

## ОСОБЕННОСТИ СОПРЯЖЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ПРИ КОМОРБИДНОМ ТЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА



© С.А. Афанасьев<sup>1</sup>, Д.С. Кондратьева<sup>1</sup>, М.В. Егорова<sup>2</sup>, Ш.Д. Ахмедов<sup>1</sup>, О.В. Будникова<sup>1</sup>, С.В. Попов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск

<sup>2</sup>Сибирский государственный медицинский университет, Томск

**ОБОСНОВАНИЕ.** Метаболические и структурные изменения кардиомиоцитов при сахарном диабете приводят к усугублению сократительной дисфункции сердца больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Нарушение контрактильности кардиомиоцитов во многом определяется изменением уровня  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы (SERCA2a) саркоплазматического ретикулула (СР) и энергетических запасов кардиомиоцитов.

**ЦЕЛЬ.** Выявить особенности сопряжения функционального ремоделирования миокарда при ИБС в сочетании и без сахарного диабета 2 типа (СД2) с уровнем экспрессии  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы СР и активностью ферментов, участвующих в энергообеспечении кардиомиоцитов.

**МЕТОДЫ.** Работа выполнена на биопсийном материале сердца пациентов, которым выполняли аортокоронарное шунтирование. В исследование были включены пациенты с диагнозом хронической ИБС и больные ИБС, сочетанной с СД2. В условиях стимуляции оценивали инотропную реакцию изолированных полосок миокарда пациентов на периоды покоя. В миокарде пациентов определяли уровень экспрессии SERCA2a, активность ферментов, участвующих в энергообеспечении кардиомиоцитов, а также интенсивность процессов окислительного фосфорилирования.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Зависимость «интервал–сила» у пациентов с ИБС на фоне и без СД2 может иметь как отрицательную, так и положительную динамику. При этом положительная динамика зависимости «интервал–сила» соответствует высокому содержанию белка SERCA2a, а отрицательная динамика зависимости «интервал–сила» – низкому содержанию исследуемого белка. При сочетанном развитии ИБС и СД2 при небольшом сроке заболевания зависимость «интервал–сила» имеет более выраженную позитивную динамику, что соответствует более высокому уровню экспрессии, чем при развитии ИБС без диабета. В миокарде пациентов с ИБС активность ферментов сукцинатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы была выше, тогда как скорость поглощения кислорода митохондриями кардиомиоцитов была выше в миокарде пациентов с сочетанной патологией.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Потенцирование инотропного ответа на периоды покоя миокарда пациентов с ИБС на фоне и без СД2 соответствует высокому уровню экспрессии SERCA2a. При сочетанном развитии ИБС и СД2 сохранение инотропных возможностей миокарда выражено в большей степени. При моновариантном развитии ИБС синтез АТФ в кардиомиоцитах осуществляется преимущественно в результате гликолитических процессов и цикла Кребса. При сочетанном развитии ИБС и СД2 синтез АТФ реализуется в большей степени за счет процессов окислительного фосфорилирования.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет 2 типа; сократимость изолированных трабекул;  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-аза; сукцинатдегидрогеназа; лактатдегидрогеназа; окислительное фосфорилирование

## FEATURES THE INTERACTION OF FUNCTIONAL AND METABOLIC REMODELING OF MYOCARDIUM IN COMORBID COURSE OF ISCHEMIC HEART DISEASE AND 2 TYPE DIABETES MELLITUS

© Sergey A. Afanasiev<sup>1</sup>, Dina S. Kondratieva<sup>1</sup>, Margarita V. Egorova<sup>2</sup>, Shamil D. Akhmedov<sup>1</sup>, Olesya V. Budnikova<sup>1</sup>, Sergey V. Popov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

**BACKGROUND:** Metabolic and structural changes in cardiomyocytes in diabetes mellitus lead to aggravation of contractile myocardial dysfunction in coronary heart disease (CHD). The contractility dysfunction of cardiomyocytes is determined by a change in the levels of sarcoplasmic reticulum (SR)  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase and energetic supply of the cardiomyocytes.

**AIMS:** To study the features of functional remodeling of the heart muscle in coronary heart disease with and without type 2 diabetes mellitus (DM2) depend on the level of  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase and the activity of enzymes involved in energy metabolism.

**MATERIALS AND METHODS:** The work was performed on the heart biopsy of patients with CHD and patients with CHD combined with DM2. The inotropic reaction of myocardial strips on rest periods was assessed. The expression level of



Ca<sup>2+</sup>-ATPase, the activity of enzymes succinate dehydrogenase (SDH) and lactate dehydrogenase (LDH) and the intensity of oxidative phosphorylation processes were determined.

**RESULTS:** The interval-force relationship in patients with CHD with and without DM2 had both negative and positive dynamics. The positive dynamics corresponds to the "high content" of the Ca<sup>2+</sup>-ATPase and the negative dynamics corresponds to the "low content" were found. At the combined pathology the positive inotropic dynamics is more pronounced and corresponds to a higher protein level. In the patients myocardium with CHD the activity of SDH and LDH was higher, while the oxygen uptake rate by mitochondria was higher in the myocardium with combined pathology.

**CONCLUSIONS:** The potentiation of inotropic response of patient myocardium with CHD with and without DM2 corresponds to the "high level" of Ca<sup>2+</sup>-ATPase. In the combined pathology the inotropic capabilities of the myocardium are more expressed. In CHD the synthesis of ATP in cardiomyocytes is realized mainly due to glycolytic processes and Krebs cycle. In combined pathology the ATP synthesis is realized to a greater extent due to the oxidative phosphorylation.

**KEYWORDS:** coronary heart disease; type 2 diabetes mellitus; contractility of isolated trabeculae; Ca<sup>2+</sup>-ATPase, succinate dehydrogenase; lactate dehydrogenase; oxidative phosphorylation

Сочетанное развитие ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета 2 типа (СД2) становится все более значимым фактором, определяющим состояние здоровья населения в большинстве стран. Известно, что неотъемлемой частью ремоделирования сердца при ИБС является модификация метаболизма и структуры кардиомиоцитов [1–4]. Вероятно, именно это обуславливает изменение хроноинотропной зависимости [5–7] изолированных мышечных полосок миокарда человека при сердечной недостаточности ишемического генеза. Считается, что такие результаты свидетельствуют о нарушении функциональной активности саркоплазматического ретикулума (СР) кардиомиоцитов. Показано, что формирование сердечной недостаточности приводит к снижению экспрессии Ca<sup>2+</sup>-АТФ-азы (SERCA2a) СР и, соответственно, к уменьшению Ca<sup>2+</sup>-депонирующих свойств кардиомиоцитов [8–10]. Функциональная активность Ca<sup>2+</sup>-АТФ-азы СР во многом определяется количеством и доступностью энергетических субстратов. Нарушение энергетического обмена в кардиомиоцитах при СД2 вносит существенный вклад в развитие сократительной дисфункции миокарда [3, 11]. Это приводит к формированию диабетической кардиомиопатии, самым ранним проявлением которой становится диастолическая дисфункция левого желудочка [12–14]. У пациентов прогрессирование такого состояния может приводить к появлению клинических признаков хронической сердечной недостаточности. Сочетанное развитие ИБС и СД2 может иметь собственную специфику внутриклеточных модификаций кардиомиоцитов как на метаболическом, так и функциональном уровне.

