-активовані Cl^--канали легеневих артерій можуть відкриватися завдяки мобілізації внутрішньоклітинних запасів кальцію з відповідних депо та SOCE або ROCE, а, оскільки ці процеси порушуються за умов ЦД, імовірні зміни у функціонуванні самих каналів. Відомо, при цьому захворюванні вміст Ca^{2+} -незалежних фосфатаз PP1α знижений у печінці мишей [139], а саме фосфатази PP1 та PP2A регулюють активований Ca^{2+} вхід хлору в ГМК ($I_{Cl(Ca)}$) [140]. Кальцій/кальмодулінзалежна протеїнкіназа 2 (CaMK2), яка має важливе значення для гомеостазу глюкози [141], є фактором інактивації $I_{Cl(Ca)}$ [142]. Було показано, що за умов ЦД вміст оксигенованої CaMK2 підвищений [143], а її інгібування призводить до нормалізації посиленої агоністіндуваної вазоконстрикції або вазодилатації системних артерій у щурів з ЦД [144, 145].

Таким чином, вплив ЦД на іонні канали легеневих артерій потребує вивчення, оскільки нечисленні та суперечливі дані не дають змоги зробити узагальнені висновки. Загалом гіперглікемія, резистентність до інсуліну, ендотеліальна дисфункція за умов ЦД можуть бути факторами, що призводять до змін легеневого кровообігу та можуть провокувати виникнення захворювань легеневих судин і, зокрема, артеріальної легеневої гіпертензії. Комплексна оцінка модифікуючого впливу ЦД на регуляцію легеневого кровообігу дасть змогу обґрунтувати підходи до фармакологічного контролю тонусу судин легенеь.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Н.В. Добреля, А.С. Хромов

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И МАЛЫЙ КРУГ КРОВООБРАЩЕНИЯ (ЧАСТЬ 2)

При сахарном диабете (СД) в сосудах малого круга кровообращения наблюдается эндотелиальная дисфункция со снижением NO-зависимой вазорелаксации и увеличением концентрации эндотелина в крови, коррелирующих с гипергликемией, содержанием гликозилированного гемоглобина, и окислительным стрессом. Описано значительное повышение экспрессии рецепторов к эндотелину типа А и небольшое рецепторов типа В в сосудах легких. В условиях СД содержание арахидоновой кислоты и ее метаболитов, а также реакции сосудов на них существенно изменены, с усиленными образованием и экскрецией констрикторных факторов и уменьшением вазорелаксантов. Отсутствуют данные об изменениях содержания и влияния на реакции сосудов в условиях СД гидропероксиейкозатетраенових кислот и липоксина А4. Было продемонстрировано, что в этих сосудах диабет не влияет на экспрессию белков потенциалзависимых

калиевых каналов, но подавляет соответствующий ток. Экспрессия TRPM-каналов сосудов легких уменьшается в условиях СД, но значительно возрастает их активация, обусловленная активными формами кислорода. В целом, гипергликемия, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете могут быть причиной изменений легочного кровообращения и провоцировать возникновение дисфункции сосудов легких.
Ключевые слова: сахарный диабет; гипергликемия; легочная артерия; эндотелиальная дисфункция; ионные каналы.

N.V. Dobrelia, A.S. Khromov

DIABETES MELLITUS AND PULMONARY CIRCULATION (PART 2)

Increase in blood glucose is accompanied by NO-dependent dilatation in the vessels of both systemic and pulmonary circulation and an increase the blood concentration of endothelin. The increase in blood endothelin levels in patients with diabetes mellitus (DM) correlates with hyperglycemia and HbA1c level as well as with the oxidative stress. In the systemic circulation, there is a significant increase in the expression of endothelin mRNA receptors of all types, but in the lungs, the overexpression of type A receptor predominates and only a slight increase in expression of type B receptor occurs. The content of arachidonic acid and its metabolites with resulting responses of the vessels are significantly altered in the circulatory in diabetes mellitus. The formation and excretion of constrictor compounds is enhanced, and the number of vasorelaxants is reduced. Data on changes in the concentration and effect on the reaction of vessels of hydroperoxyecososetraenoic acids and lipoxin A4 are absent under the conditions of the DM. The diabetes influence on the ion channels in the pulmonary arteries needs to be studied. It has been demonstrated that diabetes does not affect K_V protein expression in these vessels but suppresses the corresponding current. It has been shown that TRPM channel expression in the lung vessels is decreased in diabetes, but their activation due to ROS is significantly increased. Hyperglycemia, insulin resistance, endothelial dysfunction in diabetes mellitus may be responsible for changes in the pulmonary circulation and may provoke pulmonary vascular disturbances.
Key words: diabetes mellitus; hyperglycemia; pulmonary artery; endothelial dysfunction; ion canal.

