Heikkila R. E., Cohen G. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1975. — Vol. 258. — P. 221—230.
 Hennig B., Chow C. // Free Radic. Biol. Med. — 1988. — Vol. 4, N 2. — P. 99—106.
 Inagaki T., Kamei Y., Yamanochi L. et al. // Clin. Biochem. Nutr. — 1989. — Vol. 6, N 2. — P. 135—146.
 Inin S. Mc Via R. Puett I. Harbett I. // Diphetes — 1989.

67. Jain S., Mc Vie R., Duett I., Herbst J. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38, N 13. — P. 1539—1543.

68. Mendola G., Gasamitjana R., Gomis R. // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32, N 3. — P. 160—162.
69. Miksik I., Deyl Z. // Cs. Fysiol. — 1987. — Vol. 36, N 4. —

P. 287-297

Monboisse J. C., Bellon G., Dufer J. et al. // Biochem. J. – 1987. – Vol. 246, N 3. – P. 246–250.

Monnier V., Sell D., Abdul-Karim F., Emancipator S. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37, N 3. — P. 867—872.

72. Oci H., Stroo W., Burton S. // Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol. — 1982. — Vol. 38. — P. 453—459.

73. Pozzilli P. // Bull. Int. Dacry Fed. — 1990. — Vol. 35, N 2. — P. 456—459.

Sabo A., Stanulovie M., Jakovljevic V. // Eur. J. clin. Pharmacol. — 1989. — Vol. 36, Suppl. — P. 236.

75. Tokoro K. // Neurol. Surg. - 1984. - Vol. 12, N 9. -

Vague P., Pieq R., Bernal M. et al. // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32, N 5. — P. 316—321.

Winjard P., Perren B., Blake D. et al. // Analyt. Proc. — 1990.
 Vol. 27, N 7. — P. 224—227.

Yamamoto H., Okamoto H. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1980. — Vol. 95. — P. 474—481.

Поступила 20.09.95

© Е. И. СОКОЛОВ, О. С. ЗАЙЧИКОВА, 1996 УЛК 616.127-02:616.379-008.64 (048.8)

Е. И. Соколов, О. С. Зайчикова

# ДИАБЕТИЧЕСКОЕ СЕРДЦЕ: МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ КАРДИОМИОПАТИИ

Кафедра внутренних болезней № 3 с курсом эндокринологии (зав. — акад. РАМН Е. И. Соколов) ММСИ им. Н. А. Семашко

#### Определение. История вопроса

Сердечно-сосудистые заболевания являются частой причиной смерти больных сахарным диабетом (СД). Вероятность развития сердечной недостаточности при этом заболевании повышается, даже если учесть влияние таких факторов, как возраст, артериальное давление, уровень холестерина в плазме, масса тела и состояние коронарных артерий [12].

Термин "диабетическая кардиомиопатия" был предложен в 1972 г. S. Rubler и соавт. [27]. Ими были проведены патологоанатомические вскрытия больных СД, осложненным диабетической нефропатией и застойной сердечной недостаточностью без артериальной гипертензии и выражен-

ного атеросклероза коронарных артерий.

Гемодинамические параметры группы больных СД, не страдающих гипертензией, без значительных атеросклеротических изменений коронарных артерий по данным ангиографии были исследованы Т. Regan и соавт. [24]. У этих больных были обнаружены снижение индекса ударного объема и повышение диастолического давления в левом желудочке. Наблюдаемые изменения, свидетельствующие об уменьшении растяжимости миокарда левого желудочка, были интерпретированы как признаки субклинической кардиомиопатии.

На основании результатов эхокардиографического обследования больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) Ch. Dimitar [8] предложил следующие стадии развития диабетической кардиомиопатии: І - повышение сократимости миокарда; II — систолическая и диастолическая функции не нарушены; III — начало развития диастолической дисфункции, снижение "податливости" миокарда левого желудочка и дилатация левого предсердия; IV - прогрессирование диастолической дисфункции миокарда (ДДМ) и присоединение систолической дисфункции.

Как известно, систолическая дисфункция миокарда проявляется нарушением способности сердечной мышцы сокращаться и выбрасывать кровь в аорту. Диастолическую дисфункцию миокарда определяют как невозможность левого желудочка принимать кровь под низким давлением и наполняться без компенсаторного увеличения давления в левом предсердии. Несмотря на отсутствие дилатации левого желудочка и наличие нормальной фракции выброса у больных с ДДМ существенно снижается толерантность к физической нагрузке, наблюдаются застойные явления в легких [5].

Функциональные и морфологические изменения в миокарде при СД вызваны развитием диабетической макро- и микроангиопатии, автономной нейропатии и метаболическими нарушениями. В настоящее время предполагается, что повышение уровня эндотелина у больных СД и снижение образования NO, а также состояние сосудистой инсулинорезистентности при инсулиннезависимом сахарном диабете (ИНСД) могут играть важную роль в нарушении метаболических процессов в миокарде [32].

