

Zsolt Bagi, Attila Feher, Huijuan Dou, Zuzana Broskova
Центр сосудистой биологии, Медицинский колледж Джорджии,
Университет Джорджия Регентс (Georgia Regents University), г. Огаста, Джорджия, США

Эндотелиальная дисфункция у пациентов с сахарным диабетом

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смерти в западных странах. Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных заболеваний, которое значительно ускоряет развитие ИБС. Полученные в ходе экспериментальных исследований доказательства указывают на то, что снижение биодоступности оксида азота (NO) в эндотелии коронарных артерий способствует развитию ИБС при СД. Недавние исследования показывают, что в коронарных артериях пациентов с СД отмечается селективное нарушение синтеза NO, которое преимущественно обусловлено ограниченной доступностью предшественника эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) – L-аргинина. Важно отметить, что эти исследования продемонстрировали, что СД (независимо от наличия ИБС) приводит к селективной активации аргиназы-1. Аргиназа-1, по-видимому, играет важную роль в ограничении доступности L-аргинина в непосредственной близости eNOS в сосудах пациентов с СД. В данном кратком обзоре оцениваются последние клинические исследования, демонстрирующие патологическую роль сосудистой аргиназы-1 у людей с СД. В настоящее время активно обсуждается вопрос о том, станет ли аргиназа-1, которая имеет решающее значение в синтезе различных фундаментальных полиаминов в организме человека, мощной терапевтической мишенью для профилактики ИБС, ассоциированной с СД.

Сахарный диабет приводит к снижению доступности NO в коронарных артериях

Сахарный диабет ассоциирован с повышенной частотой сердечно-сосудистых заболеваний, которые объясняют достоверно повышенные показатели заболеваемости и смертности в популяции пациентов с СД. Ишемическая болезнь сердца является одним из ключевых проявлений ассоциированного с СД поражения сосудов – патологии, которая предрасполагает пациентов с СД к ишемии миокарда. Механизмы, лежащие в основе развития ИБС у людей с СД, остаются не до конца ясными, поэтому

эффективные превентивные терапевтические стратегии не могут быть приняты у данной категории пациентов. Резерв коронарного кровотока, определяемый с помощью соотношения коронарного кровотока в условиях максимальной агонист-индуцированной вазодилатации и коронарного кровотока в состоянии покоя, у пациентов с СД снижен даже при отсутствии значимого стеноза эпикардиальных коронарных артерий [1]. Nemes и соавторы продемонстрировали, что у пациентов с СД 2-го типа отмечается сниженный резерв коронарного кровотока [2] – состояние, которое, как было выявлено, ассоциировано с повышенной частотой будущего эпизода ишемии миокарда у пациентов с СД [3]. У больных СД отмечается эндотелиальная дисфункция, которая характеризуется нарушением потоко- и ацетилхолин (АХ)-индуцированного расслабления плечевой артерии [4] и резистивных сосудов предплечья [5]. Nitenberg и соавторы продемонстрировали, что дилатация коронарной артерии нарушена у пациентов с СД и ангиографически нормальными коронарными артериями [6]. Kaneda и соавторы провели исследование, в ходе которого 165 пациентам была выполнена внутрикоронарная инъекция АХ, и установили, что СД является наиболее сильным предиктором АХ-индуцированного вазоспазма [7]. Это и другие исследования пришли к выводу о том, что СД ассоциирован с нарушением дилататорной функции коронарных артерий, и это проявляется в виде сниженного вазодилататорного ответа или даже вазоконстрикторной реакции [8–10]. Предшествующие исследования показали, что у животных с экспериментальной инсулинорезистентностью и СД отмечалась сниженная NO-опосредованная, агонист-индуцированная дилатация церебральных, мезентериальных коронарных микрососудов и микрососудов скелетных мышц [11–16]. Исследования, проведенные на базе нашей лаборатории, продемонстрировали, что в модели коронарных артерий у грызунов с СД отмечалась нарушенная АХ-индуцированная дилатация, которая преимущественно обусловлена снижением синтеза и/или биодоступности NO [17–20]. Katakam и соавторы показали, что у тучных крыс Цукера еще

