

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ВЛИЯНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Г. О. КАМИНСКАЯ, Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ

PATHOPHYSIOLOGICAL PREREQUISITES FOR THE NEGATIVE IMPACT OF DIABETES MELLITUS ON THE COURSE OF PULMONARY TUBERCULOSIS

G. O. KAMINSKAYA, R. YU. ABDULLAEV

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, г. Москва

В течение последних 20 лет в нашей стране на фоне социальных потрясений резко возросла заболеваемость туберкулезом, претерпел отрицательную динамику его патоморфоз и получила широкое распространение множественная лекарственная устойчивость возбудителя [2, 23, 51]. Сложность современной ситуации усугубляется тем, что значительная часть пациентов имеют сопутствующие заболевания, среди которых доминирующую значимость приобретают ВИЧ-инфекция и сахарный диабет (СД).

Проблеме особенностей течения туберкулеза легких при его сочетании с СД в последней трети прошлого века был посвящен ряд фундаментальных исследований, показавших, что туберкулез среди больных СД выявляют в 3 раза чаще и в более молодом возрасте, чем в целом среди населения [16], и протекает он менее благоприятно, отличаясь выраженной экссудативной реакцией, склонностью к большой распространенности процесса и быстрому развитию деструкции легочной ткани [14-16].

С целью выяснения механизмов отрицательного влияния СД на течение туберкулеза легких проводили экспериментальные и клинко-лабораторные исследования, показавшие, что, с одной стороны, прогрессирующее течение туберкулеза у животных сопровождается уменьшением массы поджелудочной железы и количества β -клеток в ее островковом аппарате [15], а с другой – у больных туберкулезом легких без сопутствующего СД отмечалась гиперинсулинемия, нередко – при диабетическом типе сахарной кривой, что свидетельствовало о скрытой инсулярной недостаточности [1, 18].

Отмечено, что в генезе инсулярной недостаточности у больных с сочетанной патологией существенную роль играют полиэндокринные нарушения в результате мобилизации гипоталамо-надпочечниковой системы, гормоны которой обладают контринсулярным действием [18, 26]. Вместе с тем за последние 20-30 лет сформировалось четкое представление об инсулинорези-

стентности (ИР) как одной из двух фундаментальных основ в генезе нарушений толерантности к глюкозе и СД. ИР определяется нарушением нормального пути передачи сигнала инсулина на инсулинозависимые клетки при посредстве фермента фосфатидил-инозитол-3-киназы. При этом ответ реализуется альтернативным путем, при котором индуцируются извращенные ответы на полученный сигнал [47]. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (1999 г.), СД – это группа метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, в основе которой лежат дефекты секреции инсулина, действия инсулина или сочетание обоих этих факторов [3, 24, 39, 49]. По темпам нарастания распространенности среди всего населения Земли СД, по резолюции ВОЗ от 2006 г., приравнен к эпидемиям [3, 22, 24]. Некоторые авторы говорят о пандемии [40].

По механизмам развития СД подразделяется на 2 типа: СД первого типа (СД1) и СД второго типа (СД2). По данным разных авторов, СД1 составляет от 5 до 12,5% [19, 22, 34, 49], а основная масса пациентов представлена больными СД2. СД1 характеризуется отсутствием синтеза эндогенного инсулина вследствие аутоиммунной гибели β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы. Возникает, как правило, в детском или юношеском возрасте после перенесенных вирусных инфекций или как проявление генетической предрасположенности [19, 22, 49]. СД2 в большинстве случаев возникает после 45 лет. В основе его лежит ИР, тогда как β -клетки сохраняют способность секретировать инсулин. Возникновению СД2 предшествует более или менее длительный (измеряемый годами) период латентного нарушения толерантности к глюкозе, выявляемого лабораторно в тесте с нагрузкой.