Последние данные, полученные Р. Rösen и Т. Ballhausen [26], показывают, что окислительный стресс может играть важную роль в нарушении эндотелийзависимой регуляции коронарного кровотока, а также в развитии периваскулярного фиброза и изменений в автономных нервных волокнах и в сократительной системе миокарда.

#### Этиология и патогенез

Для объяснения развития диабетической кардиомиопатии предложены следующие этиологические факторы: диабетическая макро- и микроангиопатия, автономная нейропатия, снижение "податливости" миокарда левого желудочка, связанное с развитием интерстициального кардиосклероза и нарушением деятельности клеточных органелл, контролирующих транспорт ионов, особенно ионов  $Ca^{2+}$  (см. рисунок).

#### CAXAPHUM DUAGET Дефицит инсулина (абсолютный или относительный) Нарушение сократительной способности миокарда метаболичес-Эндотелиаль. Снижение Сниэнсение Окислительный Микроангио-"податливости" KUR активности HOR патия CTPECC дисфункция миокарда ЛЭН Ферментов нарушения Окисление СЖК в миокарде Повышение уровня липидов плазмы Окисление елюкозы 8 миокарде Липолиз в экировой Накопление промежуточ-ных продуктов окисления СЖК Потребности в кислороде Адренергическая стимуляция липолиза Количество Активность ЛПЛ Активность транспортеров Нарушение текучести мембраны ♥ POPK U NAI ENHOKO361 Изменение активности Na , Кт-АТФазы и кальциевых насосов ППОНП Фосфорили-рование Транспорт CHK ₹ ENHOKO361 Изменение ос-ответа ENHONOSHI Потеря АТФ Влияние на сердце Повышение концент-рации ионов Са<sup>2+</sup> в кардиомиоците **FIDAMOE** Непрямоє √ Продукция АТФ, получен-ной в результате гликолиза Сила сердечного сокращения Этерификация **♦** Лактат \ Чувствительность адренорецепторов н катехоламинам Сердечная недостаточность Повышение потребности кислороде

Патогенез диабетической кардиомиопатии (По В. Rodrigues and J. McNeill, Cardiovascular Research, 1992, 26, 918; приведена с дополнениями).

 $\Phi\Phi K$ — фосфофруктокиназа;  $\Pi \Pi \Gamma$ — пируватдегидрогеназа;  $\Pi \Pi \Pi$ — липопротеиназа;  $\Pi K$ — левый желудочек;  $T\Gamma$  — триглицериды.

Эти изменения затрагивают сарколемму (нарушается связывание ионов  $Ca^{2+}$ , снижается активность  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазы), саркоплазматический ретикулум (снижаются связывание ионов  $Ca^{2+}$  и активность  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ -АТФазы), сократительные белки (снижена  $Ca^{2+}$ -АТФазная активность миозина и актомиозина, происходит изменение изоферментного состава миозина в сторону преобладания формы  $V_3$  с низкой АТФазной активностью, что может объяснить уменьшение скорости сокращения сердечной мышцы) и митохондрии (снижена  $Mg^{2+}$ -АТФазная активность) [25]. Предполагается, что метаболические наруше-

Предполагается, что метаболические нарушения, связанные с доставкой и утилизацией энергетических субстратов миокардом, могут играть решающую роль в развитии диабетической кардиомиопатии.

#### Метаболические процессы в здоровом миокарде

Образование АТФ в митохондриях миокарда происходит в результате окисления различных субстратов: глюкозы, жирных кислот, лактата и кетоновых тел. Еще в 1914 г. Evans предположил, что путем окисления углеводов сердце получает только 1/3 всей энергии. Cruickshank и соавт. вы-

сказали мысль о том, что остальная часть энергетических потребностей миокарда удовлетворяется за счет "прямого сжигания" жирных кислот крови. Значение свободных жирных кислот (СЖК) в качестве энергетического субстрата для сердца человека было впервые установлено в работах R. Віпд и соавт. [4], которые обнаружили, что обмен углеводов позволяет объяснить лишь малую долю полного поглощения кислорода сердцем, а остальная часть приходится на долю жирных кислот. В 1961 г. J. Shірр и соавт. [29] обнаружили, что СЖК ингибируют окисление глюкозы в миокарде.

#### Метаболические процессы в миокарде при сахарном диабете

Нарушения липидного обмена при сахарном диабете

Нарушение обмена липидов плазмы

Инсулин играет важную роль в регуляции липидного обмена. Облегчая мембранный транспорт глюкозы в клетку, инсулин поставляет α-глицерофосфат для этерификации жирных кислот. Инсулин активирует фосфодиэстеразу и подавляет активность аденилатциклазы, снижая накопление

цАМФ. Следовательно, при недостаточности инсулина уровень цАМФ повышается, а активность фосфодиэстеразы снижается. В этих условиях активируется триглицеридлипаза, повышается липолиз в жировой ткани, что приводит к высвобождению в плазму СЖК и глицерола.