SI "Institute of Pharmacology and Toxicology National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv

REFERENCES

1. Järvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, Lehtimäki T, Rönnemaa T, Viikari J, Raitakari OT. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. Circulation. 2004;109(14):1750-5.
2. Hadi H, Suwaidi J. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. Vasc Health Risk Manag. 2007;3(6):853-76.
3. Lopez-Lopez JG, Moral-Sanz J, Frazziano G, Gomez-Villalobos MJ, Flores-Hernandez J, Monjaraz E, Cogolludo A, Perez-Vizcaino F. Diabetes induces pulmonary artery endothelial dysfunction by NADPH oxidase induction. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2008;295:L727-32.
4. Gurney A, Howarth F. Effects of streptozotocin-induced diabetes on the pharmacology of rat conduit and resistance intrapulmonary arteries. Cardiovasc Diabetol. 2009;8:4.
5. Sena CM, Pereira AM, Seiça R. Endothelial dysfunction — A major mediator of diabetic vascular disease. Biochim Biophys Acta. 2013;1832(12):2216-31.
6. Tesfamariam B, Brown ML, Deykin D, Cohen RA. Elevated glucose promotes generation of endothelium-derived vasoconstrictor prostanoids in rabbit aorta. J Clin Invest. 1990;85(3):929-32.
7. Wiener C, Sylvester J. Effects of glucose on hypoxic vasoconstriction in isolated ferret lungs. J Appl Physiol. 1991;70(1):439-46.
8. Nugent A, Nugent A, McGurk C. Impaired vasoconstriction to endothelin 1 in patients with NIDDM. Diabetes. 1996;45(1):105-17.
9. Leo CH, Hart JL, Woodman OL. LeoImpairment of both nitric oxide-mediated and EDHF-type relaxation in small mesenteric arteries from rats with streptozotocin-induced diabetes. Br J Pharmacol. 2011;162(2):365-77.
10. Mokhtar SS, Rasool AHG. Role of Endothelium-Dependent Hyperpolarisation and Prostacyclin in Diabetes. Malays J Med Sci. 2015;22(2):8-17.
11. Takamura T, Kato I, Kimura N, Nakazawa T, Yonekura H, Takasawa S, Okamoto H. Transgenic mice overexpressing type 2 nitric-oxide synthase in pancreatic beta cells develop insulin-dependent diabetes without insulitis. J Biol Chem. 1998;273(5):2493-6.
12. Kato Y, Miura Y, Yamamoto N, Ozaki N, Oiso Y. Suppressive effects of a selective inducible nitric oxide synthase (iNOS) inhibitor on pancreatic beta-cell dysfunction. Diabetologia. 2003;46:1228-33.
13. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy M-A, Simonson DC, Creager MA. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. Circulation. 1998;97:1695-701.
14. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. Eur Heart J. 2013;34(31):2436-43.
15. Headley CA, DiSilvestro D, Bryant KE, Hemann C, Chen CA, Das A, Ziouzenkova O, Durand G, Villamena FA. Nitrones reverse hyperglycemia-induced endothelial dysfunction in bovine aortic endothelial cells. Biochem Pharmacol. 2016;104:108-17.
16. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol. 1996;27(3):567-74.

