



Рис. 4.10. Дисфункция эндотелия и инсулинорезистентность

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ПРИЧИНА НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

В последнее время в литературе обсуждается новый механизм, который может объяснить множество аспектов эндотелиальной дисфункции, — это митохондриальная дисфункция. Митохондриальная дисфункция является одной из причин повышения окислительного стресса и активации протеинкиназы C в условиях СД.

Помимо хорошо всем известной функции в образовании АТФ, митохондрии участвуют в передаче межклеточных сигналов через продукцию ROS [88, 89]. Практически весь кислород, потребляемый митохондрией, идет на образование АТФ, но 1–2% преобразуется в супероксид-анион в физиологических дозах. Активные формы кислорода, продуцируемые митохондриями, влияют на клеточный рост, дифференцировку и апоптоз [90, 91]. Интересно отметить, что перекись водорода в физиологических количествах, образованная в митохондриях, участвует в эндотелий-зависимой вазодилатации в ответ на напряжение сдвига. Физиологические уровни активных форм кислорода участвуют в передаче межклеточных сигналов, однако повышенное количество ROS при СД приводит к патологическим последствиям.

Образование новой митохондрии (биогенез) регулируется пероксисомальным активатором рецептора PGC-1 α и ядерным дыхательным фактором NRF-1. Важно, что этот процесс зависит от eNOS и биоактивности NO [92]. В течение своего короткого жизненного цикла митохондрия претерпевает фазу слияния с образованием сетей и фазу деления

с образованием мелких отдельных митохондрий. Баланс между этими процессами называется динамикой митохондрии. К концу жизненного цикла митохондрии от нее путем почкования отделяется дисфункциональная дочерняя митохондрия, которая содержит поврежденные клеточные элементы, и далее эта митохондрия ликвидируется из клетки путем аутофагоцитозом. Таким образом, расщепление (почкование) можно рассматривать как адаптивный процесс, который отгораживает и подготавливает к удалению поврежденные компоненты митохондрии. В патологическом состоянии происходит сдвиг в сторону расщепления митохондрии и ингибирования аутофагоцитоза, что приводит к уменьшению митохондриальных сетей и накоплению дисфункциональных митохондрий в клетке. Эти дисфункциональные митохондрии имеют свойство образовывать повышенное количество активных форм кислорода и нарушение образования АТФ [93, 94]. Во многих исследованиях было показано, что в эндотелиальных клетках под воздействием высоких концентраций глюкозы *in vivo* отмечается повышенная фрагментация митохондрий. Таким образом, при СД происходит повреждение биоге-неза митохондрий, идет снижение их массы и увеличение дисфункциональных митохондрий, нарушается аутофагоцитоз, и все это приводит к нарушению функции митохондрии. Снижение окисления свободных жирных кислот в митохондрии и/или уменьшение митохондриальной массы может приводить к увеличению концентрации диацилглицерола и активации протеинкиназы C со всеми вытекающими из этого последствиями. Увеличение концентрации глюкозы приводит к увеличению митохондриального мембранного потенциала и усилению продукции свободных радикалов. Свободные радикалы, продуцируемые митохондрией, приводят к повреждению митохондриальной ДНК, что усиливает митохондриальную дисфункцию [95]. В последних научных исследованиях была продемонстрирована связь между эндотелиальной дисфункцией, нарушенным митохондриальным биоге-незом и увеличением продукции свободных радикалов в артериях пациентов с диабетом в сравнении с здоровыми. Таким образом, можно сделать вывод о взаимосвязи между диабетом и митохондриальной дисфункцией, причем последняя в свою очередь вносит свой весомый вклад в развитие эндотелиальной дисфункции при СД [96].

ЛЕЧЕНИЕ

Множество фармакологических препаратов показали свое положительное влияние на функцию эндотелия. Поскольку окислительный стресс считается главным патофизиологическим механизмом, приво-