При СД нарушается чувствительность жировой ткани к липолитическим агентам. Жировые клетки крыс с диабетом обладают повышенной липолитической чувствительностью к изопреналину [30]. Повышение уровня катехоламинов выявлено при клиническом и экспериментальном диабете. Повышенный уровень этих гормонов ведет к фосфорилированию и активации триглицеридлипазы.

Липопротеинлипаза, локализованная на люминальной поверхности капиллярного эндотелия, катализирует внутрисосудистый гидролиз триглицеридов, входящих в состав хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), до СЖК и глицерола. Для поддержания адекватного тканевого уровня и активности липопротеинлипаза нуждается в присутствии инсулина. Следовательно, при СД ее активность снижается. Это ведет к нарушению клиренса богатых триглицеридами липопротеинов.

Кроме того, дефицит инсулина ведет к повышенной продукции ЛПОНП, синтезируемых в тонкой кишке, и нарушает содержание апопротеинов в липопротеинах, что снижает их деградацию липолитическим путем [20].

### Нарушение внутриклеточного метаболизма липидов

Повыщение окисления СЖК эндогенного и экзогенного происхождения является одним из наиболее характерных метаболических нарушений при СД. Жирные кислоты активируются, превращаясь в ацилСоА на наружной поверхности митохондриальной мембраны. Внутренняя митохондриальная мембрана непроницаема для ацилСоА. Ацильная группа должна быть перенесена от ацилСоА на карнитин в присутствии ацилкарнитинтрансферазы І. Транслоказа обеспечивает поступление ацилкарнитина в митохондриальный матрикс в обмен на ацетилкарнитин или карнитин. Таким образом, карнитин действует в качестве кофактора, позволяя ацильным группам перемещаться между внемитохондриальным и внутримитохондриальным пулами СоА, и адекватный уровень карнитина необходим для получения энергии.

Карнитин может выполнять и другие функции. Он может накапливать, трансформировать и экскретировать потенциально токсичные соединения, облегчая их превращение в ацилкарнитин при нарушении функционирования или перегрузке метаболических систем. Ацилкарнитин путем диффузии проникает через сарколемму в ток крови. Почечный клиренс потенциально токсичного ацилкарнитина в 10—20 раз выше клиренса свободного карнитина, следовательно, избыточное количество ацилкарнитина плазмы быстро элиминируется почками.

Карнитин также служит буфером в отношении критического пула ацетилСоА и снижает отношение ацетилСоА/СоА в митохондриях.

Карнитин играет важную роль в энергетическом обмене миокарда. Недостаточное количество карнитина при СД нарушает поступление жирных кислот в митохондриальный матрикс. Это приводит к накоплению в цитозоле и плазме СЖК и промежуточных продуктов их окисления (ацил-СоА, ацилкарнитин), которые могут нарушать функции миокардиальной клетки.

Повреждающее действие СЖК и промежуточных продуктов их окисления

Повреждающее действие СЖК может быть обусловлено прямыми и непрямыми эффектами. Так, повышение содержания СЖК связывают со снижением силы сердечного сокращения и повышением чувствительности сердца к катехоламинам как в контроле, так и при диабете [10].

Непрямой эффект СЖК включает их этерификацию и повышение тканевого уровня триглицеридов, повышенную потребность в кислороде для окисления и внутриклеточное накопление потенциально токсичных промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот. Они оказывают повреждающее действие на сердце: а) служат причиной нарушения проводимости и возникновения желудочковых аритмий; б) снижают базальный и стимулированный инсулином транспорт глюкозы; в) изменяют структуру сарколеммы и других клеточных мембран, нарушают текучесть мембраны и движение молекул; г) ингибируют ферментные системы, такие, как  $Ca^{2+}$  —  $AT\Phi$ аза саркоплазматического ретикулума,  $Na^+$ ,  $K^+$ -AT $\Phi$ аза,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ -обмен и  $Ca^{2+}$ -насос в сарколемме миокарда, миокардиальную фосфодиэстеразу и миозинкиназу, а также протеинкиназу С; д) снижают активность переносчика адениннуклеотида в изолированных митохондриях, что ведет к снижению уровня АТФ в миокарде; е) служат посредником в повышении а1-ответа, что приводит к мобилизации Ca<sup>2+</sup> из внутриклеточных запасов; ж) непосредственно взаимодействуют с потенциалзависимыми Са<sup>2+</sup>-каналами.

В результате нарушается связывание ионов  $Ca^{2+}$  внутри клетки, что ведет к перегрузке ионами кальция и изменению проницаемости мембраны, активации  $Ca^{2+}$ -стимулируемых протеаз, фосфолипаз и лизосомальных ферментов, кальцификации митохондрий и снижению клеточных запасов  $AT\Phi$ , клеточной смерти и в конечном итоге к сердечной недостаточности [2, 7, 17, 25].