17. Hampl V, Herget J. Role of nitric oxide in the pathogenesis of chronic pulmonary hypertension. Physiol Rev. 2000;80(4):1337-72.
18. Zanetti M, Barazzoni R, Stebel M, Roder E, Biolo G, Baralle FE, Cattin L, Guarnieri G. Dysregulation of the endothelial nitric oxide synthase–soluble guanylate cyclase pathway is normalized by insulin in the aorta of diabetic rat. Atherosclerosis. 2005;181(1):69-73.
19. Ott IM, Alter ML, von Websky K, Kretschmer A, Tsuprykov O, Sharkovska Y, Krause-Relle K, Raila J, Henze A, Stasch JP, Hocher B. Effects of Stimulation of Soluble Guanylate Cyclase on Diabetic Nephropathy in Diabetic eNOS Knockout Mice on Top of Angiotensin II Receptor Blockade. PLoS One. 2012;7(8):e42623.
20. Boustany-Kari C, Harrison P, Chen H. A soluble guanylate cyclase activator inhibits the progression of diabetic nephropathy in the ZSF1 rat. J Pharmacol Exp Ther. 2016;356(3):712-19.
21. Fleming I. Molecular mechanisms underlying the activation of eNOS. Pflugers Arch. 2010;459(6):793-806.
22. Li Y, Xu Q, Xu W, Guon XH, Zhang S, Chen YD. Mechanisms of protection against diabetes-induced impairment of endothelium-dependent vasorelaxation by Tanshinone IIA. Biochim Biophys Acta. 2015;1850(4):813-23.
23. Tayeh MA, Marletta MA. Macrophage oxidation of L-arginine to nitric oxide, nitrite, and nitrate. Tetrahydrobiopterin is required as a cofactor. J Biol Chem. 1989;264:19654-8.
24. Pannirselvam M, Verma S, Anderson TJ, Triggle CR. Cellular basis of endothelial dysfunction in small mesenteric arteries from spontaneously diabetic (db/db-/-) mice: role of decreased tetrahydrobiopterin bioavailability. Br J Pharmacol. 2002;136:255-63.
25. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Ramos-Brizuela LM, Escalante-Acosta BA. Is tetrahydrobiopterin a therapeutic option in diabetic hypertensive patients? Integr Blood Press Control. 2010;3:125-32.
26. Pitocco D, Zaccardi F, Di Stasio E, Romitelli F, Santini S, Zuppi C, Ghirlanda G. Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes. Rev Diabet Stud. 2010;7(1):15-25.
27. Vincent MA, Clerk LH, Lindner JR, Klibanov AL, Clark MG, Rattigan S, Barrett EJ. Microvascular recruitment is an early insulin effect that regulates skeletal muscle glucose uptake in vivo. Diabetes. 2004;53(6):1418-23.
28. Ishii M, Shimizu S, Nagai T, Shiota K, Kiuchi Y, Yamamoto T. Stimulation of tetrahydrobiopterin synthesis induced by insulin: possible involvement of phosphatidylinositol 3-kinase. Int J Biochem Cell Biol. 2001;33(1):65-73.
29. Bailey J, Shaw A, Fischer R, Ryan BJ, Kessler BM, McCullagh J, Wade-Martins R, Channon KM, Crabtree MJ. A novel role for endothelial tetrahydrobiopterin in mitochondrial redox balance. Free Radic Biol Med. 2017;104:214-25.