При наличии ИР в организме пациентов, несмотря на исходно нормальный уровень инсулина в циркуляции, возникает состояние относительной инсулярной недостаточности, нарушается толерантность к глюкозе, периодически возни-

кает гипергликемия, что становится перманентным стимулятором функции β -клеток. Вследствие этого у лиц с ИР возникает гиперинсулинемия, а длительное функциональное напряжение β -клеток приводит к их постепенному истощению. К моменту развития клинически выявляемого СД2 функция β -клеток может быть снижена примерно на 50% [4, 5]. По данным исследований, проведенных в 1979-1992 гг., нарушение толерантности к глюкозе (т. е. ИР) выявляли у $17,5 \pm 1,1\%$ больных туберкулезом легких [1, 16]. Самостоятельную роль туберкулезной интоксикации в развитии ИР не изучали.

Негативная роль ИР в функционировании организма определяется тем, что инсулин является главным регулятором обмена веществ в организме, обладая универсальным анаболическим действием в процессах углеводного, липидного и белкового обмена, способствуя накоплению запасов энергии и противодействуя катаболическим процессам [4, 19]. При недостаточном эффекте инсулина (ИР) нарушаются гликогенообразовательная функция печени, поглощение глюкозы мышечной и жировой тканью, стимулируется гликогенолиз в печени. В итоге возникает гипергликемия, вызывающая негативные эффекты. Одним из таких эффектов является неферментативное гликозилирование структурных и циркулирующих белков и липидов с образованием конечных продуктов гликирования (КПГ), изменяющих структуру, поверхностные свойства, рецепторный аппарат и функциональную активность различных клеток [25].

В жировой ткани при функциональном дефиците инсулина активируется липолиз с оскудением энергетических запасов организма и происходит повышение плазменного уровня свободных жирных кислот и триглицеридов. Снижается активность липопротеинлипазы и, соответственно, повышается содержание в крови перегруженных триглицеридами хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности. Сопутствующее гликирование липопротеинов высокой плотности нарушает их антиатерогенные свойства. Весь комплекс этих изменений создает предпосылки для атерогенеза [21]. Гиперинсулинемия при ИР, главным индуктором которой является гипергликемия, сама ускоряет атерогенез [19].

При ИР нарушается физиологический механизм утилизации глюкозы и, соответственно, включаются альтернативные пути ее окисления, в процессе которых вырабатывается избыток свободных радикалов, первым и главным из которых является супероксиданион (O_2^-). Являясь мощными окислителями, свободные радикалы способны изменять структуру белков, инициировать перекисное окисление мембранных липидов (ПОЛ), воздействовать на нуклеиновые кислоты, индуцируя генетические мутации [32]. Свобод-

норадикальное окисление (СРО) становится основополагающим фактором повреждения клеточных структур, инициирует экспрессию адгезивных молекул, синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов, чем стимулирует в сосудах состояние хронического воспаления (васкулиты) [9]. Воспалительные изменения в сосудах индуцируются также возникшими в результате гипергликемии КПГ, поскольку КПГ чужды по своей природе естественной биологической среде и вызывают поэтому приток мигрирующих фагоцитов для их утилизации. Формируется синдром системного воспалительного ответа организма (ССВО) [29].

Дополнительным негативным результатом недостаточно контролируемой гипергликемии может стать осмотический диурез, приводящий к дегидратации организма с последующим сгущением и ухудшением реологических характеристик крови. В комбинации с нарушением поверхностных свойств сосудистой стенки (вследствие воспалительных и атеросклеротических повреждений) создаются предпосылки к контактной активации тромбоцитарной и плазменной системы гемостаза [19].

В развитии любых видов патологии в последние годы большое значение начали придавать морфологической целостности и функциональному статусу сосудистого эндотелия, который в настоящее время расценивается как ключевая детерминанта здоровых сосудов [30, 35, 48]. Монослой эндотелия, выстилающий внутреннюю поверхность сосудов, не только является барьером между кровью и собственно стенками сосудов, но и представляет собой мощную систему аутокринной и паракринной регуляции [44, 50]. Свои регуляторные функции эндотелий осуществляет посредством синтеза, экспрессии и секреции ряда биологически активных соединений, оказывающих влияние на местные процессы и на состояние организма в целом. Главные функции сосудистого эндотелия включают: координирование вазодилатации и вазоконстрикции в регулировании органного кровообращения; поддержание жидкого состояния крови и предотвращение кровотечений; регулирование баланса провоспалительных и противовоспалительных механизмов; регулирование роста, пролиферации и дифференцировки гладкомышечных клеток сосудов и процессов их ремоделирования [44, 50].

