

Роль и место эндогенных протекторных систем (оксид азота-белки теплового шока HSP70) при лечении больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией

А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, С.А. Косых

Кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО МЗ РФ, Москва

Артериальная гипертензия (АГ) встречается примерно у 80% больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Наличие АГ увеличивает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у данной группы больных в 2-3 раза по сравнению с пациентами без диабета [1].

При изучении патогенеза АГ основное внимание исследователей обращено на изучение повреждающих факторов, таких как ангиотензин II, эндотелин, свободные радикалы и др. Однако в последние годы сформировалось новое перспективное направление фундаментальных исследований, основанное на изучении эндогенных цитопротекторных механизмов, в частности, системы оксида азота (NO) — стресс-белков семейства HSP70.

Оксид азота вследствие своих ауто- и паракринных функций является универсальным ангиопротективным веществом, который регулирует периферическое сопротивление, АД и распределение кровотока в сосудистой сети. Помимо механизма, опосредованного активацией растворимой цГМФ, NO также регулирует базальный тонус системных, коронарных и легочных сосудов за счет ингибирования синтеза эндотелиального констрикторного фактора эндотелина-1 и ограничения высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний [2-5]. NO оказывает прямое отрицательное инотропное действие на сократимость миокарда, а также регулирует реакцию кардиомиоцитов на адренергические стимулы [6, 7]. NO тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, за счет чего он оказывает антиатеросклеротическое действие, поскольку замедляет образование неоинтимы и утолщение стенок сосудов при гиперхолестеринемии [8]. NO обладает противовоспалительными свойствами, связанными с его способностью ингибировать синтез и экспрессию цитокинов и молекул адгезии, которые привлекают моноциты к эндотелиальной поверхности и облегчают их проникновение в сосудистую стенку, инициируя атеросклеротический процесс. NO тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов [9]. Наконец, NO влияет на активность эндогенных защитных систем — простагландинов, антиоксидантов и белков теплового шока семейства HSP70.

HSP70 представляет собой важное звено клеточной системы репарации, действие которой направлено на защиту процессов биосинтеза и структурной целостности белков в поврежденной клетке. Защитное действие HSP70 реализуется их способностью диссоциировать аномальные белок-белковые агрегаты, облегчать

ренатурацию денатурированных белков, ограничивать продукцию NO и препятствовать передаче апоптотического сигнала с экстраклеточных рецепторов и митохондрий [10].

При исследовании цитопротективной роли HSP в процессе повреждения сердечно-сосудистой системы наиболее ранние работы принадлежат R.W. Currie, в ходе которых были получены данные, свидетельствующие об увеличении синтеза HSP70 при ишемическом или тепловом повреждении сердца [11]. В своих последующих работах R.W. Currie показал, что сердца предварительно «прогретых» крыс, в которых происходила заблаговременная индукция синтеза HSP70, обладают повышенной устойчивостью к ишемическим и реперфузионным повреждениям [12]. Затем аналогичные данные были получены при ишемическом прекодиционировании сердца, которое снижало размер области инфаркта при последующем тепловом шоке и защищало от тяжелой ишемии [13, 14]. Выявлена корреляция между количеством накопленного HSP70 и устойчивостью ткани к повреждению. R.J. Heads и соавт. в своих исследованиях продемонстрировали, что кардиомиобласты H9c2, первичная культура кардиомиоцитов и эндотелиальные клетки, трансфицированные постоянно экспрессирующимся геном HSP70, обладали большей устойчивостью к повреждающим воздействиям, чем обычные клетки [15].

Данные исследований последних лет показали, что оценка состояния системы NO-HSP70 является весьма информативным критерием прогноза инфаркта миокарда [16] и осложнений сахарного диабета [17]. Кроме того, оказалось, что изменение активности этой эндогенной системы может отражать эффективность проводимого лечения и может быть использовано для подбора адекватной лекарственной терапии [17].

Целью настоящего исследования было оценить ангиопротективные возможности нового кардиоселективного β-блокатора третьего поколения небиволола (небилет) с NO-модулирующей активностью у больных СД 2 типа, ассоциированного с артериальной гипертензией.