## ЦЕЛЬ

Выявить особенности сопряжения функционального ремоделирования сердечной мышцы человека при ИБС в сочетании и без СД2 с уровнем экспрессии Ca<sup>2+</sup>-АТФ-азы СР может быть с активностью ферментов, участвующих в энергообеспечении кардиомиоцитов.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Работа представляет собой одномоментное интервенционное неконтролируемое нерандомизированное исследование.

### Критерии соответствия

Критерии включения: информированное согласие пациента на участие в исследовании; наличие хронической ИБС и СД2 или ИБС без нарушения углеводного обмена.

Диагноз ИБС подтвержден согласно принятым Рекомендациям по лечению стабильной ишемической болезни сердца (ESC2013). Диагноз СД2 и другие нарушения углеводного обмена установлены в соответствии с критериями современной классификации, согласно клиническим рекомендациям [15].

Критерии исключения: хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса (по NYHA), СД 1 типа, кетоацидотическое состояние; наличие клинически значимой сопутствующей патологии: воспалительных заболеваний почек, гепатитов, инфекционных заболеваний, онкопатологии, отказ пациента от исследования.

### Условия проведения

Работа выполнялась на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

### Продолжительность исследования

В данной работе биологический материал пациентов (фрагмент ушка правого предсердия) для исследования забирался во время проведения операции коронарного шунтирования в течение 16 мес. Все физикальные и биохимические исследования, результаты которых анализировались в работе, проводились перед выполнением операции.

### Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам проводилась плановая операция коронарного шунтирования, во время которой забирался фрагмент ушка правого предсердия. Пациенты обеих групп получали стандартную медикаментозную терапию. В время операции коронарного шунтирования иссекали фрагмент ушка правого предсердия, который немедленно помещали в ледяной раствор Кребса-Хензеля и доставляли в лабораторию для исследования. Из фрагмента ушка правого предсердия выделяли 2 трабекулы, которые фиксировали в камере установки для исследования сократительной активности возбудимых тканей. Оставшийся материал, отпрепарированный от соединительной и жировой ткани, хранили в низкотемпературном холодильнике (-80° С) для дальнейших гистохимических и биохимических исследований.

### Основной исход исследования

В работе оценивали инотропную реакцию трабекул пациентов на изменение режимов стимуляции. В миокарде пациентов определяли уровень экспрессии  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы, активность ферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ), а также процессов окислительного фосфорилирования.

### Дополнительные исходы исследования

Дополнительно оценивали показатели ультразвукового исследования сердца у пациентов 2 группы (фракцию выброса левого желудочка, конечный диастолический объем и конечный систолический объем).

### Анализ в подгруппах

В зависимости от инотропной реакции миокарда пациентов на периоды покоя и уровня экспрессии белка  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы больные были отобраны в подгруппы.

### Методы регистрации исходов

Сократительную активность миокарда пациентов изучали на изолированных трабекулах, выделенных из фрагмента ушка правого предсердия, иссекаемого на стадии подключения аппарата искусственного кровообращения во время операции коронарного шунтирования. Из фрагмента биологического материала выделяли 2 трабекулы с поперечным сечением 0,5–0,7 мм и длиной не более 5 мм при помощи объектомикрометра. Подготовленную мышцу помещали в термостабилизированную ( $36^\circ\text{C}$ ) проточную камеру ( $V=1$  мл) (Muscle Research SyStem, Scientific Instruments GmbH, Германия). Суперфузию мышц осуществляли оксигенированным раствором Кребса-Хензеляйта следующего состава (мМ): NaCl (120); KCl (4,8);  $\text{CaCl}_2$  (2,0);  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  (1,2);  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (1,2);  $\text{NaHCO}_3$  (20,0); глюкоза (10,0). Регистрировали сократительную активность мышц в изометрическом режиме (Force transducer, KG-Series, Scientific Instruments GmbH, Германия). Развиваемое мышцей напряжение оценивали в пересчете на площадь ее поперечного сечения ( $\text{мН}/\text{мм}^2$ ). Стимуляцию мышц осуществляли электрическими импульсами прямоугольной формы длительностью 5 мс с частотой 0,5 Гц. До проведения тестирующих воздействий мышцы адаптировали к условиям перфузии и изометрическому режиму в течение 60 мин. Регистрацию и анализ кривых одиночного цикла сокращение–расслабление мышц осуществляли с использованием оригинальной программы MUSCLEDATA (Scientific Instruments GmbH, Германия).

Инотропные возможности изолированных трабекул исследовали с помощью теста «Post-rest». Тест «Post-rest» позволяет оценить способность саркоплазматического ретикула (СР) аккумулировать ионы кальция [16]. Для его выполнения электрическую стимуляцию изолированных мышц прекращали на 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 30 и 60 с (периоды покоя). Анализировали амплитуду первого после периодов покоя сокращений. Строили кривую механической реституции как зависимость амплитуды первого после периода покоя цикла сокращение–расслабление от длительности этих периодов.

Фрагменты биоптатов, оставшиеся после выделения трабекул, замораживали и хранили при температуре жидкого азота для последующих гистохимических и биохимических исследований.

Экспрессию SERCA2a определяли методом иммуноблоттинга. Образцы ткани (~30 мг) гомогенизировали в лизирующем буфере (50 мМ Tris-HCl, pH 7,4 содержащий (мМ) NaCl (150), 1% CHAPS, NaF (20),  $\text{Na}_3\text{VO}_4$  (1), 1x ингибитор протеаз и 1x ингибитор фосфатаз) при помощи гомогенизатора (T10 basic ULTRA-TURRAX, IKA®-Werke GmbH & Co. KG, Германия). Затем полученную смесь центрифугировали при 16 000 г и  $4^\circ\text{C}$  25 мин. Белки разделяли в полиакриламидном геле (ПААГ) при 75 V в концентрирующем геле и при 120 V в разделяющем геле. Белки переносили на нитроцеллюлозную мембрану (Sigma-Aldrich, США) методом полусухого электроблоттинга при 60V. Инкубацию белков с первичными моноклональными антителами, специфичными к белку SERCA2a (Sigma – Aldrich, США), осуществляли 12 ч при  $4^\circ\text{C}$ , инкубацию со вторичными антителами, конъюгированными с пероксидазой хрена (Sigma – Aldrich, США), проводили в течение 60 мин при комнатной температуре. Для детекции белков использовали BCIP/NBT (Sigma-Aldrich, США). Количество общего белка в образце определяли в ультрафиолетовом свете (280 нм) спектрофотометра (NanoVue™ UV/Visible, Thermo Fisher Scientific, Финляндия).

