

Лакомкин В. Л., Абрамов А. А., Лукошкова Е. В., Студнева И. М., Просвирнин А. В., Капелько В. И.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

НОРМАЛИЗАЦИЯ НАСОСНОЙ ФУНКЦИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО СЕРДЦА ПРИ СНИЖЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НАГРУЗКИ

<i>Цель</i>	Изучение гемодинамики левого желудочка (ЛЖ) при уменьшении притока к сердцу, а также измерение содержания энергетических метаболитов в миокарде диабетических крыс.
<i>Материал и методы</i>	Диабетическая кардиомиопатия характеризуется сниженной сократительной функцией сердца и переходом энергетического метаболизма в кардиомиоцитах исключительно на жирные кислоты в качестве источника энергии. Это снижает эффективность использования энергии и повышает уязвимость сердца к гипоксии. Данная работа была выполнена на крысах с сахарным диабетом 1-го типа, создаваемым введением стрептозотоцина (60 мг/кг). Насосную функцию ЛЖ изучали при помощи катетера, позволяющего одновременно измерять давление и объем ЛЖ в каждом кардиоцикле.
<i>Результаты</i>	Уровень глюкозы в крови поднимался примерно в 6 раз через 2 нед. Установлено наличие сердечной недостаточности со снижением фракции выброса на 27%, минутного объема на 39% и ударной работы на 41%. Основу систолической дисфункции составляла сниженная более чем в 2 раза максимальная скорость выброса из ЛЖ. При этом развиваемое давление в ЛЖ и индекс сократимости были в пределах нормы, а фактором, затруднившим выброс, послужила повышенная в 1,5 раза ригидность артериального русла. В миокарде диабетических крыс установлено снижение суммы адениннуклеотидов на 21% и содержания АТФ на 29%, а также образование фосфокреатина. Содержание лактата в диабетическом миокарде было повышено почти в 3 раза, что свидетельствует о мобилизации анаэробного гликолиза. При сниженной преднагрузке, равном диастолическом объеме (0,3 мл) и равном артериальном давлении (60 мм рт. ст.) насосная функция диабетических сердец не отличалась от контроля.
<i>Заключение</i>	При сахарном диабете 1-го типа снижение функциональной нагрузки и потребления кислорода нормализует насосную функцию миокарда с нарушенным энергетическим метаболизмом.
<i>Ключевые слова</i>	Сахарный диабет; сердце; сократимость; давление–объем; приток; энергетический метаболизм
<i>Для цитирования</i>	Lakomkin V.L., Abramov A.A., Lukoshkova E.V., Studneva I.M., Prosvirnin A.V., Kapelko V.I. Normalisation of diabetic heart pump function at decreased functional load. <i>Kardiologia</i> . 2022;62(3):34–39. [Russian: Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Лукошкова Е.В., Студнева И.М., Просвирнин А.В., Капелько В.И. Нормализация насосной функции диабетического сердца при снижении функциональной нагрузки. <i>Кардиология</i> . 2022;62(3):34–39]
<i>Автор для переписки</i>	Лакомкин Владимир Леонидович. E-mail: v.lakomkin@yandex.ru

Сахарный диабет 1-го типа, обусловленный повреждением поджелудочной железы, может быть вызван в эксперименте аллоксаном или стрептозотоцином; последняя модель более распространена вследствие нежелательного токсического действия аллоксана на почки и печень [1, 2]. Быстро развивающаяся гипергликемия оказывает негативное влияние на сосуды и изменяет энергетический метаболизм в миокарде с переключением на исключительное использование жирных кислот в качестве источника энергии [3]. Однако это снижает эффективность использования энергии [4] и делает миокард более чувствительным к гипоксии. Снижение кислородного запроса при уменьшении функциональной нагрузки может улучшить энергоснабжение миофибрилл. Диабетическая кардиомиопатия характеризуется снижением частоты сердечных сокращений, артериального давления (АД), максимального давления в левом желудочке (ЛЖ) и скорости его развития, а также замедлением расслабления

[5, 6]. Недавно показано, что расслабление миокарда может быть ускорено при уменьшении притока к сердцу [7]. Это сопровождалось снижением диастолического давления в ЛЖ и улучшением его наполнения. В связи с этим мы решили применить данный прием в попытке улучшить сократимость миокарда у диабетических животных.