30. Zuccollo A, Shi C, Mastroianni R, Maitland-Toolan KA, Weisbrod RM, Zang M, Xu S, Jiang B, Oliver-Krasinski JM, Cayatte AJ, Corda S, Lavielle G, Verbeuren TJ, Cohen RA. The thromboxane A2 receptor antagonist S18886 prevents enhanced atherogenesis caused by diabetes mellitus. Circulation. 2005;112(19):3001-8.
31. Hardie DG, Ashford MLJ. AMPK: regulating energy balance at the cellular and whole body levels. Physiol (Bethesda). 2014;29(2):99-107.
32. Katakami N, Kaneto H, Matsuoka TA, Takahara M, Osonoi T, Saitou M, Kawai K, Ishibashi F, Kashiwagi A, Kawamori R, Shimomura I, Yamasaki Y. Accumulation of oxidative stress-related gene polymorphisms and the risk of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes - An 8-year prospective study. Atherosclerosis. 2014;235(2):408-14.
33. Joshi MS. Effects of human endothelial gene polymorphisms on cellular responses to hyperglycaemia: role of NOS3 (Glu298Asp) and ACE (I/D) polymorphisms. Diab Vasc Dis Res. 2011;8(4):276-83.
34. Sridulyakul P, Chakraphan D, Bhattarakosol P, Patumraj S. Endothelial nitric oxide synthase expression in systemic and pulmonary circulation of streptozotocin induced diabetic rats: comparison using image analysis. Clin Hemorheol Microcirc. 2003;29(3-4):423-8.
35. Çukurova Z, Hergünsel O, Eren G, Gedikbaşi A, Uhri M, Demir G, Tekdöş Y. The Effect of Pomegranate Juice on Diabetes-Related Oxidative Stress in Rat Lung. Turkiye Klinikleri J Med Sci. 2012;32(2):444-452.
36. Liu X, Yin F, Wei K, Zheng Y, Liu L, Qiu F, Xie Y, Xu S, Mu E, Liang Y, Zhang Z, Ma X. Roles of pulmonary vascular endothelial cell injury and dimethylargininedimethylaminohydrolase/nitric oxide synthase/nitric oxide-system changes in the occurrence of diabetic sepsis in rats. Biomed Res (India). 2017;28(11):4837-42.
37. Vatter H, Zimmermann M, Tesanovic V, Raabe A, Schilling L, Seifert V. Cerebrovascular characterization of clazosentan, the first nonpeptide endothelin receptor antagonist clinically effective for the treatment of cerebral vasospasm. Part I: inhibitory effect on endothelin(A) receptor-mediated contraction. J Neurosurg. 2005;102:1101-07.
38. Duerrschmidt N, Wippich N, Goettsch W, Broemme HJ, Morawietz H. Endothelin-1 induces NAD(P)H oxidase in human endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 2000;269:713-17.
39. Dong F, Zhang X, Wold LE, Ren Q, Zhang Z, Ren J. Endothelin-1 enhances oxidative stress, cell proliferation and reduces apoptosis in human umbilical vein endothelial cells: role of ETB receptor, NADPH oxidase and caveolin-1. Br J Pharmacol. 2005;145(3):323-33.
40. Galle J, Lehmann-Bodem C, Hubner U, Heinloth A, Wanner C. CyA and OxLDL cause endothelial dysfunction in isolated arteries through endothelin-mediated stimulation of O(2)(−) formation. Nephrol Dial Transplant. 2000;15:339-46.
41. Loomis ED, Sullivan JC, Osmond DA, Pollock DM, Pollock JS. Endothelin mediates superoxide production and vasoconstriction through activation of NADPH oxidase and uncoupled nitric-oxide synthase in the rat aorta. J