Митохондрии выделяли методом дифференциального центрифугирования в среде, содержащей (мМ): сахарозу (300), ЭДТА (10), трис (8), pH 7,4. При суспендировании митохондрий использовали 250 мМ раствор сахарозы. Для оценки скорости поглощения кислорода (СПК) митохондриями использовали электрод Кларка. Скорость поглощения кислорода выражали в  $\text{нмоль O}_2$  в минуту на 1 мг белка. Дыхательный контроль (ДК) определялся как отношение скорости дыхания при максимальном синтезе АТФ (в присутствии АДФ) к скорости дыхания в отсутствие синтеза АТФ ( $\text{ДК}=\text{V}+\text{АТФ}/\text{V}-\text{АТФ}$ ). Измерение проводили в среде (pH 7,4), содержащей (мМ): сахарозу (300), KCl (10),  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (5), сукцинат (5), ЭГТА (1),  $\text{MgCl}_2$  (1,2), Tris-HCl (5). Концентрацию белка определяли по методу Лоури.

Для гистохимических исследований использовали срезы толщиной 10 мкм, полученные на криостате (TP-OM-5-01) из замороженных образцов миокарда. Количественную оценку активности ферментов СДГ, ЛДГ проводили в проходящем свете с длиной волны 546 нм. Для выявления СДГ и ЛДГ использовали зонды площадью 0,5  $\text{мкм}^2$ . Оптическую плотность измеряли не менее чем в 50 кардиомиоцитах препарата (Axioscope 40, Carl Zeiss, Германия). Гистохимические исследования проводили на базе кафедры морфологии и общей патологии.

### Этическая экспертиза

Все пациенты до включения в исследование подписали форму информированного согласия. Протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии 10 октября 2016 г., протокол №149.

### Статистический анализ

#### Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

#### Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ Statistica 6.0. Выборки

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

| Показатели                                    | 1-я группа, ИБС (n=13) | 2-я группа, ИБС + СД2 (n=23) |
|---|------------------------|------------------------------|
| Возраст, лет, Me (25;75)                      | 57,5 [54;66]           | 55 [52;59]                   |
| Пол, М/Ж, n                                   | 9/4                    | 13/10                        |
| Длительность заболевания СД2, лет, Me (25;75) | -                      | 2 [1;3,5]                    |
| Инфаркт миокарда, n/%                         | 13/100                 | 15/65                        |
| Уровень глюкозы, ммоль/л Me (25;75)           | 5,95 [5;6,5]           | 7,25 [6,4;9,0] p=0,0015      |
| HbA <sub>1c</sub> , %, Me (25;75)             | 5,25 [4,75;5,5]        | 7,3 [5,5;8,6] p=0,00075      |
| Фракция выброса, %, Me (25;75)                | 47,5 [41;53,5]         | 63 [57;65] p=0,0005          |
| Гипертоническая болезнь, степень, n (%)       |                        |                              |
| 3   | 10 (77)                | 18 (78)                      |
| 2   | 3 (23)                 | 5 (22)                       |
| 1-2   | 18                     | 5                            |
| Количество коронарных шунтов, %               |                        |                              |
| >3  | 82                     | 95 p=0,04                    |
| Терапия                                       |                        |                              |
| Диета   | -                      | 8 (35)                       |
| Сахароснижающая терапия, n (%)                |                        |                              |
| Гликлазид                                     | -                      | 3 (13)                       |
| Глибенкламид                                  | -                      | 11 (48)                      |
| Метформин                                     | -                      | 1 (4)                        |
| Статины, n (%)                                | 2 (15)                 | 3 (13)                       |
| Антиагреганты, n (%)                          | 9 (39)                 | 10 (43)                      |
| Ингибиторы АПФ, n (%)                         | 12 (92)                | 20 (87)                      |
| Бета-блокаторы, n (%)                         | 8 (62)                 | 12 (52)                      |
| Блокаторы кальциевых каналов                  | -                      | -                            |

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД2 – сахарный диабет 2 типа; HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин, ингибиторы АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

с нормальным распределением представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка средней (SEM). Данные, отличные от нормального распределения, приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й процентиль; 75-й процентиль). Для выявления в группах однородных данных использовали метод кластерного анализа. Статистически значимые различия между группами оценивали по t-критерию Стьюдента в случае нормального распределения данных и по непараметрическому критерию U Манна-Уитни для групп, выборки которых отличались от нормального распределения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

Клинико-anamnestические показатели, отражающие состояние пациентов исследуемых групп на момент их госпитализации, представлены в табл. 1. При сравнительном анализе сформированных групп видно, что они оказались сопоставимы по возрасту включенных в исследование пациентов (средний возраст всей когорты пациентов составлял 51±2,4 года). Сопоставимыми группы оказались и по лекарственной терапии, назначенной для лечения основного заболевания. Представленные в таблице данные свидетельствуют также о том, что группы были сопоставимы и по конгруэнтности пациентов к современной терапии как основного заболе-

вания (ИБС), так и СД. К сожалению, выявленное обстоятельство практически в точности повторяет картину низкой приверженности лечению СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации, приведенную в исследованиях других авторов [17, 18]. Моновариантное использование сахароснижающих препаратов, выявленное в нашем исследовании у больных СД, согласуется с данными, приведенными в обзоре И.И. Дедова и соавт. (2018), о том, что в нашей стране по-прежнему сахароснижающая терапия назначается преимущественно в виде монотерапии [19]. Повышение конгруэнтности пациентов, очевидно, является пока не реализованным фактором, способным в перспективе уменьшить риск развития осложнений и улучшить прогноз у пациентов с коморбидными патологиями [17].