#### Нарушение углеводного обмена в миокарде при сахарном диабете

Окисление глюкозы в сердце при диабете значительно снижено не только вследствие нарушения транспорта глюкозы в кардиомиоцит, но и благодаря сниженной скорости фосфорилирования глюкозы внутри клетки. Снижение фосфорилирования в свою очередь, возможно, является результатом повышения окисления СЖК. При СД повышение уровня СЖК плазмы приводит к тому, что сердце использует преимущественно этот энергетический субстрат. Избыточное окисление СЖК, по крайней мере частично, несет ответст-

венность за развитие инсулинорезистентности и снижение захвата и окисления глюкозы. Эта точка зрения представлена в классическом исследовании Р. Randle и соавт. [21]. Они предположили, что повышенная доступность СЖК может повысить активность цикла трикарбоновых кислот и, следовательно, концентрацию цитрата. Цитрат ингибирует фосфофруктокиназу, снижая скорость гликолиза, что в свою очередь нарушает захват и окисление глюкозы. Снижение субстратного потока по пути гликолиза ведет к повышению тканевого уровня глюкозо-6-фосфата, который активирует гликогенсинтазу и ингибирует фосфорилазу. Таким образом, незначительное количество глюкозы, попавшее в клетку, отклоняется на путь синтеза гликогена.

При диабете в сердце также снижается активность пируватдегидрогеназного комплекса, что, возможно, является следствием избыточного окисления жирных кислот, приводящего к повышению отношения ацетилСоА/СоА и НАД · Н/ НАД. В результате этого снижается окисление пирувата. Снижение активности пируватдегидрогеназы происходит в результате фосфорилирования сериновых остатков в α-цепи декарбоксилазы (site 1). Два добавочных остатка серина α-цепи (site 2 и 3) могут быть фосфорилированы киназой пируватдегидрогеназы. Фосфорилирование участков 2 и 3 влияет на скорость, с которой фосфорилированный фермент может восстанавливать свою активность под влиянием фосфатазы пируватдегидрогеназы. Скорость значительно замедляется в полностью фосфорилированном энзиме. Взаимопревращения между активной, нефосфорилированной, формой и неактивной, фосфорилированной, формой фермента в здоровом сердце контролируется тканевым уровнем пирувата, отношением НАД · Н/НАД и ацетилСоА/СоА в митохондриях, интенсивностью работы сердца и уровнем потребления кислорода. К. Kobayashi и Neely [13] показали, что активность пируватдегидрогеназы в сердце при диабете ниже, чем ожидалось на основании отношений НАД · Н/НАД и ацетилСоА/ СоА. Кроме того, при диабете сердце оказалось резистентным к активирующему влиянию таких регуляторов, как повышенная рабочая нагрузка, увеличение потребления кислорода и повышенный уровень пирувата, что предполагало существование других факторов, регулирующих активность пируватдегидрогеназы в сердце при СД. Это мнение было первоначально высказано P. Randle и соавт. [22], которые наблюдали, что пируватдегидрогеназа была значительно менее активна в "диабетическом" сердце, чем в сердцах, окисляющих СЖК и кетоновые тела. Дальнейшие исследования Р. Randle и соавт. показали, что при диабете сердце содержит активирующий киназу протеин, повышающий активность киназы пируватдегидрогеназы. Активность этого фермента в сердце повышена при СД и голодании благодаря процессам, включающим его цитоплазматический синтез. Сочетание повышенного уровня активирующего киназу протеина и митохондриального отношения ацетилСоА/СоА и НАД • Н/НАД ведет к активации киназы пируватдегидрогеназы. В результате все 3 остатка серина пируватдегидрогеназного комплекса фосфорилируются и он становится неактивным [28].

У больных ИНСД, страдающих ожирением, также действует механизм Randle [21]. У них избыточный уровень СЖК и вследствие этого повышается окисление жирных кислот в миокарде. Уровень цитрата в миокарде, вероятно, повышен. Таким образом, ингибируется субстратный поток через фосфофруктокиназу и глюкоза отклоняется на путь синтеза гликогена. Вследствие избыточного окисления жирных кислот повышается митохондриальное отношение ацетилСоА/СоА и НАД · Н/НАД, что ведет к снижению активности пируватдегидрогеназного комплекса и окисления пирувата.

Окисление глюкозы в сердце имеет очень важное значение по следующим причинам:

а) АТФ, получаемая в результате гликолиза, предпочтительно используется ионными насосами мембраны, такими как АТФаза сарколеммы, поэтому снижение продукции АТФ гликолитическим путем в сердце при диабете нарушает целостность клеточной мембраны;

б) повышение субстратного потока через пируватдегидрогеназный комплекс предотвращает накопление таких продуктов гликолиза, как лактат;

в) жирные кислоты требуют для своего окисления большее количество кислорода по сравнению с углеводами, в результате чего при СД повышается потребность миокарда в кислороде, увеличивается расход  $O_2$  на продукцию 1 молекулы  $AT\Phi$  [25].