до нарушения АХ-опосредованной вазодилатации снижается NO-опосредованная дилатация коронарных сосудов в ответ на инсулин [14]. Это представляется особенно важным, поскольку было показано, что инсулин и инсулиноподобный фактор роста I стимулируют NO-опосредованную вазодилатацию [21]. Оксидативный стресс, возникающий в ответ на гипергликемию и инсулинорезистентность [14, 22–28], считается одним из ключевых факторов, приводящих к снижению NO-зависимой вазодилатации. В поддержку этого возможного варианта развития событий свидетельствует тот факт, что пероральный прием антиоксиданта витамина С предотвращал уменьшение индуцированной метахолином дилатации плечевой артерии у пациентов с СД [29]. Однако другие исследования не смогли выявить какой-либо благоприятный эффект антиоксидантной терапии в профилактике вызванных СД сосудистых осложнений [30, 31]. Например, применение добавок на основе витамина Е на протяжении 8 недель не восстанавливало сниженную АХ- и брадикинин-индуцированную дилатацию плечевых артерий у пациентов с СД [32]. Эти вышеупомянутые наблюдения подняли вопросы об эффективности антиоксидантной терапии в предотвращении эндотелиальной дисфункции, связанной с СД. Чтобы разрешить эти очевидные противоречия, недавние исследования предполагают решающую роль в развитии связанных с СД сосудистых осложнений реактивным формам азота [33]. Константа скорости реакции между супероксид-анионом NO в 3–5 раз выше, чем скорость супероксид-аниона, утилизируемого супероксиддисмутазой [34]. Следует учитывать, что NO посредством взаимодействия с супероксид-анионом генерирует различные реактивные формы азота, такие как пероксинитрит (ONOO-), обладающий высокой реакционной способностью. ONOO- оказывает многочисленные отрицательные эффекты на сердечно-сосудистую систему и играет решающую роль в развитии сосудистой патологии, индуцированной СД [33]. ONOO- является мощным окислителем, который вызывает быстрое истощение сульфгидрильных групп, повреждение ДНК, окисление белка и нитрование ароматических аминокислотных остатков в белках, приводя, в частности, к образованию 3-нитротирозина [33]. Хотя эндогенные клеточные механизмы, направленные на предотвращение повреждающего эффекта ONOO-, четко не определены, последние доклинические исследования свидетельствуют, что более селективное целенаправленное воздействие на ONOO- имеет более значительный потенциал, чем использование традиционных антиоксидантов [35].

Дефицит кофакторов eNOS при ишемической болезни сердца

Известно, что адекватный уровень субстратов и кофакторов для NO-синтаз, таких как L-аргинин [36] и тетрагидробиоптерин (BH4), крайне важен для синтеза NO [37, 38]. Было показано, что СД влияет на доступность этих кофакторов, тем самым приводя к уменьшению синтеза NO. Чтобы предоставить экспериментальные доказательства для этого возможного варианта развития событий, Ihlemann и соавторы продемонстрировали, что у здоровых людей индуцированное с помо-

щью глюкозотолерантного теста снижение кровотока в сосудах предплечья восстанавливается с помощью предварительного применения BH4 [39]. Сочетанная инфузия BH4 и предшественника эндотелиальной синтазы NO (eNOS) L-аргинина в вены предплечья у пациентов с СД предотвращала индуцированную ишемией и реперфузией эндотелиальную дисфункцию в плечевой артерии [40].

Применение L-аргинина для предотвращения эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца

L-аргинин – субстрат для NO-синтазы – является предшественником для синтеза NO в сосудистом эндотелии. Ранее проведенные клинические исследования указывали на то, что применение L-аргинина может повышать биодоступность NO и расширять коронарные артерии [47]. Например, внутрикоронарная инфузия L-аргинина у пациентов с ИБС ослабляла вазоконстрикторный ответ на внутрикоронарное введение АХ и повышала коронарный кровоток [48]. Legman и соавторы исследовали эффект длительного применения L-аргинина (9 г в сутки) у пациентов с необструктивной коронарной болезнью и выявили значительно улучшившийся коронарный вазодилаторный ответ на АХ [49]. Ограниченное количество исследований доступно для оценки острых и долгосрочных эффектов лечения L-аргинином у пациентов с СД. В недавнем исследовании крупной когорты, включавшей 2236 пациентов, набранных в рамках исследования LURIC (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health), пациенты с СД 2-го типа имели достоверно меньшую доступность L-аргинина, чем пациенты без диабета [52]. Исследование показало, что лечение L-аргинином (8,3 г в сутки на протяжении 21 дня) улучшало эндотелиальную дилаторную функцию и повышало чувствительность к инсулину у пациентов с СД 2-го типа [53]. Авторы заключили, что L-аргинин проявляет свои благоприятные эффекты посредством снижения уровня глюкозы крови натощак и постпрандиального уровня глюкозы и нормализации соотношения адипонектин/лептин [53]. Таким образом, определенные доказательства указывают на то, что у пациентов с СД уровень L-аргинина снижен, и назначение L-аргинина может улучшать эндотелиальную функцию. Пока не выяснено, опосредован ли этот эффект напрямую через повышение сосудистой доступности NO или косвенно – через повышение чувствительности к инсулину. Учитывая эти эффекты в совокупности, возможно, что пациенты с СД могут получить пользу от применения L-аргинина, но открытыми все еще остаются несколько важных вопросов, включая безопасность и эффективность лечения L-аргинином больных СД с сопутствующей ИБС, в особенности пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Список литературы находится в редакции.

Печатается в сокращении.

Статья впервые опубликована 26.09.2013 г. в журнале «Frontiers in immunology», т. 4, ст. 293.

Перевод: Елена Терещенко

①