В то же время обнаружили и явные межгрупповые различия. Так, в 1-й группе (моновариантное развитие ИБС) мужчин оказалось в 2 раза больше, чем женщин, а во 2-й группе (ИБС, ассоциированная с СД2) мужчины и женщины были представлены в равном соотношении. В 1-й группе все пациенты имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, тогда как во 2-й группе больные, перенесшие инфаркт, составляли только 65% от общего числа в группе. При операции коронарного шунтирования в 1-й группе в три раза чаще, чем во 2-й группе, ставили не более 2 шунтов. На этом фоне среднее значение фракции выброса для пациентов 1-й группы оказалось



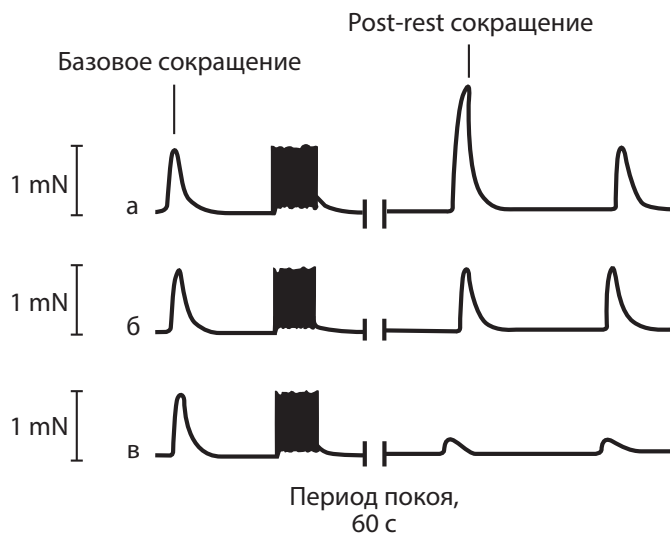


Рис. 1. Механограммы сокращения изолированных трабекул миокарда пациентов.

Примечания: (а) – I тип инотропной реакции миокарда пациентов с ишемической болезнью сердца, сочетанной с сахарным диабетом 2 типа; (б) – I тип инотропной реакции миокарда больных ишемической болезнью сердца; (в) – II тип реакции миокарда пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне и без сахарного диабета 2 типа

хоть и достаточно высоким (47%), но все же статистически значимо на 16% ниже, чем во 2-й группе.

#### Основные результаты исследования

При работе с изолированными мышечными полосками мы обнаружили, что и в 1-й, и во 2-й группах их инотропный ответ при выполнении теста «Post-rest» был 2 типов. Первый тип (I тип) характеризовался тем, что инотропная реакция после возобновления электрической стимуляции либо превышала (рис. 1, а) базовые сокращения, либо оставалась на их уровне (рис. 1, б). При втором типе (II тип) ответа с увеличением длительности периодов покоя происходило значительное снижение инотропной реакции относительно базовых сокращений (рис. 1, в). В 1-й группе инотропный ответ I и II типа при выполнении теста «Post-rest» обнаружен у 7 и 6 пациентов соответственно. Во 2-й группе те же типы инотропного ответа были выявлены у 11 и 12 пациентов соответственно.

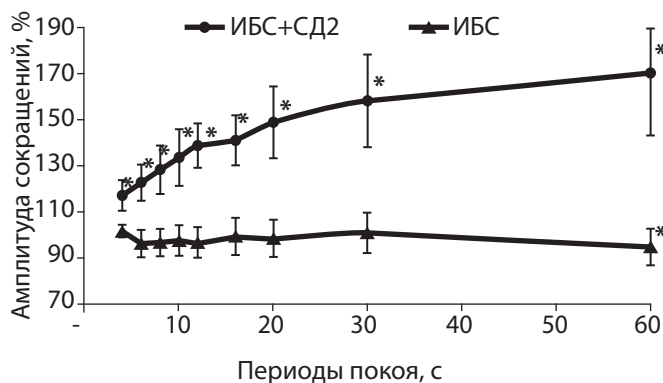


Рис. 2. Механическая реституция мышечных полосок миокарда пациентов с I типом инотропной реакции.

Примечания: \* –  $p < 0,05$  – статистически значимые различия между группами; ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД2 – сахарный диабет 2 типа.

На рис. 2. представлена механическая реституция для подгрупп с I типом инотропного ответа. Видно, что в 1-й группе больных амплитуда инотропного ответа после тестовых воздействий оставалась на уровне базовых значений. При этом увеличение длительности тестового воздействия практически не влияло на амплитуду инотропного ответа. Для пациентов 2-й группы было характерно усиление инотропного ответа после проведения теста «Post-rest». При этом с увеличением длительности тестовых воздействий эффект потенцирования сокращения усиливался. Так, амплитуда первого сокращения мышц после 4 с покоя превышала базовый цикл на 17%, после 10 с покоя – на 34%, после 20 с покоя – на 49%, а после 60 с периода покоя потенцирование составляло уже 70%.

На рис. 3 представлены кривые механической реституции для пациентов со II типом инотропного ответа на тест «Post-rest». Видно, что амплитуда инотропного ответа в обеих группах значительно снижалась с увеличением длительности тестовых воздействий. Статистически значимое различие между группами проявилось только после 60 с периода покоя. Так, снижение амплитуды инотропного ответа миокарда больных 1-й группы составило более 64% от значений базовых сокращений, тогда как сокращение миокарда больных 2-й группы снизилось только на 42%.

Известно, что в интактном миокарде потенцирующий эффект теста «Post-rest» обусловлен обратным захватом  $Ca^{2+}$  благодаря SERCA2a [20]. Вероятно, при ремоделировании миокарда в результате ИБС активность или количество SERCA2a значительно снижаются. В научной литературе встречаются противоречивые данные как о снижении активности SERCA2a при сердечной недостаточности ишемического генеза [4], так и о подавлении экспрессии SERCA2a [21]. В связи с этим мы провели собственную оценку экспрессии SERCA2a в исследуемых биоптатах миокарда и ее сопряженности с типом инотропной реакции при тесте «Post-rest». Оказалось, что в обеих исследуемых группах были пациенты как с высоким, так и с низким содержанием SERCA2a. Обработка данных методом кластерного анализа позволила выявить подгруппы пациентов с условно «высоким содержанием» и с условно «низким содержанием» SERCA2a (рис. 4). Это разделение на подгруппы совпало с разли-

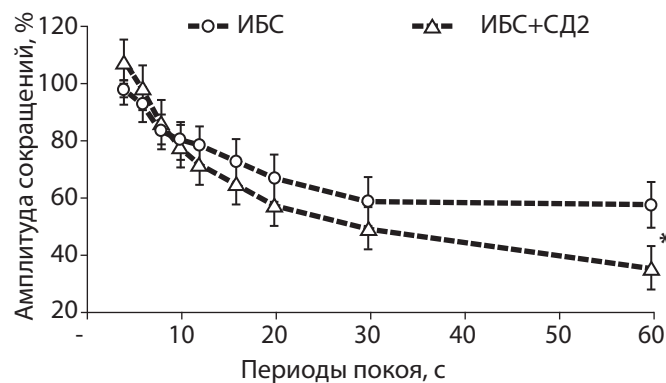


Рис. 3. Механическая реституция миокарда пациентов со II типом инотропной реакции.