Регулирование органного кровообращения сосудистым эндотелием осуществляется посредством скоординированного синтеза медиаторов вазодилаторного и вазоконстрикторного действия, главными из которых являются оксид азота (NO) и эндотелин-1 (Э-1) [33, 44, 50].

NO, вошедший в литературу впервые под названием «эндотелиальный фактор релаксации сосудов», синтезируется в эндотелии под влиянием

эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) – фермента, встроенного в плазматическую мембрану эндотелиальных клеток. Базальная активность eNOS низка, но посредством рецепторного механизма может быть быстро активирована рядом факторов и, в частности, инсулином. Реализуется эффект активации eNOS через нарастание внутриклеточного Ca^{2+} [6, 20, 48]. Нарушение вазодилаторной функции сосудистого эндотелия происходит через угнетение eNOS. Главным фактором инактивации eNOS становится обусловленный гипергликемией (или любой другой причиной) оксидативный стресс [48, 50].

NO является главным фактором расслабления сосудов, противодействия вазоконстрикторам и, в конечном итоге, обеспечения микроциркуляции. Эндотелиальным синергистом его является простагландин. Главным антагонистом NO в его действии на тонус сосудов служит Э-1. В роли его синергистов выступают тромбоксан A_2 (TxA_2), синтезируемый эндотелием и тромбоцитами, и ангиотензин II, образующийся на поверхности эндотелиальных клеток из ангиотензина I под влиянием ангиотензинпревращающего фермента, связанного с плазматической мембраной эндотелия. Наиболее мощным действием на локальное кровообращение в группе вазоконстрикторов обладает Э-1, влияние которого реализуется через эндотелиновые рецепторы [38, 47]. Кроме вазоактивного действия, Э-1 в повышенных концентрациях ингибирует поглощение глюкозы тканями, нарушая перемещение стимулированного инсулином транспортера глюкозы в адипоцитах и снижая реакцию передачи сигнала инсулина на инсулинзависимые клетки. ИР ассоциируется с ростом Э-1 [47].

У больных СД эндотелиальные клетки находятся под комбинированным повреждающим влиянием гипергликемии, КПП и продуктов СРО, а возникающие в результате этих воздействий структурные повреждения и последовательно дисфункция эндотелия (ДЭ) приводят к дисбалансу в секреции факторов, регулирующих тонус сосудов, систему гемостаза, процессы межклеточного взаимодействия [35, 40]. Главным, коренным проявлением ДЭ становится нарушение его вазорегуляторной функции [35], в результате чего возникают спазм артериол, нарушение микроциркуляции, недостаточное кровоснабжение органов и развитие их ишемических повреждений. Специфическими осложнениями СД (гипергликемии) являются микро- и макроангиопатии [8, 31].

Важным компонентом в механизме развития диабетических ангиопатий является утрата эндотелиальной поверхностью отрицательного заряда, в норме обусловленного присутствием в базальной мембране сосудов отрицательно заряженных гликозаминогликанов (гепарансульфата),

синтез которых нарушается при ДЭ. В результате стенка микрососудов утрачивает зарядоселективность, что приводит к тотальному повышению сосудистой проницаемости для отрицательно заряженных белков (альбумин, фибриноген, фибронектин). При этом альбумин переходит во внесосудистое пространство и может участвовать в формировании воспалительных экссудатов и теряться с мочой, а крупномолекулярные белки откладываются в базальной мембране и обуславливают ее утолщение с постепенным сужением просвета сосудов вплоть до полной обтурации. Последнее, наряду с атеросклеротическими изменениями, лежит в основе макрососудистых осложнений СД [19, 31, 32].

ДЭ неизбежно сопутствует гиперкоагуляционный сдвиг в свертывающей системе крови, состояние которой определяется балансом трех компонентов: функциональным статусом тромбоцитов, свертывающей и фибринолитической систем. Каждый из этих трех компонентов регулируется собственной сложной системой активаторов и ингибиторов, в мобилизации которых важная (если не доминирующая) роль принадлежит сосудистому эндотелию.