Объем и методы исследования

В исследование были включены 30 больных (5 мужчин и 25 женщин) СД 2 типа и АГ, средний возраст 62,97 лет. Длительность СД $9,27 \pm 1,54$ лет. Длительность АГ $16,57 \pm 1,99$ лет. 24 пациента имели сопутствующую ИБС: стенокардию напряжения I-II функционального класса.

Критериями исключения являлись тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия (АД > 200/110 мм рт.ст.), тяжелые заболевания печени, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, перенесенные в течение последних 6 мес., нестабильная стенокардия, некомпенсированная сердечная недостаточность, наличие терминальных стадий микрососудистых осложнений СД.

Все пациенты, включенные в исследование, имели избыточную массу тела или ожирение (ИМТ $35,53 \pm 5,42$ кг/м²). Средний уровень систолического АД (САД офисного) составлял $171 \pm 2,27$ мм рт.ст., диастолического АД (ДАД офисного) $95,83 \pm 0,9$ мм рт.ст.

Для выявления и оценки степени выраженности ишемии миокарда и уровня АД использовалось суточное мониторирование ЭКГ (по методу Холтера) и АД (аппарат Кардиотехника-4000АД – ИНКАРТ, Санкт-Петербург). За эпизоды ишемии миокарда принимались периоды депрессии сегмента ST по ишемическому типу (снижение на 0,1 мВ и более, длительностью не менее 1 мин.). Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили по стандартной методике в течение 24–26 ч [18]. Результаты считали достоверными, если при автоматической обработке было исключено не более 20% измерений.

Концентрацию глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) определяли методом жидкостной катионообменной хроматографии под низким давлением на автоматическом анализаторе «Diastat» фирмы «Bio-Rad» (США). Для коррекции гипергликемии пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты из группы (ПССП) сульфаниламидов или комбинации сульфаниламидов и бигуанидов. Дозы ПССП корректировались на старте и оставались неизменными в течение всего исследования при отсутствии гипогликемических реакций.

Липиды крови (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), ЛПВП) определялись прямым методом. Уровень ЛПНП и ЛПОНП определяли по формуле Фридвальда: ЛПОНП = ТГ/2,2; ЛПНП = ОХ – ЛПВП – ЛПОНП.

Интенсивность свободнорадикального окисления липидов определяли по уровню малонового диальдегида (МДА) в плазме. Исследование проводили спектрофлуориметрическим методом на приборе «Spectrofluorometer-320». Уровень МДА рассчитывали в нмоль на 1 мг белка (метод Лоури).

Всем больным для оценки наличия, распространенности и степени патологических изменений в магистральных сосудах и сердце проводили дуплексное сканирование сонных артерий в 8 основных сегментах: общая сонная артерия, ее бифуркация, наружная, внутренняя сонные артерии (с обеих сторон).

NO-продуцирующую функцию эндотелия (активность eNOS) косвенно оценивали посредством использования пробы с реактивной гиперемией по стандартной методике, предложенной D.Celermajer и соавт. [19]. В работе использовали аппарат «Aspen» (Acuson, USA), датчик 3,25 МГц.

С целью оценки общего уровня оксида азота мы определяли суммарное содержание стабильных метаболитов NO – нитритов и нитратов в плазме спектрофотометрическим методом с использованием реакции Грисса, после стандартной, 4-дневной подготовки пациента.

Содержание HSP70 в лейкоцитах периферической крови оп-

ределяли методом вестерн-блот-анализа. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением программы Excel (7,0) в соответствии с правилами вариационной статистики. Для сравнения данных использовали парный t-тест Стьюдента. Достоверными считали значения при $p < 0,05$.

Исследование являлось открытым, последовательным с титрованием дозы. Перед включением в исследование все больные получали необходимые сведения по самоконтролю гликемии, АД, режиму питания и физических нагрузок – «обучение в школе контроля диабета». За 14 дней до включения в исследование на добровольной основе пациентам отменялись гипотензивные препараты. После выполнения предусмотренных протоколом исследований все больные получали небиволол (небилет, фирма «Берлин Хеми – Менарини Фарма ГмбХ», Германия). Начальная доза небиволола составляла 2,5 мг/сут с последующим увеличением до 5 мг/сут при необходимости (до достижения целевого гипотензивного эффекта). Продолжительность терапии составила 16 нед.