Примечания: \* –  $p < 0,05$  – статистически значимые различия между группами; ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД2 – сахарный диабет 2 типа.

**Таблица 2.** Показатели ультразвукового исследования пациентов 2-й группы с «низким» и «высоким» уровнем SERCA2a

| 2-я группа (ИБС+СД2)                             | ФВ, %        | КДО, мл       | КСО, мл      |
|--|--------------|---------------|--------------|
| Низкий уровень SERCA2a (7,05±0,92 ЕД/мг белка)   | 63 [57;65]   | 115 [110;125] | 50,0 [41;55] |
| Высокий уровень SERCA2a (20,87±2,22 ЕД/мг белка) | 62,5 [57;66] | 108 [92;123]* | 39 [32;57]   |

Примечание: данные представлены в виде Ме [25%;75%]; \* p<0,05 – статистически значимое различие между подгруппами; ИБС - ишемическая болезнь сердца, СД2 - сахарный диабет 2 типа

**Таблица 3.** Скорость потребления кислорода и дыхательный контроль в митохондриях кардиомиоцитов при моновариантном развитии ишемической болезни сердца и в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

| Группы        | Исходная скорость потребления кислорода, нМО <sub>2</sub> /мин/мг белка | ДК ( $V_{+АТФ}/V_{-АТФ}$ ) |
|---------------|---|----------------------------|
| 1-я (ИБС)     | 33,2 1,5  | 2,0±0,01                   |
| 2-я (ИБС+СД2) | 17,6±2,1*   | 2,4±0,03*                  |

Примечание. ДК – дыхательный контроль;  $V_{+АТФ}$  – скорость дыхания митохондрий в присутствии АТФ;  $V_{-АТФ}$  – скорость дыхания митохондрий в отсутствие АТФ, ИБС - ишемическая болезнь сердца, СД2 - сахарный диабет 2 типа. Данные представлены в виде Ср±СО \*p<0,05 – статистически значимые различия между группами

чием в инотропной реакции миокарда на периоды покоя. Так, в 1-й группе «высокое содержание» SERCA2a (15,32±1,2 ЕД/мг белка) было выявлено у 7 пациентов, инотропная реакция которых соответствовала I типу, а «низкое содержание» SERCA2a (4,53±1,01 ЕД/мг белка), выявленное у 6 пациентов, соответствовало II типу инотропного ответа на периоды покоя. Во 2-й группе «высокое содержание» SERCA2a (20,87±2,22 ед/мг белка) было обнаружено у 11 пациентов, миокард которых проявил I тип инотропной реакции. У остальных пациентов наблюдалось «низкое содержание» SERCA2a (7,05±0,92 ед/мг белка) и II тип инотропной реакции.

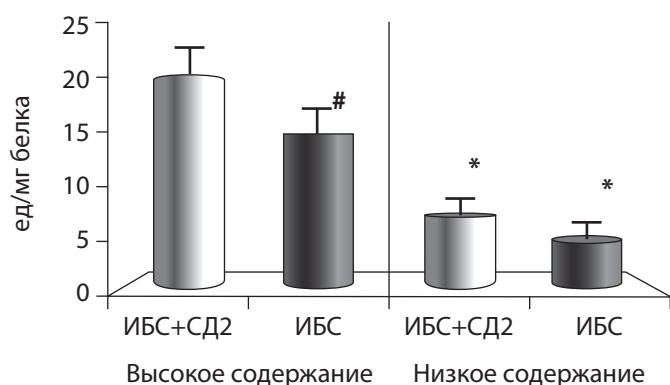
Сравнение групп больных с «низким содержанием» SERCA2a не выявило статистически значимой разницы. Однако наблюдалась отчетливая тенденция к более высокому содержанию SERCA2a у пациентов 2-й группы. Такой результат хорошо согласуется с данными, полученными при выполнении теста «Post-rest» (рис. 3): статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами проявились только при воздействии периода покоя длительностью 60 с, и миокард пациентов именно 2-й группы показал меньшее угнетение инотропного ответа.

Аналогичное сравнение было проведено и для подгрупп пациентов «с высоким содержанием» SERCA2a (рис. 4). В этом случае у пациентов 2-й группы содержание SERCA2a на 26,6±0,53% (p<0,05) превышало показате-

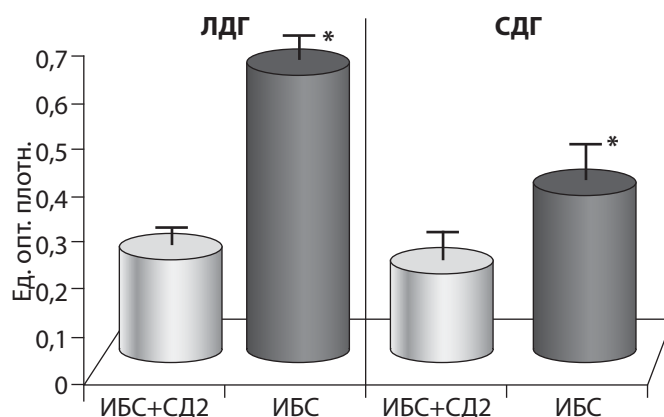
ль, полученный для пациентов 1-й группы. Это соотношение тоже хорошо согласуется с функциональными возможностями изолированного миокарда, проявленными при выполнении теста «Post-rest» (рис. 2).

Согласно полученным результатам, пациенты 2-й группы в подгруппах с низким и с высоким содержанием SERCA2a имели наиболее значимое различие. Можно ожидать, что это обстоятельство найдет отражение и в результатах инструментального исследования сердца пациентов этих подгрупп. Для проверки такого предположения мы сравнили данные ультразвукового исследования пациентов 2-й группы отдельно с низким и с высоким содержанием SERCA2a (табл. 2). Оказалось, что эти подгруппы имели практически равные значения фракции выброса. Однако для пациентов подгруппы с высоким уровнем SERCA2a были характерны более низкие значения конечных объемов левого желудочка сердца. При этом для значений конечного диастолического объема (КДО) это различие было статистически значимо (p<0,05), а для конечного систолического объема (КСО) с явно наметившейся тенденцией.

Работа Ca<sup>2+</sup>-транспортирующих систем и реализация сократительной функции миокарда в целом требует соответствующего энергетического обеспечения. На рис. 5 представлены результаты, полученные при определении

**Рис. 4.** Уровень SERCA2a кардиомиоцитов пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне и без сахарного диабета 2 типа.

Примечания: \*p<0,05 – достоверность различий между группами; #p<0,05 – достоверность различий между подгруппами; ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД2 – сахарный диабет 2 типа.