Pharmacol Exp Ther. 2005;315(3):1058-64.
42. Takahashi K, Ghatei MA, Lam HC, O'Halloran DJ, Bloom SR. Elevated plasma endothelin in patients with diabetes mellitus. Diabetologia. 1990;33(5):306-10.
43. Makino A, Kamata K. Elevated plasma endothelin-1 level in streptozotocininduced diabetic rats and responsiveness of the mesenteric arterial bed to endothelin-1. Br J Pharmacol. 1998;123:1065-72.
44. Kanie N, Matsumoto T, Kobayashi T, Kamata K. Relationship between peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR alpha and PPAR gamma) and endothelium-dependent relaxation in streptozotocin-induced diabetic rats. Br J Pharmacol. 2003;140:23-32.
45. Yamauchi T, Ohnaka K, Takayanagi R, Umeda F, Nawata H. Enhanced secretion of endothelin-1 by elevated glucose levels from cultured bovine aortic endothelial cells. FEBS Letters. 1990;267(1):16-8.
46. Ferri C, Laurenti O, Bellini C, Faldetta MR, Properzi G, Santucci A, De Mattia G. Circulating endothelin-1 levels in lean non-insulin-dependent diabetic patients. Influence of ACE inhibition. Am J Hypertens. 1995;8(1):40-7.
47. Ferri C, Bellini C, Desideri G, Baldoncini R, Properzi G, Santucci A, De Mattia G. Circulating endothelin-1 levels in obese patients with the metabolic syndrome. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1997;105(2):38-40.
48. Ferri C, Pittoni V, Piccoli A, Laurenti O, Cassone MR, Bellini C, Properzi G, Valesini G, De Mattia G, Santucci A. Insulin stimulates endothelin-1 secretion from human endothelial cells and modulates its circulating levels in vivo. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(3):829-35.
49. Tsunoda K, Abe K, Sato T, Yokosawa S, Yoshinaga K. Decreased conversion of big endothelin-1 to endothelin-1 in patients with diabetes mellitus. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1991;18(10):731-2.
50. Erbas T, Erbas B, Kabakci G, Aksöyek S, Koray Z, Gedik O. Plasma big-endothelin levels, cardiac autonomic neuropathy, and cardiac functions in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Clin Cardiol. 2000;23(4):259-63.
51. Matsumoto T, Yoshiyama S, Kobayashi T, Kamata K. Mechanisms underlying enhanced contractile response to endothelin-1 in diabetic rat basilar artery. Peptides. 2004;25:1985-94.
52. Shemyakin A, Böhm F, Wagner H, Efendic S, Båvenholm P, Pernow J. Enhanced endothelium-dependent vasodilatation by dual endothelin receptor blockade in individuals with insulin resistance. J Cardiovasc Pharmacol. 2006;47(3):385-90.
53. Cayir A, Ugan RA, Albayrak A, Kose D, Akpinar E, Cayir Y, Atmaca HT, Bayraktutan Z, Kara M. The lung endothelin system: a potent therapeutic target with bosentan for the amelioration of lung alterations in a rat model of diabetes mellitus. J Endocrinol Invest. 2015;38(9):987-98.
54. McAuley DF, Nugent AG, McGurk C, Maguire S, Hayes JR, Johnston GD. Vasoconstriction to endogenous endothelin-1 is impaired in patients with Type II diabetes mellitus. Clin Sci (Lond). 2000;99(3):175-9.
55. Cardillo C, Campia U, Bryant MB, Panza JA. Increased Activity of Endogenous Endothelin in Patients With Type II Diabetes Mellitus. Circulation. 2002;106:1783-7.
56. Haak T, Jungmann E, Felber A. Increased plasma levels of endothelin in diabetic patients with hypertension an alternative viewpoint. Am J Hypertens. 1992;5(3):161-6.
57. Milne GL, Yin H, Hardy KD, Davies SS, Roberts LJ 2nd. Isoprostane Generation and Function. Chemical Reviews. 2011;111(10):5973-96.
58. Mezzetti A, Cipollone F, Cuccurullo F. Oxidative stress and cardiovascular complications in diabetes: isoprostanes as new markers on an old paradigm. Cardiovasc Res. 2000;47(3):475-88.
59. Lei S, Liu Y, Liu H, Yu H, Wang H, Xia Z. Effects of N-Acetylcysteine on Nicotinamide Dinucleotide Phosphate Oxidase Activation and Antioxidant Status in Heart, Lung, Liver and Kidney in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Yonsei Med J. 2012;53(2):294-303.
60. Kaviarasan S, Muniandy S, Qvist R, Ismail IS. F2-Isoprostanes as Novel Biomarkers for Type 2 Diabetes: a Review. J Clin Biochem Nutr. 2009;45(1):1-8.
61. Miura H, Gutterman DD. Human coronary arteriolar dilation to arachidonic acid depends on cytochrome P-450 monooxygenase and Ca2-activated K channels. Circ Res. 1998;83:501-7.
62. Dellsperger KC, Spector AA, Myers PR, Weintraub NL. 12-Lipoxygenase in porcine coronary microcirculation: implications for coronary vasoregulation. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001;280:H693-704.
63. Miller AW, Katakam PV, Lee HC, Tulbert CD, Busija DW, Weintraub NL. Arachidonic acid-induced vasodilation of rat small mesenteric arteries is lipoxygenase-dependent. J Pharmacol Exp Ther. 2003;304(1):139-44.
64. Zhou W, Wang XL, Kaduce TL, Spector AA, Lee HC. Impaired arachidonic acid-mediated dilation of small mesenteric arteries in Zucker diabetic fatty rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005;288(5):H2210-18.
65. Hishinuma T, Yu GSP, Takabatake M, Nakagawa Y, Ito K, Nishikawa M, Ishibashi M, Suzuki K, Matsumoto M, Toyoda T, Mizugaki M. Analysis of the thromboxane/prostacyclin balance in human urine by gas chromatography/selected ion monitoring: abnormalities in diabetics. Prostaglandins Leukot and Essent Fatty Acids. 1996;54(6):445-9.
66. Valentovic MA, Lubawy WC. Impact of Insulin or Tolbutamide Treatment on 14C-Arachidonic Acid Conversion to Prostacyclin and/or Thromboxane in Lungs, Aortas, and Platelets of Streptozotocin-induced Diabetic Rats. Diabetes. 1983;32(9):846-51.
67. Shen B, Ye CL, Ye KH, Liu JJ. Mechanism underlying enhanced endothelium-dependent vasodilatation in thoracic aorta of early stage streptozotocin-induced diabetic mice. Acta Pharmacol Sinica. 2003;24:422-8.
68. Gerrard JM, Stuart MJ, Rao GH, Steffes MW, Mauer SM, Brown DM, White JG. Alteration in the balance of prostaglandin and thromboxane synthesis in diabetes. J Lab Clin Med. 1980;95(6):950-6.