На контрольных визитах (1 раз в месяц) проводили комплексный осмотр больных с определением АД, ЧСС, веса, объема талии и бедер, уровня гликемии натощак, фиксировались возможные гипогликемии, а также любые побочные медицинские события и изменения в сопутствующей медикаментозной терапии. Уровень HbA_{1c}, липиды крови, нитриты плазмы, дуплексное сканирование сосудов определяли 2 раза на первом и последнем визитах.

Результаты исследования

По стратификации сердечно-сосудистого риска отобранные в исследование пациенты характеризовались высокой (20% больных) и очень высокой (80% больных) степенью риска развития сердечно-сосудистых осложнений. У больных имела место гиперхолестеринемия – исходный уровень ОХ составлял $5,62 \pm 0,24$ ммоль/л, гипертриглицеридемия – $2,78 \pm 0,27$ ммоль/л. Уровень ЛПВП соответствовал нижней границе нормы ($0,9 \pm 0,04$ ммоль/л). Отмечалось увеличение уровня ЛПНП ($3,56 \pm 0,23$ ммоль/л) и ЛПНОП ($1,21 \pm 0,05$ ммоль/л).

По данным дуплексного сканирования сонных артерий утолщение слоя интима-медиа имели 11 больных (37%), стенозы от 20 до 50% по диаметру – 15 больных (50%), стенозы более 50% – 4 больных (13%). Полученные данные свидетельствуют о наличии выраженных атеросклеротических изменений сосудистой стенки у обследованных больных.

Согласно данным исходного суточного мониторирования ЭКГ безболевые эпизоды ишемической депрессии сегмента ST имели место у 14 пациентов (47% от общего числа лиц, прошедших курс терапии небивололом). В среднем количество эпизодов депрессии сегмента ST за сутки составило $4,43 \pm 0,5$ эпизода, выраженностью $0,179 \pm 0,01$ мВ, средней суммарной длительностью $20 \pm 2,95$ мин.

Результаты суточного мониторирования артериального давления (СМАД) представлены в таблице.

Согласно результатам СМАД, исходный средний

Усредненные показатели АД по данным СМАД после лечения небивололом

Показатель АД	До лечения	После лечения	Разность средних величин	Вероятность ошибки (p)
Дневные				
САД среднее, мм рт.ст.	158±12,96	134,6±9,7	23,4	< 0,001 *
ДАД среднее, мм рт.ст.	95,83±4,89	86,1±4,6	9,73	< 0,001 *
Пульсовое АД, мм рт.ст.	62,17±8,93	48,5±7,15	13,67	< 0,001 *
Вариабельность САД, %	19,52±8,46	16,71±6,06	2,81	> 0,05
Вариабельность ДАД, %	10,77±5,55	9,75±5,35	1,02	> 0,05
Индекс времени САД, %	82,4±10,3	63±7,1	19,4	< 0,001 *
Индекс времени ДАД, %	67,5±7,7	48,9±10,2	18,6	< 0,001 *
Ночные				
САД среднее, мм рт.ст.	146±8,35	124,8±5,71	21,2	< 0,001 *
ДАД среднее, мм рт.ст.	87,5±6,86	78,6±7,3	8,9	< 0,001 *
Пульсовое АД, мм рт.ст.	58,5±7,61	46,2±6,51	12,3	< 0,001 *
Вариабельность САД, %	16,58±7,21	11,12±5,65	5,46	< 0,001 *
Вариабельность ДАД, %	8,26±6,45	7,4±4,89	0,86	> 0,05
Индекс времени САД, %	79,3±6,1	52,7±8,3	26,6	< 0,001 *
Индекс времени ДАД, %	89,1±8,8	71,4±6,9	17,7	< 0,001 *

* Статистически достоверные изменения.

уровень АД у отобранной группы больных соответствовал 2 степени артериальной гипертензии. Отмечалось повышение таких независимых маркеров сердечно-сосудистых осложнений, как пульсовое АД и вариабельность САД в дневные и ночные часы.