**Рис. 5.** Активность ферментов лактатдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы в миокарде пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне и без сахарного диабета 2 типа.

Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД2 – сахарный диабет 2 типа.

активности ферментов, участвующих в энергообеспечении кардиомиоцитов. В отличие от предыдущих разделов работы, мы не выявили внутригрупповых различий, но обнаружили межгрупповую разницу. Так, активность фермента СДГ (основной фермент аэробного синтеза АТФ в цикле Кребса) была в 1,8 раза выше в миокарде пациентов 1-й группы. В этой же группе активность ЛДГ (ключевого фермента гликолиза) была в 3 раза выше, чем в миокарде пациентов 2-й группы (сочетанная патология). Полученные результаты хорошо согласуются с данными о том, что при ишемическом сдвиге метаболических процессов в кардиомиоцитах повышается уровень гликолитического энергообразования [22].

В табл. 3 представлены данные, отражающие активность процессов окислительного фосфорилирования изолированных митохондрий кардиомиоцитов, полученных из биоптатов сердца пациентов исследуемых групп. Оказалось, что для 2-й группы (ИБС, сочетанная с СД2) исходная скорость поглощения кислорода митохондриями была статистически значимо ( $p < 0,05$ ) в 1,9 раза ниже, чем в 1-й группе (моновариантное развитие ИБС). Этот результат согласуется и со статистически значимо ( $p < 0,05$ ) более высоким значением дыхательного контроля, полученным для митохондрий миокарда пациентов 2-й группы. На основании полученных данных можно сказать, что для сочетанного развития ИБС и СД2 на рассматриваемом этапе заболевания характерно менее выраженное разобщение процессов окисления и фосфорилирования, чем в случае моновариантного развития ИБС. В нашем исследовании пациенты с сочетанной патологией (2-я группа) имели статистически значимо более высокую фракцию выброса (см. табл. 1), а значит, их миокард характеризуется лучшей сохранностью своих контрактильных возможностей. Можно предположить, что в данных условиях окислительное фосфорилирование – более эффективный тип энергопродукции.

#### Нежелательные явления

Нежелательных явлений в ходе проведения исследования не было выявлено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

#### Резюме основного результата исследования

В результате проведения данного исследования было обнаружено, что у пациентов с ИБС с одинаковыми клиническими показателями на фоне и без СД зависимость «интервал–сила» может иметь как отрицательную, так положительную динамику. При этом положительная динамика зависимости «интервал–сила» соответствует «высокому содержанию» белка SERCA2a, а отрицательная динамика зависимости «интервал–сила» соответствует «низкому содержанию» исследуемого белка. При сочетанном развитии ИБС и СД с небольшим сроком заболевания положительная динамика зависимости «интервал–сила» выражена в большей степени и соответствует более высокому уровню экспрессии, чем при моновариантном развитии ИБС. В миокарде пациентов с ИБС активность ферментов СДГ и ЛДГ была выше, тогда как скорость поглощения кислорода митохондриями кардиомиоцитов была выше в миокарде пациентов с сочетанной патологией.

#### Обсуждение основного результата исследования

Известно, что кратковременное прекращение электрической стимуляции нормальной сердечной мышцы (период покоя) вызывает увеличение инотропного ответа относительно базового сокращения, которое называют потенциацией [7, 23]. При этом доказано, что во время периода покоя ионы  $Ca^{2+}$  аккумулируются в СР, что способствует превышению инотропного ответа при возобновлении стимуляции мышц амплитуды базового цикла. Этот эффект реализуется благодаря преобладанию работы SERCA2a над  $Na^{+}$ - $Ca^{2+}$ -обменником сарколеммы. Известно, что во время диастолы  $Na^{+}$ - $Ca^{2+}$ -обменник удаляет  $Ca^{2+}$  из миоплазмы во внеклеточное пространство [24, 25]. Поскольку инотропный ответ миокарда является потенцированным при проведении теста «Post-rest» у пациентов с сочетанной патологией, а у больных с ИБС без СД – нет, можно предположить, что при сочетанном развитии патологий функциональная активность СР кардиомиоцитов сохраняется лучше. Возможно, это связано с большей экспрессией SERCA2a, что позволяет во время периода покоя ресеквестрировать обратно в СР большее количество  $Ca^{2+}$ .

Инотропная реакция со II типом при выполнении теста «Post-rest» свидетельствует об угнетении обратного захвата  $Ca^{2+}$  в СР и об истощении этого внутриклеточного депо ионами во время покоя. Скорее всего, это может быть обусловлено нарушением функций риаудиновых рецепторов СР, так как показано, что именно дисфункция риаудиновых рецепторов, осуществляющих выброс  $Ca^{2+}$  из СР, характерна для кардиомиоцитов при сердечной недостаточности [26]. Сочетание нарушений функциональной активности SERCA2a и риаудиновых рецепторов СР является наиболее неблагоприятным состоянием, которое, вероятно, наблюдается у пациентов с ИБС при II типе инотропной реакции миокарда на тест «Post-rest». В пользу данного обстоятельства свидетельствует наиболее выраженное угнетение инотропного ответа мышц именно в этой группе пациентов, и которое усиливалось с увеличением длительности тестовых воздействий.

На основании полученных результатов можно отметить, что в кардиомиоцитах пациентов с ИБС и небольшим стажем СД, скорее всего, сохраняется уровень SERCA2a, необходимый для нормального функционирования СР. Такое заключение согласуется с данными экспериментальных исследований [27–30]. В этих работах показано, что на ранних стадиях развития СД повышается ишемическая толерантность миокарда, сохраняя его сократительные свойства. Известно, что SERCA2a является энергозависимым ферментом [31]. По этой причине его эффективность определяет и количество фермента, и доступность энергетического субстрата. Такое сочетание, видимо, и сохраняется на ранней стадии коморбидного развития ИБС и СД. Известно, что АТФ, образующаяся в процессе гликолиза, является основным источником энергии для работы SERCA2a, обеспечивающей транспорт  $Ca^{2+}$  через мембрану СР [31]. При ИБС в энергопродукции кардиомиоцитов преобладает процесс гликолиза [32]. В этих условиях, возможно, повышение доступности субстрата для гликолитических процессов способствует нормализации энергетической обеспеченности метаболических реакций патологиче-

ской клетки. Однако в нашем исследовании мы получили данные, которые указывают на то, что более высокая активность гликолитических процессов не сопровождается лучшим инотропным ответом изолированного миокарда пациентов с ИБС при выполнении теста «Post-rest». В нашем исследовании лучшее сохранение сократительной функции ремоделированного миокарда, в том числе по данным инструментальных исследований пациентов, наблюдалось в условиях более высокой активности процессов окислительного фосфорилирования митохондриальных кардиомиоцитов. Эти результаты согласуются с ранее опубликованными нашими данными [33]. Так, было показано, что при сочетанном развитии постинфарктного кардиосклероза и СД, в кардиомиоцитах крыс продукция АТФ происходит в результате и гликолитических процессов, и окислительного фосфорилирования. Этот обстоятельство является, несомненно, благоприятным фактором для кардиомиоцитов в условиях патологии и, вполне вероятно, может реализоваться и у пациентов на определенном этапе сочетанного развития ИБС и СД2.