69. Roth DM, Reibel DK, Lefer AM. Vascular Responsiveness and Eicosanoid Production in Diabetic Rats. Diabetologia. 1983;24:372-6.
70. Stitham J, Hwa J. Prostacyclin, atherothrombosis and diabetes mellitus: physiologic and clinical considerations. Curr Mol Med. 2016;16(4):328-42.
71. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res. 2010;107(9):1058-70.
72. Mokhtar SS, Vanhoutte PM, Leung SW, Yusof MI, Wan Sulaiman WA, Saad AZM, Suppian R, Rasool AHG. Reduced expression of prostacyclin synthase and nitric oxide synthase in subcutaneous arteries of type 2 diabetic patients. Tohoku J Exp Med. 2013;231(3):217-22.
73. Feletou M, Huang Y, Vanhoutte PM. Endothelium–mediated control of vascular tone: COX-1 and COX-2 products. Br J Pharmacol. 2011;164(3):894-912.
74. Zaccardi F, Rizzi A, Petrucci G. In vivo platelet activation and aspirin responsiveness in type 1 diabetes mellitus. Diabetes. 2016;65(2):503-9.
75. Zuccollo A, Shi C, Mastroianni R, Maitland-Toolan KA, Weisbrod RM, Zang M, Xu S, Jiang B, Oliver-Krasinski JM, Cayatte AJ, Corda S, Lavielle G, Verbeuren TJ, Cohen RA. The thromboxane A2 receptor antagonist S18886 prevents enhanced atherogenesis caused by diabetes mellitus. Circulation. 2005;112(19):3001-8.
76. Xie X, Sun W, Wang J, Li X, Liu X, Liu N. Activation of thromboxane A2 receptors mediates endothelial dysfunction in diabetic mice. Clin Exp Hypertens. 2017;39(4):312-8.
77. Roth DM, Reibel DK, Lefer AM. Vascular Responsiveness and Eicosanoid Production in Diabetic Rats. Diabetologia. 1983;24:372-6.
78. Nascimento-Silva V, Arruda MA, Barja-Fidalgo C, Fierro IM. Aspirin-triggered lipoxin A4 blocks reactive oxygen species generation in endothelial cells: a novel antioxidative mechanism. Thromb Haemost. 2007;97(1):88-98.
79. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving Inflammation: Dual Anti-Inflammatory and Pro-Resolution Lipid Mediators. Nat Rev Immunol. 2008;8:349-61.
80. Hu F, Liu XX, Wang X, Alashkar M, Zhang S, Xu JT, Zhong XL, He MW, Feng AP, Chen HX. Lipoxin A4 Inhibits Proliferation and Inflammatory Cytokine/Chemokine Production of Human Epidermal Keratinocytes Associated with the ERK1/2 and NF-kappaB Pathways. J Dermatol Sci. 2015;78(3):181-8.
81. Yu D, Xu Z, Yin X, Zheng F, Lin X, Pan Q, Li H. Inverse Relationship between Serum Lipoxin A4 Level and the Risk of Metabolic Syndrome in a Middle-Aged Chinese Population. PLoS ONE. 2015;10(11):e0142848.
82. Gundala NKV, Naidu VGM, Das UN. Arachidonic acid and lipoxin A4 attenuate alloxan-induced cytotoxicity to RIN5F cells in vitro and type 1 diabetes mellitus in vivo. Biofactors. 2017;43(2):251-71.
83. Das UN. Arachidonic acid and lipoxin A4 as possible endogenous anti-diabetic molecules. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2013;88(3):201-10.
84. Das UN. Is There a Role for Bioactive Lipids in the Pathobiology of Diabetes Mellitus? Front Endocrinol (Lausanne). 2017;8:182.
85. Maderna P, Godson C. Lipoxins: resolutionary road. Br J Pharmacol. 2009;158(4):947-59.
86. Spiecker M, Liao JK. Vascular protective effects of cytochrome p450 epoxygenase-derived eicosanoids. Arch Biochem Biophys. 2005;433(2):413-20.
87. Edin ML, Hamedani BG, Gruzdev A, Graves JP, Lih FB, Arbes SJ 3rd, Singh R, Orjuela LAC, Bradbury JA, DeGraff LM, Hoopes SL, Arand M, Zeldin DC. Epoxide hydrolase 1 (EPHX1) hydrolyzes epoxyeicosanoids and impairs cardiac recovery after ischemia. J Biol Chem. 2018;293(9):3281-92.
88. Campbell WB, Gebremedhin D, Pratt PF, Harder DR. Identification of epoxyeicosatrienoic acids as endothelium-derived hyperpolarizing factors. Circ Res. 1996;78:415-23.
89. Harder DR, Lange AR, Gebremedhin D, Birks EK, Roman RJ. Cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid as intracellular signaling molecules in vascular tissue. J Vasc Res. 1997;34(3):237-43.
90. He J, Wang C, Zhu Y, Ai D. Soluble epoxide hydrolase: A potential target for metabolic diseases. J Diabetes.2016;8(3):305-13.
91. Oguro A, Fujita N, Imaoka S. Regulation of soluble epoxide hydrolase (sEH) in mice with diabetes: high glucose suppresses sEH expression. Drug Metab Pharmacokinet. 2009;24(5):438-45.
92. Stephenson AH, Sprague RS, Losapio JL, Lonigro AJ. Differential effects of 5,6-EET on segmental pulmonary vasoactivity in the rabbit. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003;284(6):H2153-61.
93. Zhu D, Bousamra M 2nd, Zeldin DC, Falck JR, Townsley M, Harder DR, Roman RJ, Jacobs ER. Epoxyeicosatrienoic acids constrict isolated pressurized rabbit pulmonary arteries. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2000;278(2):L335-43.
94. Alvarez D, Gjerde E, Townsley M. Role of EETs in regulation of endothelial permeability in rat lung. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2004;286(2):445-51.
95. Keserü B, Barbosa-Sicard E, Schermuly RT, Tanaka H, Hammock BD, Weissmann N, Fisslthaler B, Fleming I. Hypoxia-induced pulmonary hypertension: comparison of soluble epoxide hydrolase deletion vs. inhibition. Cardiovasc Res. 2010;85(1):232-40.
96. Jiang JX, Zhang SJ, Liu YN, Lin XX, Sun YH, Shen HJ, Yan XF, Xie QM. EETs alleviate ox-LDL-induced inflammation by inhibiting LOX-1 receptor expression in rat pulmonary arterial endothelial cells. Eur J Pharmacol. 2014;727:43-51.
97. Feng W, Xu X, Zhao G, Li G, Liu T, Zhao J, Dong R, Wang DW, Tu L. EETs and CYP2J2 inhibit TNF-α-induced apoptosis in pulmonary artery endothelial cells and TGF-β1-induced migration in pulmonary artery smooth muscle cells. Int J Mol Med. 2013;32 (3):685-93.
98. Toth P, Rozsa B, Springo Z, Doczi T, Koller A. Isolated human and rat cerebral arteries constrict to increases in