Способность тромбоцитов к адгезии и агрегации индуцируется рядом гуморальных факторов, важнейшими из которых являются TxA_2 и фактор Виллебранда, а роль главных антиагрегантов выполняют NO и простагландин. Указанные проагреганты синтезируются самими тромбоцитами и эндотелием, антиагреганты – только эндотелием. При ДЭ баланс резко сдвигается в сторону неуправляемой гиперагрегации. Вместе с тем повреждение эндотелиальной поверхности, обусловленное гипергликемией, продуктами СРО и воспалением, сопряжено с выбросом в циркуляцию тканевого фактора, инициирующего процесс свертывания, и ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), тормозящего компенсаторный фибринолиз. Комбинация всех этих сдвигов в сочетании с дисбалансом в системе вазорегуляции и утратой эндотелием антикоагулянтных свойств вследствие морфологических (воспалительных, атеросклеротических) повреждений его плазматической поверхности создает предпосылки к гиперкоагуляционному сдвигу в системе гемостаза с возможностью развития соответствующих осложнений [17, 32, 39, 49].

Критическую роль в развитии всех этих процессов играет гипергликемия. Она подавляет активность eNOS и стимулирует СРО, в процессах которого образуется O_2^- . Последний реагирует с NO, изымая его из обращения, а в результате их взаимодействия образуется новое соединение – пероксинитрит (ONOO^-), являющийся гораздо более агрессивным окислителем, чем O_2^- . Суммарным результатом всех этих реакций становится снижение биодоступного NO, обладающего,

помимо вазодилататорного, антиадгезивным действием по отношению к тромбоцитам и к лейкоцитам, а также действием, тормозящим экспрессию адгезивных молекул и хемотактических пептидов [20].

Гипергликемия стимулирует продукцию эндотелием протромботических молекул (TxA₂, ФВ, ТФ, PAI-1) и подавляет высвобождение медиаторов противоположного действия (NO, простациклин, активатор плазминогена, тромбомодулин), т. е. гипергликемия сдвигает физиологический баланс в сторону протромботического, антифибринолитического статуса. Атеротромбозы при СД – результат ДЭ, при которой возникают нарушения тромбоцитарного гомеостаза и дисрегуляция коагуляционных процессов [39, 45]. Главным пусковым фактором развития ДЭ служит оксидативный стресс, развивающийся как результат гипергликемии [40, 50].

У больных СД при ДЭ снижение биодоступного NO сочетается с ростом продукции Э-1 – мощного вазоконстриктора и митогенного фактора для гладкомышечных клеток сосудов. Поэтому возникающий дисбаланс NO – Э-1 не только обуславливает спастические нарушения кровоснабжения, но и способствует ремоделированию микрососудистого русла с утолщением стенок сосудов, постепенным сужением их просвета и развитием микро- и макроангиопатий [37, 41-43, 45, 46].

Таким образом, гипергликемия, возникающая в результате абсолютного дефицита инсулина или ИР, запускает целый ряд патологических процессов, начиная с оксидативного стресса и приводя далее к развитию хронических васкулитов, прогрессированию атерогенеза, нарушениям кровоснабжения органов и тканей, развитию микро- и макроангиопатий, формированию гиперкоагуляционного синдрома. Все эти явления взаимосвязаны и при отсутствии эффективной коррекции гипергликемии усугубляют друг друга по типу порочного круга.

В рамках рассматриваемой проблемы (влияние сопутствующего СД на течение туберкулеза легких) следует отметить, что большинство патофизиологических процессов, индуцируемых гипергликемией и упомянутых выше, в той или иной степени сопутствуют активному туберкулезу легких. Декомпенсированное нарастание процессов СРО и ПОЛ при данном заболевании является давно установленным фактом [7, 28, 36]. Результаты исследований последних лет показали, что у больных активным туберкулезом легких без СД имеют место выраженный ССВО, признаки ДЭ и гиперкоагуляционный синдром, сопровождаемый явлениями внутрисосудистого свертывания крови [10-13]. Остается неизвестным, в какой степени метаболические сдвиги, хотя и обусловленные разными причинами, но в целом