В зависимости от величины суточного индекса были выделены следующие группы больных: «dipper» 7 человек (СИ составляет 10-22%), «non-dipper» 17 человек (СИ менее 10%), «over-dipper» 3 пациента (СИ более 22%), «night-peaker» 3 человека (СИ имеет отрицательное значение). Важно отметить, что недостаточное снижение АД в ночные часы в настоящее время является хорошо документированным фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

Все пациенты, включенные в исследование, исходно имели высокую активность ПОЛ, о чем свидетельствует уровень малонового диальдегида (МДА), который составил $0,78077 \pm 0,2$ нмоль/мг белка, что значительно превышает аналогичный показатель в контрольной группе.

У всех больных, участвовавших в исследовании, выявлены грубые нарушения NO-продуцирующей функции эндотелия. Больные характеризовались недостаточной или даже парадоксальной реакцией эндотелия в период реактивной гиперемии при проведении манжеточной пробы с использованием ультразвука высокого разрешения. Прирост диаметра плечевой артерии составлял 2,2%, что в 4 раза меньше, чем у лиц того же возраста без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Суммарный уровень нитритов и нитратов плазмы составлял $11,83 \pm 5$ мкмоль, что в 3 раза меньше, чем у лиц того же возраста без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Уровень HSP70 до начала терапии составлял $0,242 \pm 0,28$ нг HSP/мг белка, что значительно ниже

аналогичного показателя в контрольной группе.

Из 30 пациентов, начавших лечение небивололом, полный курс (16 нед.) прошли 29 (94%) пациентов. Отмечен один случай развития аллергической реакции в виде кожной сыпи. В ходе исследования отмечалась хорошая переносимость препарата и высокая приверженность пациентов к лечению. Масса тела и ИМТ существенно не изменялись. Отмечалось достоверное уменьшение гликемии натощак ($6,56 \pm 0,21$ ммоль/л, $\Delta 0,84$; $p < 0,05$) и уровня гликированного гемоглобина ($7,39 \pm 0,29\%$, $\Delta 1,88$; $p < 0,001$). В ходе исследования не было зафиксировано ни одного случая гипогликемии.

Произошло достоверное улучшение показателей липидного обмена. Достоверно повысился уровень холестерина ЛПВП — $1,34 \pm 0,46$ ммоль/л ($\Delta 0,44$; $p < 0,001$). Нормализовался уровень ЛПНП — $2,99 \pm 1,63$ ммоль/л ($\Delta 0,57$; $p > 0,05$) (рис 1).

На фоне 16 недельной терапии небивололом, по данным холтеровского мониторирования ЭКГ, отмечался достоверный потивоишемический эффект препарата. Безболевые эпизоды ишемической депрессии сегмента ST имели место у 4 пациентов (у 13% больных при начальном значении этого показателя 47%). Достоверно уменьшилось среднее количество эпизодов депрессии сегмента ST за сутки, которое составило $3,25 \pm 0,18$ эпизода ($\Delta 1,18$; $p < 0,05$) и их суммарная длительность — $11,33 \pm 2,9$ мин. ($\Delta 15,82$; $p < 0,001$) (рис 2).

У всех больных, включенных в исследование, через 16 нед. терапии небивололом отмечался выраженный гипотензивный эффект препарата. Достижение целевых цифр давления наблюдалось у 24 человек (80%). Средний уровень САД (офисного) составил $134,75 \pm 8,56$ мм рт.ст. ($\Delta 37,25$; $p < 0,001$), ДАД (офисного) $79,82 \pm 4,89$ мм рт.ст. ($\Delta 16,01$; $p < 0,001$). По данным СМАД у обследуемой группы

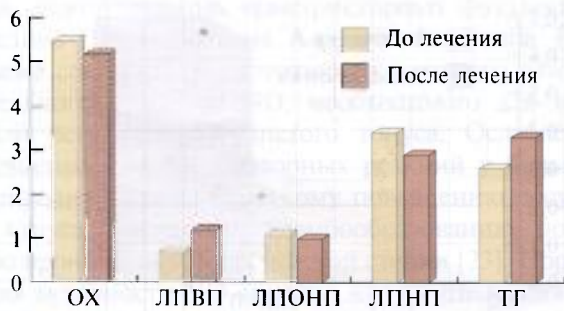


Рис. 1. Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии небивололом.