Следовательно, снижение окисления глюкозы в сердце при СД ведет к нарушению целостности клеточных мембран кардиомиоцитов, накоплению лактата и повышению потребности миокарда в кислороде, что в конечном итоге приводит к развитию сердечной недостаточности.

#### Сорбитоловая или полиольная гипотеза

Реципрокные взаимоотношения миоинозитола и сорбитола

Во многих тканях высокий уровень глюкозы ведет к накоплению сорбитола в результате реакции, катализируемой ферментом альдозоредуктаза. Усиление активности полиольного пути связано с развитием осложнений СД. Хотя механизмы, лежащие в основе патологического влияния повышенного окисления углеводов по полиольному пути, не установлены, в последние годы особое внимание уделяется реципрокным взаимоотношениям тканевого миоинозитола и сорбитола. D. Green и соавт. [11] пришли к заключению, что сорбитол препятствует накоплению миоинозитола в ткани, снижая его уровень.

Роль инозитолсодержащих липидов в передаче сигналов

Хіапд и соавт. показали, что лечение больных ИЗСД крыс миоинозитолом улучшает сердечную деятельность. Этот эффект они относили к снижению уровня триацилглицерола в миокарде и плазме. Однако в более поздних исследованиях высказано предположение о другом механизме действия миоинозитола. Широко признана роль инозитолсодержащих липидов в передаче сигналов. Образование гормон-рецепторного комплек-

са вызывает гидролиз фосфатидилинозитола-4,5- $\Phi_2$ , в результате чего образуются два мессенджера — инозитолтрифосфат, участвующий в мобилизации  ${\rm Ca}^{2^+}$  из запасов саркоплазматического ретикулума, и диацилглицерол, активатор протеинкиназы  ${\rm C.}$ 

Влияние СД на метаболизм фосфатидилинозитола-4,5- $\Phi_2$  в миокарде исследовали С. Вегде и соавт. [3], принимая во внимание связь между инозитолтрифосфатом и внутриклеточным движением ионов  $Ca^{2+}$ . Они обнаружили, что уровень миоинозитола, объединенного в кардиальные  $IP_1$ ,  $IP_2$  и  $IP_3$  пулы, был снижен у больных ИЗСД крыс, и рассматривали инсулин, регулирующий эти пулы, в качестве модулятора сердечной деятельности.

Заслуживает внимания мнение о том, что недостаточное количество миоинозитола может препятствовать действию инсулина. Получены данные, свидетельствующие, что миоинозитол является компонентом гликолипида, способного выполнять функции вторичного мессенджера в реализации действия инсулина [9].

#### Снижение активности NO-синтазы

Повышение окисления глюкозы по полиольному пути нарушает метаболизм оксида азота (NO). NO — высокоактивный короткоживущий радикал с широким спектром метаболических функций. Он является основным кандидатом на роль эндотелийзависимого фактора расслабления, вызывающего вазодилатацию, играет роль мессенджера в центральной нервной системе (ЦНС), служит модулятором нейроэндокринной секреции.

В ЦНС млекопитающих и в эндотелиальных клетках NO образуется путем превращения L-аргинина в цитруллин при участии фермента NO-синтазы, который в этих тканях содержится в Ca<sup>2+</sup>-кальмодулинзависимой изоформе. Эта изоформа NO-синтазы генерирует низкий уровень NO, который модулирует базальный тонус сосудов, активируя гемсодержащую растворимую гуанилатциклазу и повышая продукцию цАМФ. В макрофагах и гладкомышечных клетках значительно более высокий уровень NO обусловлен участием Ca<sup>2+</sup>-кальмодулиннезависимой, стимулированной цитокинами изоформы NO-синтазы, которая способствует реализации клеточной цитотоксичности.

Предполагают, что вызванное гипергликемией нарушение активности протеинкиназы С модулирует активность NO-синтазы путем прямого фосфорилирования. Сообщают, что активация протеинкиназы С может как повышать, так и снижать активность NO-синтазы.

Предполагают также, что повышенный поток субстратов через полиольный путь может оказать повреждающее действие на синтез NO-синтазы. Возможны два пути такого воздействия. Во-первых, предполагают, что альдозоредуктаза и NO-синтаза используют НАДФ · Н в качестве облигатного кофактора и повышение активности полиольного пути, истощая НАДФ · Н, уменьшает его доступность для синтеза NO. Второй возможный

механизм заключается в том, что снижение активности протеинкиназы С снижает синтез NO.

Вызываемые СД метаболические изменения могут приводить к снижению синтеза NO в эндотелии сосудов и в симпатических ганглиях, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции и диабетической нейропатии, осложняющих течение СД [31].