достаточно однонаправленные при обоих заболеваниях, ведут себя при сочетании туберкулеза и СД и как влияют на течение обоих заболеваний. Неблагоприятное влияние каждого из заболеваний на течение другого заставляет исходно предполагать взаимное усугубляющее действие на глубину возникающих патофизиологических сдвигов, однако проблема требует целенаправленного исследования, поскольку предопределяет возможность и целесообразность совершенствования корректирующей терапии. Нерешенным также остается вопрос о том, играют ли специфическая туберкулезная интоксикация и наличие неспецифического ССВО у больных туберкулезом легких собственную иницирующую роль в развитии ИР и обладают ли самостоятельным влиянием на темпы ее декомпенсации с переходом в СД2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бегларян Н. Р. Особенности течения туберкулеза легких при пограничных нарушениях углеводного обмена: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1992.
2. Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Скачкова Е. И. и др. Заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации // Туберкулез в Российской Федерации в 2009 г.: аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2010. – С. 22-60.
3. Верткин А. Л., Магомедова А., Ястребова О. В. и др. Качественный анализ эндокринологической помощи пациентам сахарным диабетом типа 2 на амбулаторном этапе в аспекте проблем гипогликемических состояний // Consilium medicum. – 2012. – Т. 14, № 12. – С. 31-35.
4. Генес С. Г. Сахарный диабет. – М., 1963.
5. Глинкина И. В. Своевременное начало инсулинотерапии при сахарном диабете типа 2: патогенетическое и клиническое обоснование // Consilium medicum. – 2012. – Т. 14, № 12. – С. 10-15.
6. Груздева О. В., Сулова Т. Е., Кремено С. В. и др. Роль NO-синтазы тромбоцитов в реализации инсулинопосредованного антиагрегационного эффекта у больных сахарным диабетом 2-го типа // Клин. лаб. диагн. – 2010. – № 5. – С. 48-50.
7. Гурьева И. Г., Андреев Н. И., Смирнова Н. А. и др. Экспериментальное обоснование применения антиоксидантов при туберкулезе // Пробл. туб. – 1984. – № 4. – С. 59-64.
8. Дагого-Джек С. Изменение образа жизни как способ профилактики метаболических и сердечно-сосудистых нарушений // Метаболический синдром / под ред. В. Фонсека, пер. с англ. – М., 2011. – С. 19-36.
9. Дандона П., Чаудхури А., Мозанти П. и др. Роль инсулина при метаболическом синдроме // Метаболический синдром / под ред. В. Фонсека, пер. с англ. – М., 2011. – С. 191-210.
10. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Оценка функционального состояния сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких по результатам биохимического исследования // Туб. – 2012. – № 12. – С. 30-35.
11. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Мартынова Е. В. и др. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких // Туб. – 2009. – № 11. – С. 40-48.