Цель исследования

Изучение гемодинамики ЛЖ при уменьшении притока к сердцу, а также измерение содержания энергетических метаболитов в миокарде диабетических крыс.

Методика

В работе использованы 40 крыс-самцов стока Wistar массой 306–388 г. Исследование выполнено в соответствии с директивой 2010/63/eu Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных це-

лях. Животные были разделены на группы: одной группе (n=10) вводили стрептозотоцин (СТР, внутривенно 60 мг/кг) в цитратном буфере (рН 4,5), другой (n=10) – 0,5 мл цитратного буфера. В отдельных сериях, предназначенных для биохимических исследований (по 10 крыс в группе СТР и контроле), сердца крыс были мгновенно заморожены *in situ* в жидком азоте. Измерение энергетических метаболитов было выполнено через 2 нед после инъекции стрептозотоцина одновременно с началом острых опытов [8].

Сократительная функция сердца была измерена посредством катетеризации ЛЖ через правую сонную артерию под золетиловым наркозом при помощи стандартного PV-катетера FTH-1912B-8018 и усилителя-преобразователя ADV500 («Transonic», Канада). Измерение сигналов в исходном состоянии осуществляли по фрагменту записи с многократной (от 100 до 400 раз) записью параметров, на основании которых программа LabChart 8.1 («ADInstruments», Австралия) автоматически вычисляла средние величины параметров, характеризующих функцию сердца. АД в данных опытах не измеряли, но о его изменениях можно было судить по величине $P (dP/dt \max)$ – давления в ЛЖ в момент максимума скорости его развития, который практически совпадает с моментом открытия аортального клапана. Помимо рассчитываемых программой показателей был рассчитан индекс сократимости – частное от деления максимальной скорости развития давления на $P (dP/dt \max)$. Приток к правому желудочку ограничивали посредством кратковременного (2–3 с) сужения нижней полой вены. Для этого делали надрез длиной 2,5 см от конца мечевидного отростка по белой линии и под нижнюю полую вену заводили лигатуру между печенью и диафрагмой так, чтобы ее концы выходили наружу и были свободно доступны. Пережатие вены позволяло получать ряд сердечных циклов с постепенным снижением наполнения ЛЖ. Измерение площади, охватываемой кривой давление–объем ЛЖ, отражало расход энергии в ЛЖ в каждом кардиоцикле и, соответственно, величину поглощения им кислорода.

Концентрацию глюкозы в крови хвостовой вены измеряли натошак глюкометром OneTouch Select Plus Flex. Концентрация глюкозы в исходном состоянии составляла 5,1–5,5 ммоль/л, и у контрольных животных она оставалась неизменной через 1–2 нед. В группе СТР увеличивалась до $27 \pm 0,8$ ммоль/л через неделю и до $31,2 \pm 1,5$ ммоль/л через 2 нед. За этот срок контрольные крысы набрали в среднем 42 г, а в группе СТР потеряли в среднем 68 г.

Результаты представлены в виде $M \pm SEM$ (средняя \pm ошибка средней). Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием двустороннего критерия Стьюдента.

Таблица 1. Содержание адениннуклеотидов (АН) в миокарде диабетических крыс

Группа	АТФ	АДФ	АМФ	Сумма АН
Контроль (n=10)	13,5 \pm 1,1	5,9 \pm 0,3	1,8 \pm 0,2	21,1 \pm 0,8
Сахарный диабет (n=8)	9,6 \pm 0,3**	5,8 \pm 0,3	1,3 \pm 0,1*	16,7 \pm 0,2***

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

Содержание метаболитов выражено в мкмоль/г сухой массы ткани.

Результаты

Энергетический метаболизм

В миокарде диабетических крыс значительно снижена сумма адениннуклеотидов в миокарде (табл. 1).