пациентов произошла нормализация средних величин САД и ДАД в дневное и ночное время. У 15 больных (64%) целевые цифры АД были достигнуты уже на 8-9-й неделе терапии. Важно отметить высокую гипотензивную эффективность препарата как в отношении систолического, так и в отношении диастолического АД, вследствие сочетания β-блокирующих и прямых вазодилатирующих свойств препарата. Кроме того, в результате лечения уменьшилась степень нагрузки давлением – достоверно уменьшился индекс времени САД и ДАД в дневные и ночные часы (см. таблицу). Отмечалось достоверное уменьшение вариабельности САД в ночные часы, показатель которой стал соответствовать норме – $11,12 \pm 5,65$ ($\Delta 5,46$; $p < 0,001$). На фоне терапии нормализовались показатели пульсового давления в дневные – $48,5 \pm 7,15$ мм рт.ст. ($\Delta 13,67$; $p < 0,001$) и ночные часы – $46,2 \pm 6,51$ мм рт. ст. ($\Delta 12,3$; $p < 0,001$), что свидетельствует в пользу улучшения эластических свойств стенки крупных сосудов.

Терапия небивололом благоприятно повлияла и на показатели суточного ритма АД, нарушение которого у больных СД 2 типа ассоциируется с более



Рис. 2. Динамика показателей Холтеровского мониторинга ЭКГ на фоне терапии небивололом. 1 – пациенты с эпизодами безболевой ишемии миокарда; 2 – количество эпизодов депрессии сегмента ST; 3 – суммарная продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST (мин).

чем 20-кратным увеличением риска сердечно-сосудистой смерти по сравнению с пациентами с сохраненным суточным ритмом. Увеличилось число пациентов в группе «dipper» (12 человек), уменьшилось число пациентов в группе «night-peaker» (2 человека); не было зафиксировано ни одного случая чрезмерного снижения АД («over-dipper»), количество пациентов в группе «non-dipper» составило 14 человек.

У 7% (2 больных) гипотензивный эффект препарата проявился на дозе 2,5 мг, у 66% (20 больных) – на дозе 5 мг, у 27% (8 больных) потребовалось увеличение дозы препарата до 10 мг. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности монотерапии препаратом в средних терапевтических дозах. На фоне терапии наблюдалось физиологическое уменьшение ЧСС до $62 \pm 4,79$ уд/мин.

Через 16 нед. терапии небивололом отмечалось достоверное уменьшение выраженности свободнорадикального окисления липидов – уровень МДА составил $0,32468 \pm 0,13$ нмоль/мг белка ($\Delta 0,46$; $p < 0,001$) (рис 3).

Наблюдалась тенденция к увеличению процента прироста диаметра плечевой артерии, который стал составлять 2,6% ($\Delta 0,17$; $p > 0,5$), что свидетельствует об улучшении NO-продуцирующей способности эндотелия на фоне терапии небивололом. Отсутствие достоверности полученных результатов связано с изначально выраженными атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки у обследованных (см. данные дуплексного сканирования сонных артерий).

Отмечалось достоверное увеличение уровня нитритов плазмы – $17,63 \pm 4,97$ мкмоль ($\Delta 5,8$; $p < 0,001$) (рис. 4) и белков теплового шока HSP70 – $0,7 \pm 0,62$ нг HSP/мкг белка ($\Delta 0,46$; $p < 0,001$) (рис. 5), что также является свидетельством улучшения NO-продуцирующей способности эндотелия и значимого повышения защитных свойств клетки к явлениям окислительного стресса и гипоксии.