#### Ограничения исследования

В исследовании не анализировалось влияние сахароснижающей терапии на эффекты инотропной реакции, уровень SERCA2a и активность метаболических ферментов в связи с небольшой выборкой исследования. В 5% всей когорты исследуемых пациентов изолированный миокард проявлял автоматию, т.е. имел свой ритм сокращений без внешней стимуляции, что не позволило выполнить нагрузочные тесты.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные показали, что при ИБС на фоне и без СД2 наличие потенции инотропного

ответа на периоды покоя изолированных мышечных полосок миокарда соответствует высокому уровню экспрессии SERCA2a CP. При сочетанном развитии ИБС и СД2 (с небольшим сроком заболевания) сохранение инотропных возможностей миокарда выражено в большей степени и реализуется как на уровне изолированных мышечных полосок, так и на уровне целого сердца. При моновариантном развитии ИБС синтез АТФ в кардиомиоцитах осуществляется преимущественно в результате гликолитических процессов и цикла Кребса, тогда как при сочетанном развитии ИБС и СД2 синтез АТФ реализуется в большей степени за счет процессов окислительного фосфорилирования.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование экспрессии SERCA2a в миокарде пациентов исследуемых групп было выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ №17-04-01450. Остальные результаты получены в рамках выполнения темы фундаментальных исследований №АААА-А15-115123110026-3 НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Афанасьев С.А. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи; Кондратьева Д.С. – проведение исследований по сократительной активности и экспрессии белков, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи; Егорова М.В. – проведение исследований по оценке интенсивности дыхания митохондриальных, анализ и интерпретация данных; Ахмедов Ш.Д. – подбор и ведение пациентов, анализ и интерпретация клинических данных; Будникова О.В. – статистический анализ данных; Попов С.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Heusch G, Libby P, Gersh B, et al. Cardiovascular remodeling in coronary artery disease and heart failure. *Lancet*. 2014;383(9932):1933-1943. doi: 10.1016/s0140-6736(14)60107-0
2. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2012;298:229-317. doi: 10.1016/B978-0-12-394309-5.00006-7
3. Kolwicz SC, Jr., Purohit S, Tian R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. *Circ Res*. 2013;113(5):603-616. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302095
4. Zima AV, Bovo E, Mazurek SR, et al. Ca handling during excitation-contraction coupling in heart failure. *Pflugers Arch*. 2014;466(6):1129-1137. doi: 10.1007/s00424-014-1469-3
5. Lehnart SE, Maier LS, Hasenfuss G. Abnormalities of calcium metabolism and myocardial contractility depression in the failing heart. *Heart Fail Rev*. 2009;14(4):213-224. doi: 10.1007/s10741-009-9146-x
6. Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Козлов Б.Н., Попов С.В. Функциональная недостаточность саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов при хронических патологиях сердца // *Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. — 2012. — № 2. — С. 61-65. [Kontratjeva DS, Afanasiev SA, Koslov BN, Popov SV. Functional insufficiency of the sarcoplasmic reticulum of cardiomyocytes in chronic heart disease. *Biulleten' FTSSKÉ im. V.A. Almazova*. 2012;(2):61-65. (In Russ.)]
7. Pieske B, Sutterlin M, Schmidt-Schweda S, et al. Diminished post-rest potentiation of contractile force in human dilated cardiomyopathy. Functional evidence for alterations in intracellular Ca<sup>2+</sup> handling. *J Clin Invest*. 1996;98(3):764-776. doi: 10.1172/JCI118849
8. Talukder MA, Kalyanasundaram A, Zuo L, et al. Is reduced SERCA2a expression detrimental or beneficial to postischemic cardiac function and injury? Evidence from heterozygous SERCA2a knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(3):H1426-1434. doi: 10.1152/ajpheart.01016.2007
9. Lou Q, Janardhan A, Efimov IR. Remodeling of calcium handling in human heart failure. *Adv Exp Med Biol*. 2012;740:1145-1174. doi: 10.1007/978-94-007-2888-2\_52
10. Vangheluwe P, Wuytack F. Improving cardiac Ca<sup>(+)</sup>(2) transport into the sarcoplasmic reticulum in heart failure: lessons from the ubiquitous SERCA2b Ca<sup>(+)</sup>(2) pump. *Biochem Soc Trans*. 2011;39(3):781-787. doi: 10.1042/BST0390781
11. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014;383(9922):1068-1083. doi: 10.1016/s0140-6736(13)62154-6
12. Fontes-Carvalho R, Ladeiras-Lopes R, Bettencourt P, et al. Diastolic dysfunction in the diabetic continuum: association with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:4. doi: 10.1186/s12933-014-0168-x
13. Miao Y, Zhang W, Zhong Y, Ma X. Diastolic function of the right ventricle is impaired in experimental type 2 diabetic rat models. *Turk J Med Sci*. 2014;44(3):448-453.
14. Zhao SM, Wang YL, Guo CY, et al. Progressive decay of Ca<sup>2+</sup> homeostasis in the development of diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:75. doi: 10.1186/1475-2840-13-75
15. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным



- диабетом / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. – 8-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №15. — С. 1-121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, editors. Standards of specialized diabetes care. 8th ed. *Diabetes mellitus*. 2017;20(15):1-121. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM2017158
16. Ravens U, Mahl C, Ohler A, et al. Mechanical restitution and recirculation fraction in cardiac myocytes and left ventricular muscle of adult rats. *Basic Res Cardiol*. 1996;91(2):123-130. doi: 10.1007/bf00799684
  17. Амвросова М.А., Борисова Н.А., Дьячкова Т.А., Королева С.А. Современные представления о сахарном диабете 2 типа. Приверженность к лечению пациентов с диагнозом: сахарный диабет 2 типа // *Научно-методический электронный журнал «Концепт»*. — 2017. — Т. 2. — С. 274-278. [Amvrosova MA, Borisova NA, D'yachkova TA, Koroleva SA. Sovremennye predstavleniya o sakharnom diabete 2 tipa. Priverzhennost' k lecheniyu patsientov s diagnozom: sakharnyy diabet 2 tipa. *Nauchno-metodicheskiy elektronnyy zhurnal «Koncept»*. 2017;2:274-278. (In Russ.)]
  18. Репинская И.Н., Огир Т.В., Доля Е.М., и др. Изучение приверженности больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией к достижению целевых уровней артериального давления и пути ее повышения // *Лечащий врач*. — 2018. — №3. — С. 22-24. [Repinskaya IN, Ogir TV, Dolya EM, et al. Izuchenie priverzhennosti bol'nykh sakharnym diabedom 2 tipa i arterial'noy gipertenziiy k dostizheniyu tselevykh urovney arterial'nogo davleniya i puti ee povysheniya. *Practitioner*. 2018;(3):22-24 (In Russ.)]
  19. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 144-159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM9686
  20. Wu SN, Shen AY, Hwang TL. Analysis of mechanical restitution and post-rest potentiation in isolated rat atrium. *Chin J Physiol*. 1996;39(1):23-29.
  21. Maier LS, Barckhausen P, Weisser J, et al. Ca(2+) handling in isolated human atrial myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279(3):H952-958. doi: 10.1152/ajpheart.2000.279.3.H952
  22. Gorski PA, Ceholski DK, Hajjar RJ. Altered myocardial calcium cycling and energetics in heart failure—a rational approach for disease treatment. *Cell Metab*. 2015;21(2):183-194. doi: 10.1016/j.cmet.2015.01.005
  23. Bers DM, Eisner DA, Valdivia HH. Sarcoplasmic reticulum Ca2+ and heart failure: roles of diastolic leak and Ca2+ transport. *Circ Res*. 2003;93(6):487-490. doi: 10.1161/01.RES.0000091871.54907.6B
  24. Pieske B, Maier LS, Schmidt-Schweda S. Sarcoplasmic reticulum Ca 2+ load in human heart failure. *Basic Res Cardiol*. 2002;97(7):1-1. doi: 10.1007/s003950200032
  25. Park WJ, Oh JG. SERCA2a: a prime target for modulation of cardiac contractility during heart failure. *BMB Rep*. 2013;46(5):237-243. doi: 10.5483/BMBRep.2013.46.5.077
  26. Yano M, Yamamoto T, Ikeda Y, Matsuzaki M. Mechanisms of Disease: ryanodine receptor defects in heart failure and fatal arrhythmia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3(1):43-52. doi: 10.1038/ncpcardio0419
  27. Kranstuber AL, del Rio C, Biesiadecki BJ, et al. Advanced glycation end product cross-link breaker attenuates diabetes-induced cardiac dysfunction by improving sarcoplasmic reticulum calcium handling. *Front Physiol*. 2012;3. doi: 10.3389/fphys.2012.00292
  28. Satoh N, Sato T, Shimada M, et al. Lusitropic effect of MCC-135 is associated with improvement of sarcoplasmic reticulum function in ventricular muscles of rats with diabetic cardiomyopathy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;298(3):1161-1166.
  29. Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., и др. Ритмоинотропные реакции миокарда крыс с постинфарктным кардиосклерозом на фоне стрептозототин-индуцированного диабета // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2009. — Т. 148. — №8. — С. 143-146. [Kondrat'eva DS, Afanas'ev SA, Rebrova TY, et al. Ritmoинотропные reaktsii miokarda kryс s postinfarktym kardiosklerozom na fone streptozototsin-indutsirovannogo diabeta. *Biull Eksp Biol Med*. 2009;148(8):143-146. (In Russ.)]
  30. Chen H, Shen WL, Wang XH, et al. Paradoxically enhanced heart tolerance to ischaemia in type 1 diabetes and role of increased osmolarity. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006;33(10):910-916. doi: 10.1111/j.1440-1681.2006.04463.x
  31. Zima AV, Kockskamper J, Blatter LA. Cytosolic energy reserves determine the effect of glycolytic sugar phosphates on sarcoplasmic reticulum Ca2+ release in cat ventricular myocytes. *J Physiol*. 2006;577(Pt 1):281-293. doi: 10.1113/jphysiol.2006.117242
  32. Doenst T, Nguyen TD, Abel ED. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ Res*. 2013;113(6):709-724. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300376
  33. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Егорова М.В., Попов С.В. Сравнительное исследование изменений энергетического метаболизма в кардиомиоцитах крыс при постинфарктном кардиосклерозе и сахарном диабете // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2013. — Т. 156. — №8. — С. 149-152. [Afanas'ev SA, Kondrat'eva DS, Egorova MV, Popov SV. Sravnitel'noe issledovanie izmeneniy energeticheskogo metabolizma v kardiomiotsitakh kryс pri postinfarktном kardioskleroze i sakharnom diabete. *Biull Eksp Biol Med*. 2013;156(8):149-152. (In Russ.)]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Кондратьева Дина Степановна**, к.б.н., н.с. [Dina S. Kondratieva, PhD in Biology, research associate]; адрес: Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а [address: 111a Kievskaja street, Tomsk, 634012 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4004-2497>; eLibrary SPIN: 4628-2021; e-mail: [dina@cardio-tomsk.ru](mailto:dina@cardio-tomsk.ru)

**Афанасьев Сергей Александрович**, д.м.н., профессор [Sergey A. Afanasiev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>; eLibrary SPIN: 7625-0960; e-mail: [tursky@cardio-tomsk.ru](mailto:tursky@cardio-tomsk.ru)

**Егорова Маргарита Владимировна**, д.б.н. [Margarita V. Egorova, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0301-3547>; eLibrary SPIN: 9412-1609; e-mail: [mwegorova@yandex.ru](mailto:mwegorova@yandex.ru)

**Ахмедов Шамиль Джаманович**, д.м.н., профессор [Shamil D. Akhmedov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2758-7107>; eLibrary SPIN: 5895-2005; e-mail: [shamil@cardio-tomsk.ru](mailto:shamil@cardio-tomsk.ru)

**Будникова Олеся Викторовна**, аспирант [Olesya V. Budnikova, PhD student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5004-1896>; eLibrary SPIN: 1885-8802; e-mail: [budnikovaolesya@mail.ru](mailto:budnikovaolesya@mail.ru)

**Попов Сергей Валентинович**, д.м.н., профессор, академик РАН [Sergey V. Popov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>; eLibrary SPIN: 6853-7180; e-mail: [psv@cardio-tomsk.ru](mailto:psv@cardio-tomsk.ru)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Егорова М.В., Ахмедов Ш.Д., Будникова О.В., Попов С.В. Особенности сопряжения функционального и метаболического ремоделирования миокарда при коморбидном течении ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №6. — С. 25-34. doi: 10.14341/DM9735

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Afanasiev SA, Kondratieva DS, Egorova MV, Akhmedov SD, Budnikova OV, Popov SV. Type 2 diabetes mellitus and multiple chronic diseases. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(1):25-34. doi: 10.14341/DM9735