# Роль окислительного стресса в развитии диабетической кардиомиопатии

В последние годы активно изучается роль эндотелия в регуляции тонуса периферических и коронарных артерий. Известно, что эндотелиальные клетки выделяют простациклин, эндотелийзависимый фактор расслабления — NO, эндотелин и ангиотензин II. Нарушения эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса выявлены при таких заболеваниях, как атеросклероз, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, а также при СД.

Механизмы, лежащие в основе этих нарушений, еще не установлены, но предполагают, что при СД снижается образование оксида азота NO. Кроме того, биологическая активность NO может быть снижена за счет быстрого подавления активными радикалами кислорода.

Последние данные, полученные А. Nitenberg и Р. Valensi [16], предполагают наличие нарушения эндотелийзависимой релаксации коронарных артерий как при ИЗСД, так и при ИНСД.

С другой стороны, NO не только является вазодилататором, но и участвует в регуляции выделения катехоламинов в окончаниях симпатической нервной системы. Снижение синтеза NO ведет к активации симпатической нервной системы (СНС). Предполагают, что при СД активация СНС способствует повреждению миокарда как вследствие действия свободных радикалов, образующихся из катехоламинов, так и путем индукции гипертрофии и выделения факторов роста, приводящих к повышенному отложению коллагена в миокарде.

Предотвращение инактивации NO активными радикалами может оказать защитное действие на миокард при СД за счет двух различных механизмов: прямого — путем восстановления сосудорасширяющего эффекта NO и непрямого — путем предотвращения каскада событий, связанных с повышенной активацией СНС.

В исследовании на изолированных перфузируемых сердцах крыс со стрептозотоцининдуцированным диабетом было показано, что стимулированное 5-гидрокситриптамином повышение коронарного кровотока прогрессивно снижается при СД. Этот эффект эндотелийзависимой вазодилатации нивелировался при перфузии сердец раствором супероксиддисмутазы и предупреждался предварительным назначением диеты с повышенным содержанием токоферола ацетата.

Морфологические исследования показали, что предварительное назначение диеты, обогащенной токоферола ацетатом, больным диабетом животным дает кардиопротекторный эффект и предотвращает серьезные нарушения структуры миокарда: повреждение и фрагментация миофиламентов были выражены меньше, участки очагового нек-

роза встречались реже, значительно снижалось отложение коллагена I и III типов, определяемое при иммуногистохимическом исследовании.

Эти данные показывают, что окислительный стресс может играть важную роль в нарушении эндотелийзависимой регуляции кровотока, а также в развитии периваскулярного фиброза и изменений в автономных нервных волокнах и в сократительной системе миокарда [26].

#### Возможные пути лечения диабетической кардиомиопатии

При лечении хронической недостаточности кровообращения, связанной при СД преимущественно с диастолической дисфункцией миокарда, в первую очередь необходимо устранить ее этиологические факторы - гипергликемию и гиперлипидемию. Необходим строгий контроль уровня глюкозы и липидов крови.

Назначение никотиновой кислоты, ингибирующей липолиз, снижает уровень СЖК, окисление жирных кислот и уровень гликемии у боль-

ных СД [23].

Исследования показывают, что у больных диабетом животных нарушения сердечной функции, связанные со снижением запасов карнитина, могут быть уменьшены при лечении L-карнитином [19]. Лекарственные вещества, являющиеся ингибиторами ацилкарнитинтрансферазы I, такие как etomoxir, B-82733, снижая окисление жирных кислот, могут нейтрализовать вызванное избыточным количеством жирных кислот торможение окисления глюкозы и снижают уровень гликемии у больных СД животных. Гипогликемическое действие этих препаратов предположительно обусловлено их способностью повышать окисление глюкозы в инсулинзависимых тканях посредством восстановления активности пируватдегидрогеназного комплекса [15].

Соответственно механизмам развития можно предложить следующие направления патогенети-

ческой терапии ДДМ у больных СД:

 снижение частоты сердечных сокращений — ЧСС и улучшение диастолического наполнения левого желудочка (антагонисты кальция);

облегчение расслабления сердечной мыш-

цы (антагонисты кальция);

мероприятия с целью торможения и возможного обратного развития гипертрофии миокарда у больных СД с сопутствующей артериальной гипертензией (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – АПФ и антагонисты кальция);

 торможение процессов интерстициального фиброзирования миокарда (ингибиторы АПФ,

антагонисты альдостерона).

С целью уменьшения ЧСС и улучшения диастолического наполнения левого желудочка наиболее целесообразно использовать антагонисты кальция (в первую очередь верапамил), которые оказывают и отрицательное инотропное действие, одновременно уменьшая потребность миокарда в кислороде. Антагонисты кальция позволяют также улучшить коллатеральное кровоснабжение, противодействуют кальциевой перегрузке кардиомиоцитов, а при длительном приеме у больных с артериальной гипертензией уменьша-

ют степень гипертрофии миокарда. Имеются данные, что назначение верапамила больным диабетом крысам улучшало ультраструктуру миокарда и сердечную гемодинамику [1].