Полученные данные показали высокую антигипертензивную и противоишемическую эффективность 16-недельного применения нового кардиоселективно-

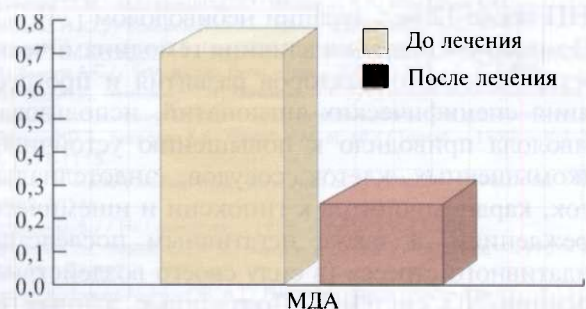


Рис. 3. Динамика уровня малонового диальдегида (МДА) до и после лечения небивололом.

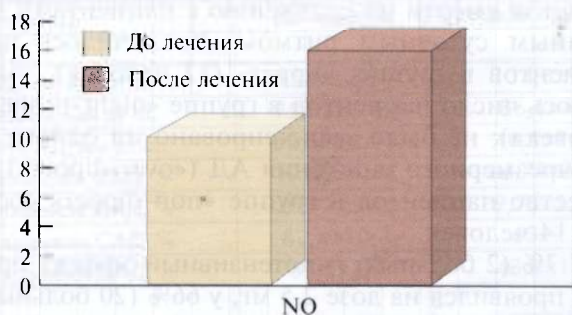


Рис. 4. Изменение уровня оксида азота (NO) на фоне терапии небивололом.

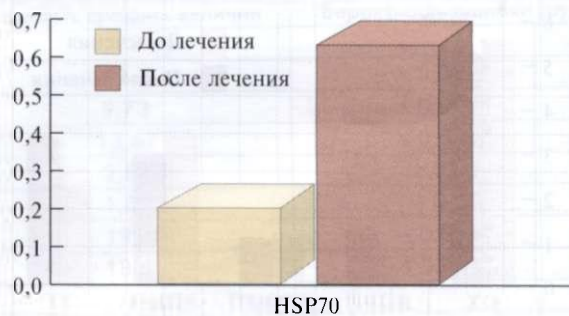


Рис. 5. Изменения уровня белков теплового шока (HSP70) на фоне 16 недель терапии небивололом.

го β-блокатора небиволола (небилет) у пациентов с СД 2 типа и артериальной гипертензией. Перечисленные эффекты небиволола связаны, помимо β-блокирующих свойств препарата, с его способностью к эндотелийзависимой вазодилатации вследствие улучшения NO-продуцирующей функции эндотелия. На фоне терапии небивололом произошло достоверное уменьшение количества и суммарной длительности эпизодов безболевого ишемии миокарда. Достижение целевых цифр АД наблюдалось у 80% больных. Кроме того, САД позволило выявить некоторые важные особенности гипотензивного действия небиволола: достоверно уменьшилась вариабельность САД, которая является независимым кардиоваскулярным фактором риска, уменьшился индекс времени и, что особенно важно, произошло улучшение показателей суточного профиля АД, нарушение которого у больных СД 2 типа ассоциируется с более чем 20-кратным увеличением риска сердечно-сосудистой смерти по сравнению с пациентами с сохраненным суточным ритмом.

Следует отметить метаболическую безопасность препарата, что особенно важно при лечении пациентов с СД 2 типа и метаболическим синдромом. Полученные данные свидетельствуют, что через 16 нед. терапии произошло достоверное улучшение показателей углеводного и липидного обмена, что совпадает с данными L. Van Nueten и соавт., которые обнаружили достоверное снижение уровней общего холестерина плазмы и ЛПНП после 12 нед. терапии небивололом [24].

Помимо уменьшения влияния гемодинамического и метаболического факторов развития и прогрессирования специфических ангиопатий, использование небиволола приводило к повышению устойчивости гладкомышечных клеток сосудов, эндотелиальных клеток, кардиомиоцитов к гипоксии и ишемическим повреждениям, а также негативным последствиям оксидативного стресса (в силу своего воздействия на L-аргинин/NO систему). Полученные данные подтверждают цитопротективные свойства небиволола, что имеет особое значение для пациентов с СД 2 типа и высокой и очень высокой степенью риска раз-