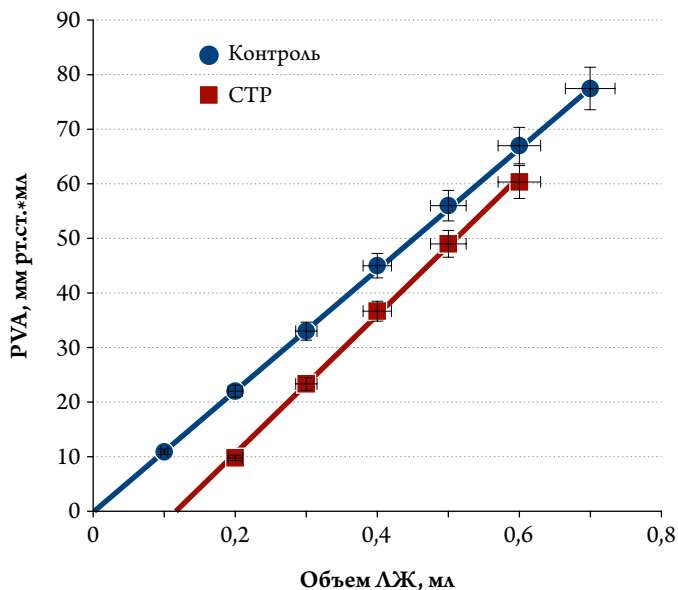
Основной вклад в это различие вносит содержание АТФ, которое снижено на 29%. Нарушено также образование фосфокреатина, о чем свидетельствует сниженное более чем в 2 раза отношение фосфокреатина к свободному креатину – при сахарном диабете оно составляло $9 \pm 3\%$, а в контроле $22 \pm 4\%$ ($p < 0,05$). В то же время в диабетическом миокарде было повышено содержание лактата ($5,9 \pm 0,8$ мкмоль/г против $2,1 \pm 1,0$ мкмоль/г сухой массы ткани; $p < 0,001$). Между содержанием лактата и фосфокреатина обнаружена отрицательная корреляция ($r = -0,70$; $p < 0,02$).

Сократительная функция

Измерение показателей гемодинамики и сократительной функции сердца у крыс из группы СТР в исходном состоянии выявило сердечную недостаточность со снижением фракции выброса на 27%, минутного объема на 39% и ударной работы на 41% (табл. 2). В основе этих изменений лежит сниженная более чем в 2 раза максимальная скорость выброса из ЛЖ. При этом и развиваемое давление в ЛЖ, и величина $P (dP/dt \max)$, практически соответствующая уровню АД, а также индекс сократимости были в пределах нормы, и фактором, затруднившим выброс, послужила повышенная в 1,5 раза ригидность артериального русла (см. табл. 2).

Кратковременное уменьшение притока к сердцу сопровождалось постепенным уменьшением конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ и площади, охватываемой кривой объем–давление за сердечный цикл (PVA). Во всех опытах соотношение этих параметров было сопоставимо с линейным, но в контрольных опытах соответствующая линия регрессии всегда пересекала ось объема вблизи нуля, тогда как в опытах на сердцах диабетических крыс область пересечения смещалась к точке, близкой к 0,1 мл, и наклон линии регрессии был немного более крутым, чем в контроле (рис. 1). И хотя различие коэффициентов наклона соответствующих линий регрессии (контроль – $119 \pm 3,3$, СТР – 139 ± 10) не достигло статистической значимости ($p = 0,099$), можно полагать, что это различие указывает на более крутое снижение

Рисунок 1. Зависимость PVA (площади, охватываемой кривой давление–объем в сердечном цикле) от конечного диастолического объема ЛЖ у контрольных (n=8) и диабетических – СТР, (n=8) крыс



скорости поглощения кислорода диабетическим сердцем при ограничении притока.