flow: role of 20-HETE and TP receptors. J Cereb Blood Flow Metab. 2011;31(10):2096-105.
99. Toth P, Csiszar A, Tucsek Z, Sosnowska D, Gautam T, Koller A, Schwartzman ML, Sonntag WE, Ungvari Z. Role of 20-HETE, TRPC channels, and BKCa in dysregulation of pressure-induced Ca2+ signaling and myogenic constriction of cerebral arteries in aged hypertensive mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013;305(12):H1698-708.
100. Theken KN, Deng Y, Schuck RN, Oni-Orisan A, Miller TM, Kannon MA, Poloyac SM, Lee CR. Enalapril reverses high-fat diet-induced alterations in cytochrome P450-mediated eicosanoid metabolism. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012;302(5):E500-9.
101. Yousif MH, Benter IF, Dunn KM, Dahly-Vernon AJ, Akhtar S, Roman RJ. Role of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid in altering vascular reactivity in diabetes. Auton Autacoid Pharmacol. 2009;29(1-2):1-12.
102. Joseph G, Soler A, Hutcheson R, Hunter I, Bradford C, Hutcheson B, Gotlinger KH, Jiang H, Falck JR, Proctor S, Schwartzman ML, Rocic P. Elevated 20-HETE impairs coronary collateral growth in metabolic syndrome via endothelial dysfunction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2017;312(3):H528-40.
103. Єгорова ОВ, Максимюк ОП, Фісюнов ОІ, Кришталь ОО. Потенціалкеровані кальцієві канали: класифікація та фармакологічні характеристики (частина І). Фізіол. журн. 2016;62(4):84-94.
104. Makino A, Firth AL, Yuan JX-J. Endothelial and Smooth Muscle Cell Ion Channels in Pulmonary Vasoconstriction and Vascular Remodeling. Compr Physiol. 2011;1(3):1555-602.
105. Franco-Obregon A, Lopez-Barneo J. Differential oxygen sensitivity of calcium channels in rabbit smoothmuscle cells of conduit and resistance pulmonary arteries. J Physiol. 1996;491:511-8.
106. Kato S, Ishida H, Tsuura Y, Tsuji K, Nishimura M, Horie M, Taminato T, Ikehara S, Odaka H, Ikeda I, Okada Y, Seino Y. Alterations in Basal and Glucose-stimulated Voltage-dependent Ca^{2+} Channel Activities in Pancreatic β Cells of Non–Insulin-dependent Diabetes Mellitus GK rats. J Clin Invest. 1996;97(11):2417-25.
107. Carmines PK, Ohishi K, Ikenaga H. Functional impairment of renal afferent arteriolar voltage-gated calcium channels in rats with diabetes mellitus. J Clin Invest. 1996;98(11):2564-71.
108. Pedersen SF, Owsianik G, Nilius B. TRP channels: An overview. Cell Calcium. 2005;38:233-52.
109. Fernandez RA, Sundivakkam P, Smith KA, Zeifman AS, Drennan AR, Yuan JX-J. Pathogenic Role of Store-Operated and Receptor-Operated Ca2+ Channels in Pulmonary Arterial Hypertension. J Signal Transduct. 2012;2012:951497.
110. Orrenius S, Zhivotovsky B, Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link. Nat Rev Mol Cell Biol. 2003;4:552-65.
111. Tamareille S, Mignen O, Capiod T, Rücker-Martin C, Feuvray D. High glucose-induced apoptosis through store-operated calcium entry and calcineurin in human umbilical vein endothelial cells. Cell Calcium. 2006;39(1):47-55.
112. Li J, Wang P, Yu S, Zheng Z, Xu X. Calcium entry mediates hyperglycemia-induced apoptosis through Ca2+/calmodulin-dependent kinase ll in retinal capillary endothelial cells. Mol Vis. 2012;18:2371-2379.
113. Bishara NB, Ding H. Glucose enhances expression of TRPC1 and calcium entry in endothelial cells. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010;298:H171-8.
114. Daskoulidou N, Zeng B, Berglund LM, Jiang H, Chen GL, Kotova O, Bhandari S, Ayoola J, Griffin S, Atkin SL, Gomez MF, Xu SZ. High glucose enhances store-operated calcium entry by upregulating ORAI/STIM via calcineurin-NFAT signaling. J Mol Med (Berl). 2015;93(5):511-21.
115. Estrada IA, Donthamsetty R, Debski P, Zhou MH, Zhang SL, Yuan JX, Han W, Makino A. STIM1 restores coronary endothelial function in type I diabetic mice. Circ Res. 2012;111(9):1166-75.
116. Mita M, Ito K, Taira K, Nakagawa J, Walsh MP, Shoji M. Attenuation of store-operated Ca2+ entry and enhanced expression of TRPC channels in caudal artery smooth muscle from Type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2010;37(7):670-8.
117. Makino A, Firth AL, Yuan JX-J. Endothelial and Smooth Muscle Cell Ion Channels in Pulmonary Vasoconstriction and Vascular Remodeling. Compr Physiol. 2011;1:1555-602.
118. Firth AL, Remillard CV, Platoshyn O, Fantozzi I, Ko EA, Yuan JX. Functional ion channels in human pulmonary artery smooth muscle cells: Voltage-dependent cation channels. Pulm Circ. 2011;1(1):48-71.
119. Li H, Chai Q, Gutterman DD, Liu Y. Elevated glucose impairs cAMP-mediated dilation by reducing Kv channel activity in rat small coronary smooth muscle cells. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003;285(3):H1213-9.
120. Absia M, Osoa H, Khattabb M. The effect of streptozotocin-induced diabetes on the EDHF-type relaxation and cardiac function in rats. J Adv Res. 2013;4(4):375-83.
121. Rainbow R, Hardy M, Standen N. Glucose reduces endothelin inhibition of voltage-gated potassium channels in rat arterial smooth muscle cells. J Physiol. 2006;575(3):833-44.
122. Su W, Li W, Chen H, Liu H, Huang H, Li H. Advanced Glycation End Products Impair Voltage-Gated K+ Channels-Mediated Coronary Vasodilation in Diabetic Rats. PLoS ONE. 2015;10(11):e0142865.
123. Lopez-Lopez JG, Moral-Sanz J, Frazziano G, Gomez-Villalobos MJ, Moreno L, Menendez C, Flores-Hernandez J, Lorente JA, Cogolludo A, Perez-Vizcaino F. Type 1 diabetes-induced hyper-responsiveness to 5-hydroxytryptamine in rat pulmonary arteries via oxidative stress and induction of cyclooxygenase-2. J Pharmacol Exp Ther. 2011;338(1):400-7.
124. Moral-Sanz J, Menendez C, Moreno L, Moreno E,