вития сердечно-сосудистых осложнений. При СД нарушение метаболизма глюкозы ведет к неферментативному гликозилированию белков и образованию конечных продуктов гликозилирования, которые считаются важнейшими медиаторами поздних диабетических осложнений. Связывание этих продуктов с соответствующими рецепторами вызывает активацию свободнорадикальных процессов в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, нейронах, макрофагах и других клетках (т.е. происходит активация оксидативного стресса). Оксидативный стресс является инициирующим фактором, ведущим к дисфункции эндотелия и как следствие к дефициту NO при СД. Кислородные свободные радикалы активируют ядерный фактор транскрипции (NFκB), который индуцирует экспрессию ряда белков, вызывающих нарушение гомеостаза в сосудах и повреждение эндотелия, в частности, молекулы адгезии лейкоцитов, эндотелина-1, цитокинов и тканевого фактора. При этом эндотелиальные клетки могут погибать в результате апоптоза [17]. Позже эти нарушения проявляются в виде сосудистых осложнений СД.

Считается, что в условиях хронической гипергликемии нарушения эндотелиальной функции и вазодилатации связаны преимущественно с ослаблением синтеза высвобождения и/или эффектов эндотелиального NO. Свободные радикалы способны прямо разрушать NO; кроме того, ПОЛ мембран приводит к повреждению структуры эндотелия и нарушению его NO-продуцирующей функции [17]. Подтверждением сказанному служат полученные в ходе нашего исследования данные: низкий уровень метаболитов оксида азота, парадоксальная реакция плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией на фоне высокой активности ПОЛ. Снижение реакции гладкой мускулатуры на NO может происходить в результате подавления активности гуанилатциклазы, усиления метаболизма цГМФ, ингибирования Na/K-АТФазы. Наконец, при СД в эндотелии развивается дефицит субстрата NO-синтазы L-аргинина, и его восполнение частично нормализует синтез эндотелиального NO. Нарушения тонуса сосу-

дов при СД могут быть и результатом усиления продукции эндотелиальных констрикторных факторов — эндотелина-1, тромбоксана A_2 , простагландина $F2\alpha$, что также способствует развитию абсолютного или относительного дефицита NO, необходимого для нормальной регуляции сосудистого тонуса. Ослабление NO-зависимых вазодилаторных реакций у больных СД приводит к патологическому повышению сосудистого тонуса, усиленному тромбообразованию, повышению проницаемости сосудистой стенки [23]. Нормализация активности NO-синтазы или компенсация дефицита NO может задерживать развитие ангиопатий.

Система стресс-белков HSP является универсальным и мощным механизмом защиты клеток от повреждений различного генеза. Так, в частности, HSP70 представляет собой важное звено клеточной системы репараций, действие которой направлено на защиту процессов биосинтеза и структурной целостности белков в поврежденной клетке. Подобные свойства HSP70 обусловлены их способностью дезагрегировать агрегаты из денатурированных белков, антиоксидантными свойствами и способностью прерывать процессы апоптоза. Кроме того, HSP70, как и NO, могут снижать активацию фактора NF κ B.

В настоящее время большое внимание привлекают возможности использования этих белков для предупреждения и лечения различных заболеваний. Имеются данные о том, что при СД способность клеток к накоплению HSP снижена. В то же время установлено, что устойчивость клеток к диабетическим поражениям прямо зависит от генетически детерминированной способности организма активировать синтез HSP70. В связи с этим предпринимаются попытки медикаментозно компенсировать недостаточный синтез эндогенных HSP при некоторых заболеваниях, включая СД.

Так, небиволол, обладая способностью увеличивать синтез NO эндотелиальными клетками сосудов, компенсируя его дефицит, наблюдающийся при СД,

а также увеличивая синтез и накопление HSP70 в клетках, на фоне выраженного гипотензивного эффекта обеспечивает защиту от ишемических повреждений миокарда, гипертонических и диабетических ангиопатий, долгосрочный контроль АД. Кроме того, небиволол способствует глобальной защите организма от повреждающего действия свободных радикалов, благодаря способности NO индуцировать синтез антиоксидантных ферментов. В целом полученные результаты могут послужить основой для разработки новых подходов к лечению микро- и макроангиопатий при СД 2 типа и АГ за счет направленного действия на системы генерации NO и синтеза HSP70.