12. Каминская Г. О., Мартынова Е. В., Серебряная Б. А. и др. Участие системы гемостаза в формировании синдрома системного воспалительного ответа у больных туберкулезом легких // Туб. – 2011. – № 2. – С. 52-58.
13. Каминская Г. О., Серебряная Б. А., Мартынова Е. В. и др. Внутрисосудистая коагуляция крови как характерный спутник активного туберкулеза легких // Пробл. туб. – 1997. – № 3. – С. 42-46.
14. Карачунский М. А., Бегларян Н. Р., Яковлева О. Б. Особенности клиники и течения туберкулеза легких у больных с пограничными нарушениями углеводного обмена // Пробл. туб. – 1993. – № 5. – С. 16-17.
15. Келеберда К. Я. Туберкулез легких у больных сахарным диабетом (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1966.
16. Ковалева С. И. Сахарный диабет и туберкулез (диспансерное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1979.
17. Кондратьева Е. И., Суханова Г. А., Литвинова Л. С. и др. Влияние возраста и пола на показатели коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных сахарным диабетом 2-го типа // Клип. лаб. диагн. – 2011. – № 8. – С. 41-43.
18. Коровкин В. С. Туберкулез легких у больных сахарным диабетом и особенности патофизиологических расстройств функций эндокринных и паренхиматозных органов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1979.
19. Мазовецкий А. Г., Великов В. К. Сахарный диабет. – М., 1987.
20. Марков Х. М. L-аргинин – оксид азота в терапии болезней сердца и сосудов // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 6. – С. 87-95.
21. Мартынов С. А. Дислипидемия как фактор риска сосудистых осложнений сахарного диабета // Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И. И. Дедова и М. В. Шестаковой. – М., 2011. – С. 107-115.
22. Мкртумян А. Ф. Лечение сахарного диабета и его осложнений // Рус. мед. ж. – 2002. – Т. 10, № 17. – С. 773-777.
23. Найговзина Н. Б., Филатов В. Б., Ерохин В. В. и др. Туберкулез в Российской Федерации // Эпидемиол. и инфекц. бол. – 2009. – № 3. – С. 4-11.
24. Пашишцева Л. П., Духарева О. В., Буданцева Т. В. и др. Метаболические маркеры в диагностике и мониторинге сахарного диабета // Клип. лаб. диагн. – 2001. – № 9. – С. 7.
25. Смирнова О. М. Сахарный диабет типа 2: возможность профилактики микрососудистых осложнений // Consilium Medicum. – 2012. – Т. 14, № 12. – С. 21-25.
26. Смурова Т. Ф. Туберкулез легких и сахарный диабет: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1974.
27. Смурова Т. Ф., Ковалева С. И. Туберкулез и сахарный диабет. – М., 2007.
28. Старостенко Е. В., Салпагаров А. М., Суменкова О. Н. Процессы перекисного окисления липидов как показатель особенностей проявления и течения туберкулеза легких // Молекул. основы патогенеза и диагностики туб. и др. легоч. патол.: мат. конф. – М., 1995. – С. 55-56.
29. Титов В. Н., Ширяева Ю. К. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования, участие в патогенезе микроангиопатий, артериолосклероза и атеросклероза // Клип. лаб. диагн. – 2011. – № 11. – С. 3-13.
30. Шахматова М. Ш., Шестакова М. В., Чугунова Л. А. и др. Вазоактивные факторы эндотелия сосудов у больных инсулин-независимым сахарным диабетом с поражением почек // Тер. архив. – 1996. – Т. 68, № 6. – С. 43-46.
31. Шестакова М. В. Физиология и патофизиология базальной мембраны сосуда // Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И. И. Дедова и М. В. Шестаковой. – М., 2011. – С. 54-58.
32. Шестакова М. В., Северина И. С., Дедов И. И. Гипергликемия как фактор риска сосудистых осложнений диабета // Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И. И. Дедова и М. В. Шестаковой. – М., 2011. – С. 59-81.
33. Шестакова М. В., Северина И. С., Дедов И. И. и др. Эндотелиальный фактор релаксации в развитии диабетической нефропатии // Вестник РАМН. – 1995. – № 5. – С. 31-34.
34. Шестакова М. В., Сухарева О. Ю. Сахарный диабет типа 2: легко ли предупредить и можно ли вылечить? // Consilium medicum. – 2012. – Т. 14, № 12. – С. 5-9.
35. Шестакова М. В., Ярек-Мартынова И. Р., Ивашкина Н. С. и др. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете 1-го типа: роль дисфункции эндотелия // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 6. – С. 35-41.
36. Щербак И. В. Клиническое значение состояния системы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у больных инфильтративным туберкулезом легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1992.
37. Ak G., Buyukberber S., Sevinc A. et al. The relation between plasma endothelin-1 level and metabolic control, risk factors, treatment modalities, and diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus // J. Diabetes Complications. – 2001. – Vol. 15, № 3. – P. 150-157.
38. Arrick D. M., Mayhan W. G. Inhibition of endothelin-1 receptors improves impaired nitric oxide synthase-dependent dilation of cerebral arterioles in type 1 diabetic rats // Microcirculation. – 2012. – Vol. 17, № 6. – P. 439-446.
39. Balasubramanian K., Viswanathan G. N., Marshall S. M. et al. Increased atherothrombotic burden in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndrome. A review of antiplatelet therapy // Cardiology Research and Practice. – 2012. – Vol. 2012. – ID 909154. – 18 p.
40. Basha B., Samuel S. M., Triggler Ch. R. et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: possible involvement of endoplasmic reticulum stress? // Experimental Diabetes Research. – 2012. – Vol. 2012. – doi:10.1155/2012/481840.
41. Collier A., Leach J. P., McLellan A. et al. Plasma endothelin-like immunoreactivity levels in IDDM patients with microalbuminuria // Diabetes Care. – 1992. – Vol. 15, № 8. – P. 1038-1040.
42. Glowinska B., Urban M., Hryniewicz A. et al. Endothelin-1 plasma concentration in children and adolescents with atherogenic risk factors // Kardiol. Pol. – 2004. – Vol. 61, № 10. – P. 329-338.
43. Guvener N., Aytemir K., Aksoy S. et al. Plasma endothelin-1 levels in non-insulin dependent diabetes mellitus patients with macrovascular disease // Coron. Artery Dis. – 1997. – Vol. 8, № 5. – P. 253-258.
44. Hadi H. A. R., Suwaidi J. A. I. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus // Vasc. Health and Risk Manag. – 2007. – Vol. 3, № 6. – P. 853-876.
45. Magnifico R. A., Malatino L. S., Santonocito M. et al. Plasma endothelin-1 concentrations in non-insulin-dependent diabetes mellitus and nondiabetic patients with chronic arterial obstructive disease of the lower limbs // Int. Angiol. – 1998. – Vol. 17, № 2. – P. 97-102.