При возрастании нагрузки на миокард в сердечной мышце усиливается превращение ангиотензина I в ангиотензин II. Ингибиторы АПФ могут замедлить этот процесс и непосредственно повлиять на диастолическую функцию сердца. Кроме того, возможно, эта группа препаратов наряду с антагонистами альдостерона способствует регрессии интерстициального фиброза и увеличению "податливости" миокарда (концепция "ремоделирования") [5, 14, 33].

Последние данные, полученные P. Rösen и T. Ballhausen [26], показывают, что назначение диеты, обогащенной токоферола ацетатом, больным диабетом животным дает кардиопротекторный

эффект.

#### Заключение

При изучении диабетической кардиомиопатии следует учитывать такие генерализованные метаболические изменения, как гипергликемия, гипоинсулинемия и гиперлипидемия, а также изменения в миокарде на молекулярном уровне: снижение АТФазной активности миозина, снижение способности саркоплазматического ретикулума к захвату Ca2+, депрессия других ферментов мембраны, таких как Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазы и Ca<sup>2+</sup>-АТФазы. Последние клинические исследования подтверждают, что развитие "диабетического сердца" тесно связано с основными нарушениями углеводного и липидного метаболизма. Наличие эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса при СД также может играть важную роль в нарушении метаболических процессов в миокарде.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Afzal N., Ganguly P. K., Dhallo K. S. // Diabetes. 1988. Vol. 37. P. 936—942.
- Vol. 37. P. 930—942.
   Ashavaid T. F., Colvin R. A., Messineo F. C. // J. mol. cell. Cardiol. 1985. Vol. 17. P. 851—861.
   Berge C. H., Hjalmarson A., Sjogren K. G., Jacobsson B. // Horm. Metab. Res. 1988. Vol. 20. P. 381—386.
   Bing R. J., Siegel A., Ungar L., Gulbert M. // Amer. J. Med. 1954. Vol. 16. P. 504—515.
   Brutsaert D. L., Sys S. U., Gillebert T. C. // J. Amer. Coll. Cardiol. 1993. Vol. 22. P. 318—325.
   De Fronzo P. 4. // Displetes 1988. Vol. 37. P. 666—

- 6. De Fronzo R. A. // Diabetes. 1988. Vol. 37. P. 666-
- Dhalla N. S., Kolar F., Shah K. R., Ferrari R. // Cardiovasc. Drugs Ther. 1991. Vol. 5. P. 25—30.
- 8. Dimitar Ch. R. // Clin. Cardiol. 1993. Vol. 16. -P. 784-790.
- Farese R. V., Cooper D. R. // Diabet. Metab. Rev. 1989. Vol. 5. P. 455—474.
   Fields L. E., Daugherty A., Bergmann S. R. // Amer. J. Physiol. 1986. Vol. 250. P. 1079—1085.
- Greene D. A., Lattimer J. A., Sima A. F. // N. Engl. J. Med. 1987. Vol. 316. P. 599—606.
- Kannel W. B., Hjortland M., Castelli W. P. // Amer. J. Cardiol. 1974. Vol. 34. P. 29—34.
- Kobayashi K., Neely J. R. // J. mol. cell. Cardiol. 1983. Vol. 15. P. 347—357.
- 14. Litvin S. E., Grossman W. // J. Amer. Coll. Cardiol. 1993. Vol. 22, Suppl. A. — P. 49A—55A.
- Nicholl T. A., Lopaschuk G. D., McNeill J. H. // Amer. J. Physiol. 1991. Vol. 261. P. 1053–1059.
   Nitenberg A., Valensi P. // Diabetes. 1993. Vol. 42. P. 1017–1025.

Orrenius S., McConkey D. J., Bellomo G. // Trends Pharmcol. Sci. — 1989. — Vol. 10. — P. 281—285.
 Patino R., Ibarra J., Molino A. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37, N 3. — P. 333.

Vol. 31, N 3. — P. 333.
 Pieper G. M., Murray M. J. // Biochem. Med. Metab. Biol. — 1987. — Vol. 38. — P. 111—120.
 Popper D. A., Shiau Y. F., Reed M. // Amer. J. Physiol. — 1985. — Vol. 249. — P. 161—167.
 Randle P. J., Hales C. N., Garland P. B. // Lancet. — 1963. — Vol. 1. — P. 785—789.
 Randle P. J., Vorta. 4. J. France J. J. (1971)

22. Randle P. J., Kerbey A. L., Espinal J. // Diabet. Metab. Rev. — 1988. — Vol. 4. — P. 623—638.

23. Reaven G. A., Chag H., Hoffmal B. B. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 28—32.

Regan T. J., Lyons M. M., Ahmed J. J. et al. // J. clin. Invest. – 1977. – Vol. 60. – P. 885–899.
 Rodrigues B., McNeill J. H. // Cardiovasc. Res. – 1992. – Vol. 26. – P. 913–922.