Выводы

1. Терапия кардиоселективным β -блокатором третьего поколения небивололом (небилетом) с NO-модулирующей активностью больных СД 2 типа и артериальной гипертензией оказывала достоверный противоишемический эффект, уменьшая количество и суммарную длительность эпизодов ишемии миокарда.

2. При приеме небиволола наблюдалось достоверное уменьшение гликемии, HbA $1c$, повышение уровня холестерина ЛПВП, нормализация уровня холестерина ЛПНП. Полученные данные свидетельствуют не только о метаболической безопасности препарата, но и о выраженном положительном влиянии небиволола на важнейшие показатели углеводного и липидного обмена.

3. Терапия небивололом привела к улучшению NO-продуцирующей функции эндотелия сосудов, уменьшению выраженности оксидативного стресса и снижению повреждающей роли свободнорадикальных реакций.

4. На фоне терапии небивололом отмечалось достоверное увеличение синтеза стресс-белков HSP70, что свидетельствует о повышении устойчивости клеток к ишемии, гипоксии и процессам апоптоза.

Литература

1. Карпов Ю. А. // РМЖ. — 2001. — том 9. - №24
2. Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Дологовская П.В., Машина С.Ю., Лямина С.В., Покидышев Д.А., Малышев И.Ю. // Кардиология. — 2002. - №11.
3. Lozano G., Pagliaro P., Gatullo D., Marsh N.A. // Clin Exp Pharmacol Physiol. — 1994. — Vol.21. — P. 783-789.
4. Levin E.R. // N Eng J Med. — 1995. — Vol.323. — P. 356-363.
5. Schwarz P., Diem R., Dun N.J., Forstermann U. // Circulat Res. — 1995. - Vol.77 — P. 841-848.
6. Lewis M.J., Shah A.M. // Endothelium. —1994. — Vol.1 — P.237-243.
7. Welch G., Loscalzo J. // J Cardiovasc Surg. —1994. — Vol.9 — P.361-371.
8. Jeremy J.Y., Rowe D., Emsley A.M., Newby A.C. // Cardiovasc Res. —1999. — Vol.43 — P.580-594.
9. Значение окислительного метаболизма лейкоцитов крови/ Демина Л. М. —2000.
10. Малышев И. Ю., Манухина Е. Б. // Биохимия. — 1998. — Т.63. - Вып.7. — С.992-1006.
11. Currie R.W., and M. Karmazyn // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1990. — Vol. 22. — P.631-636.
12. Currie R.W., R.M. Tanguay, and J.G. Kingma // Circulation — 1993. — Vol. 87. — P.963-971.
13. Donnelly T.J., R.E. Sievers, F.L.J. Vissers, W.J. Welch, and C.L. Wolfe // Circulation — 1992. — Vol. 85. — P. 769-778.
14. Marber M.S., Latchman D.S., Walker J.M., Yellon D.M. // Circulation — 1993. — Vol. 88. — P. 1264-1272.
15. Heads R.J., Latchman D.S., Yellon D.M. // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1995. — Vol. 27. — P.2133-2148.
16. Драпкина О.М., Задорожная О.О., Ивашкин В.Т., Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. // Клиническая медицина. —2000.- №3. — С. 19-23.
17. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю., Малышев И.Ю., Золоев Г.К., Казиханова С.И., Аметов А.С. // Бюл. экспер. биол. и мед. — 2000. - т.130. — С. 437-441.
18. Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Л. //Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. — М., 1997.
19. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et. al. // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111-1115.
20. Funda D. P., Hartoft-Neilsen M. L., Kaos A. et al. // APMIS. — 1998. — Vol. 106. — P. 1009-1016.
21. Latchman D. S. // Int.J.Mol.Med. — 1998. — Vol.2. — P. 375-381.
22. Malyshev I. Yu., Manukhina E. B., Mikiyan V. D. et al. // FEBS Lett. — 1995. — Vol. 370. — P. 159-162.
23. Marin J., Rodriguez-Martinez M. A. // Pharmacol Ther. — 1997. — Vol. 75. — P. 111-134.
24. Van Nueten L., Lacourciere Y., Vyssoulis J. et al. // Amer. J. Therapeutics. — 1998. — Vol. 5. — P. 237-243.