Cogolludo A, Perez-Vizcaino F. Pulmonary arterial dysfunction in insulin resistant obese Zucker rats. Resp Res. 2011;12(1):51.
125. Nieves-Cintrón M, Syed AU, Buonarati OR, Rigor RR, Nystoriak MA, Ghosh D, Sasse KC, Ward SM, Santana LF, Hell JW, Navedo MF. Impaired BK_{Ca} channel function in native vascular smooth muscle from diabetic patients. FASEB J. 2016; 30(1):1281.8.
126. McGahon MK, Dash DP, Arora A, Wall N, Dawicki J, Simpson DA, Scholfield CN, McGeown JG, Curtis TM. Diabetes Downregulates Large-Conductance Ca^{2+}-Activated Potassium 1 Channel Subunit in Retinal Arteriolar Smooth Muscle. Circ Res. 2007;100(5):703-11.
127. Burnham M, Johnson I, Weston A. Reduced Ca2+-dependent activation of large-conductance Ca2+-activated K+ channels from arteries of Type 2 diabetic Zucker diabetic fatty rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006; 290(4):1520-7.
128. Fujita T, Palmieri GM. Calcium paradox disease: calcium deficiency prompting secondary hyperparathyroidism and cellular calcium overload. J Bone Miner Metab. 2000; 18(3):109-25.
129. Іванова ІВ, Мельник МІ, Соловйов АІ. Розвиток експериментального цукрового діабету пригнічує загальну калієву провідність у гладеньком'язових клітинах аорти, але збільшує її в клітинах легеневої артерії щурів. Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2018;2(58):25-31.
130. Braun M, Ramracheya R, Bengtsson M, Zhang Q, Karanauskaite J, Partridge C, Johnson PR, Rorsman P. Voltage-gated ion channels in human pancreatic beta-cells: electrophysiological characterization and role in insulin secretion. Diabetes. 2008;57(6):1618-28.
131. Lauria G, Ziegler D, Malik R, Merkies IS, Waxman SG, Faber CG. The role of sodium channels in painful diabetic and idiopathic neuropathy. Curr Diab Rep. 2014;14(10):538.
132. Kharatmal SB, Singh JN, Sharma SS. Voltage-Gated Sodium Channels as Therapeutic Targets for Treatment of Painful Diabetic Neuropathy. Mini Rev Med Chem. 2015;15(14):1134-47.
133. Yang L, Li Q, Liu X, Liu S. Roles of Voltage-Gated Tetrodotoxin-Sensitive Sodium Channels NaV1.3 and NaV1.7 in Diabetes and Painful Diabetic Neuropathy. Int J Mol Sci. 2016;17(9):1479.
134. Platoshyn O, Remillard CV, Fantozzi I, Sison T, Yuan JX. Identification of Functional Voltage-gated Na+ Channels in Cultured Human Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells. Pflügers Archiv. 2005;451(2):380-7.
135. Geraci MW, Moore M, Gesell T, Yeager ME, Alger L, Golpon H, Gao B, Loyd JE, Tuder RM, Voelkel NF. Gene expression patterns in the lungs of patients with primary pulmonary hypertension: a gene microarray analysis. Circ Res. 2001;88(6):555-62.
136. Lu S, Xiang L, Clemmer JS, Mittwede PN, Hester RL. Oxidative stress increases pulmonary vascular permeability in diabetic rats through activation of transient receptor potential melastatin 2 (TRPM2) channels. Microcirc. 2014;21(8):754-60.
137. Nilius B, Prenen J, Szücs G, Wei L, Tanzi F, Voets T, Droogmans G. Calcium-activated chloride channels in bovine pulmonary artery endothelial cells. J Physiol. 1997;498(Pt 2):381-96.
138. Yamazaki J, Duan D, Janiak R, Kuenzli K, Horowitz B, Hume JR. Functional and molecular expression of volume-regulated chloride channels in canine vascular smooth muscle cells. J Physiol. 1998;507(Pt 3):729-36.
139. Ayon R, Sones W, Forrest AS, Wiwchar M, Valencik ML, Sanguinetti AR, Perrino BA, Greenwood IA, Leblanc N. Complex Phosphatase Regulation of Ca2+-activated Cl− Currents in Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells. J Biol Chem. 2009;284(47):32507-21.
140. Matchkov V, Briggs DM, Aalkjaer C, Nilsson H. A cyclic GMP-dependent calcium-activated chloride channel in smooth muscle tissues: properties, distribution and identity. J Physiol. 2005;568P,PC1.
141. Takizawa N, Mizuno Y, Ito Y, Kikuchi K. Tissue distribution of isoforms of type-1 protein phosphatase PP1 in mouse tissues and its diabetic alterations. J Biochem. 1994;116(2):411-5.
142. Racioppi L, Means A. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2: roles in signaling and pathophysiology. J Biol Chem. 2012;287(38):31658-65.
143. Wang Y, Kotlikoff M. Inactivation of calcium-activated chloride channels in smooth muscle by calcium/calmodulin-dependent protein kinase. Proc Natl AcadSci U S A. 1997;94(26):14918-23.
144. Luo M, Guan X, Luczak ED, Lang D, Kutschke W, Gao Z, Yang J, Glynn P, Sossalla S, Swaminathan PD, Weiss RM, Yang B, Rokita AG, Maier LS, Efimov IR, Hund TJ, Anderson ME. Diabetes increases mortality after myocardial infarction by oxidizing CaMKII. J Clin Invest. 2013;123(3):1262-74.
145. Yousif M, Benter IF, Akhtar S. Inhibition of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II normalizes diabetes-induced abnormal vascular reactivity in the rat perfused mesenteric vascular bed. Auton Autacoid Pharmacol. 2003;23(1):27-33.

Матеріал надійшов до редакції 26.09.2018