26. Rosen P., Ballhausen T. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. - P. 1157-1168.

Rubler S., Diugash J., Yuceoglu Y. Z. et al. // Amer. J. Cardiol. — 1972. — Vol. 30. — P. 595—602.

28. Schaffer S. W. // Mol. cell. Biochem. — 1991. — Vol. 107. — P. 1-20.

29. Shipp J. C., Opie L. H., Challoner D. // Nature. - 1961. -Vol. 189. – P. 1018–1019

Solomon S. S., Heckemeyer C. M., Barker J. A. // Endocrinology. — 1985. — Vol. 117. — P. 1350—1354.

31. Stevens M. J. // Diabet. Med. — 1995. — Vol. 12. — P. 292—

Trovati M., Massucco P., Mattiello L. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 936—941.
 Weber K. T., Anversa P., Armstrong P. W. et al. // J. amer. Coll. Cardiol. — 1992. — Vol. 20. — P. 3—16.

Поступила 26.12.96

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-085:577.164.15 (048.8)

В. А. Горелышева, О. М. Смирнова, И. И. Дедов

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НИКОТИНАМИДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Эндокринологический научный центр (дир. - акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН

В последние годы стало очевидным, что ведущую роль в развитии инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) играют аутоиммунные механизмы. По современным представлениям ИЗСД является классическим органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, при котором β-клетки разрушаются с участием механизмов, опосредованных Т-лимфоцитами и циркулирующими аутоантителами. Однако имеются экспериментальные доказательства, что первичным механизмом повреждения β-клетки является действие цитокинов. Таким образом, разрушение β-клеток происходит в две фазы: первая — независимая от лимфоцитов, начальная, вторая — опосредованная действием Т-лимфоцитов.

Согласно Копенгагенской модели патогенеза ИЗСД [38], факторы внешней и внутренней среды (вирусы, химические вещества, пищевые факторы, интерлейкин-1) вызывают активацию процесса свободнорадикального окисления в β-клетках. Под воздействием свободных радикалов  $(O_2^-)$ NO) белки β-клетки меняют свои природные свойства ("денатурируют") и становятся антигенами для собственной иммунной системы. Повышенная чувствительность β-клетки к действию свободных радикалов обусловлена тем, что в ней снижена активность антиоксидантных защитных систем (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы). "Иными словами β-клетки при ИЗСД гибнут потому, что это β-клетки" [38].

Токсичные свободные радикалы кислорода  $(O_2^-)$  и окись азота (NO) вызывают нарушения в структуре ДНК инсулинпродуцирующих клеток, патологическую активацию постимулируют ли(АДФ-рибоз)синтетазы, ответственной за репликацию ДНК, что приводит к повышению утилизации НАД+ с последующим истощением его запасов в клетке: это является причиной снижения синтеза протеинов, включая проинсулин, и последующей гибели β-клетки.

Среди возможных средств фармакологической регуляции свободнорадикальных процессов в организме могут быть использованы различные вещества, в частности витамины (а-токоферола ацетат, никотинамид, аскорбиновая кислота) и др.

Одним из наиболее интересных и перспективных препаратов, которые могут быть применены не только для лечения ИЗСД, но и для его профилактики, является никотинамид. В 1947 г. А. Lazarow [32] первым сообщил о том, что введение крысам никотинамида предотвращает развитие аллоксанового диабета. Дальнейшее изучение препарата стало возможным после разработки экспериментальных моделей ИЗСД [43].

Никотинамид (амид никотиновой кислоты) по строению и действию близок к никотиновой кислоте и рассматривается как витамин РР. Суточная потребность в никотинамиде составляет около 20 мг. Фармакокинетика препарата в настоящее время изучается. Известно, что период полувыведения составляет 9 ч. Никотинамид накапливается преимущественно в печени и эритроцитах [45]

Имеется много экспериментальных данных, подтверждающих, что никотинамид в отличие от никотиновой кислоты замедляет или приостанавливает развитие диабета у NOD-мышей [20, 37], а также развитие инсулита под действием малых доз стрептозотоцина [51].

Установлено также, что никотинамид подавляет отторжение пересаженных β-клеток у NODмышей [39] и благоприятствует регенерации островковых клеток у крыс с частичной панкреатэктомией [27, 61].

Одним из механизмов действия никотинамида является ингибирование патологической активности полиаденозиндифосфатрибозсинтетазы, следующей за поражением ДНК в-клеток свободными радикалами кислорода [40, 51]. Такое подавление позволяет избежать уменьшение содержания НАД+ в β-клетке, что благоприятно влияет на синтез проинсулина. Доказано, что никотинамид