46. Schneider J. G., Tilly N., Hierl T. et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in diabetes mellitus // *Am. J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 15, № 11. – P. 967-972.

47. Shemyakin A., Salehzadeh F., Duque-Guimaraes D. E. et al. Endothelin-1 reduces glucose uptake in human skeletal muscles in vivo and in vitro // *Diabetes.* – 2011. – Vol. 60. – P. 2061-2067.

48. Tabit C. E., Chung W. B., Hamburg N. M. et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications // *Rev. Endocrin. Metab. Disord.* – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 61-74.

49. van der Oever J. A. M., Reterman H. G., Nurmohamed M. T. et al. Endothelial dysfunction, inflammation and apoptosis in diabetes mellitus // *Mediators of Inflammation.* – 2010. – doi:10.1155/2010/792393.

50. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Fourth global report // *WHO / HTM / TB /*. – 2008.394. – Geneva, WHO, 2008.

51. Xu J., Zou M.-H. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120, № 13. – P. 1266-1286.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Каминская Ирина Ошеровна

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН,

доктор медицинских наук, профессор,

главный научный сотрудник отдела

патанатомии и биохимии.

107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.

Тел : 8 (499) 785-91-76.

E-mail : g.kamin@yandex.ru

Поступила 27.11.2013

МИРАМИСТИН®

для лечения и профилактики



Регистрационный номер РН 001926/01 от 13.12.2007.

ПОКАЗАНИЯ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ:

- Профилактика и лечение гриппа, ОРВИ
- Острые и хронические тонзиллиты, фарингиты, ларингиты
- Гнойные синуситы (гаймориты, фронтиты, этмоидиты и др.)
- Отиты, в том числе осложненные перфорацией барабанной перепонки
- Отомикозы
- Риниты
- Паратонзиллярные абсцессы и флегмоны
- Механические, термические и химические повреждения слизистой оболочки ЛОР-органов
- Пред- и послеоперационная профилактика гнойно-воспалительных осложнений.

СВОЙСТВА

- Бактерицидное действие в отношении «Г+» и «Г-» бактерий, включая устойчивые госпитальные штаммы
- Противогрибковое действие на дрожжевые и дрожжеподобные грибы (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* и т.д.) дерматофиты
- Противовирусное действие (вирусы герпеса, аденовирусы и др.)
- Действует против простейших
- Повышает чувствительность бактерий, грибов и простейших к действию антибиотиков
- Стимулирует эпителизацию и репаративные процессы в ране, ускоряет заживление
- Не всасывается и не обладает местно-раздражающим и аллергизирующим действием на слизистые оболочки и кожные покровы.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

www.miramistin.ru

Производитель -
Компания «Инфамед»
тел.: (495) 775-83-22, 775-83-23
e-mail: infamed@infamed.ru