Часть этих изменений может быть отнесена за счет сниженного на 15% диастолического объема ЛЖ (см. табл. 2, колонка 2), т. е. меньшего растяжения миокардиальных волокон. Поэтому в ходе ограничения притока в каждом опыте были измерены все показатели при одинаковом объеме, равном 0,3 мл (см. табл. 2). Снижение показателей насосной функции сердца в группе сахарного диабета было примерно таким же по степени, как и в контроле, но из-за значительно сниженного АД максимальная скорость выброса из ЛЖ даже возросла по сравнению с исходной. Однако при низком АД в группе сахарного диабета обнаружилась сниженная сократимость миокарда – индекс сократимости, максимальная скорость развития давления и развиваемое давление в ЛЖ были достоверно снижены на 28, 37 и 19% соответственно (см. табл. 2, колонка 4).

Чтобы уравнивать группы по величине АД, в контрольной группе были определены те же показатели, но при АД 62 мм рт. ст., т. е. равном уровню АД в группе са-

Таблица 2. Гемодинамика сердца при диабете в исходном состоянии и при уменьшении диастолического объема и артериального давления

Параметр	Контроль-1	Диабет-1	Контроль-2	Диабет-2	Контроль-3
	исходно		ДО 0,3 мл		АД 60 мм рт. ст.
Колонки	1	2	3	4	5
Число опытов	8	8	8	8	8
Параметры, отражающие работу и энергозатраты сердца					
Минутный объем, мл/мин	138±6	84±4***	97±5	64±4***	76±9
ЧСС, уд/мин	351±5	331±5*	357±6	332±3*	351±2
ФВ, %	73±3	53±3***	84±3	67±5*	74±4
Работа сердца, мм рт. ст.*мл	47,4±1,7	27,9±1,5***	29,0±2,0	16,3±1,7***	19,8±2,1
Макс. скорость выброса, мл/с	11,5±1,8	5,3±0,2***	8,5±0,7	6,5±0,5*	7,9±0,3
PVA, мм рт. ст. × мл	62±3	43±4***	41,3±5,3	27,1±3,0*	25,4±2,8
Параметры, отражающие пред- и постнагрузку сердца					
КДД в ЛЖ, мм рт. ст.	4,3±1,2	6,8±1,0	3,2±1,1	4,5±1,1#	1,0±0,8
Артериальная упругость Ea, мм рт. ст./мкл	0,27±0,01	0,40±0,05**	0,35±0,04	0,42±0,03	0,39±0,06
КДО, мл	0,55±0,03	0,47±0,02*	0,31±0,02	0,30±0,02	0,30±0,02
Систолические параметры					
Макс. давление в ЛЖ, мм рт. ст.	128±6	120±3	111±5	90±5*	95±2
Макс. скорость развития давления, мм рт. ст./с	10960±602	9340±769	9860±810	6260±970*	7760±378
Индекс сократимости, с ⁻¹	126±5	111±8	134±7	117±10	121±5
P (dP/dt max), мм рт. ст.	87±4	84±2	73±4	63±4	62±1
Диастолические параметры					
Макс. скорость наполнения ЛЖ, мл/с	12,6±1,3	8,1±0,5**	6,9±0,5	5,9±0,6	6,9±0,6
Макс. скорость снижения давления, мм рт. ст./с	9300±351	7370±409**	6660±432	5300±581	6370±113
Константа времени расслабления (тау), мс	6,6±0,4	8,6±0,4**	6,1±0,2	7,9±0,5*#	5,8±0,2
Мин. давление в ЛЖ, мм рт. ст.	0,5±1,3	4,3±1,1	-0,7±1,0	2,5±1,1#	-2,7±0,8

* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 по сравнению с соответствующим контролем; # p<0,05 по сравнению с данными в колонке 5. ДО – диастолический объем; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФВ – фракция выброса; PVA – площадь под кривой объем–давление в сердечном цикле; КДД – конечное диастолическое давление; КДО – конечный диастолический объем; ЛЖ – левый желудочек.

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

*Краткая ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ: Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

— профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемия, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;

— в рамках национального календаря профилактических прививок;

— у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденному срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной аспленией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующейся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурящим лицам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

— Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
— повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
— острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививку проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно во втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введениями вакцины Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы.

Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2 °С – 25 °С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8 °С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Пфайзер Айрленд Фармасьютикалз, Ирландия Грейндж Касти Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия.
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

УПАКОВКА:

ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1, Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230.



PP-PNA-RUS-0311 Июнь 2020
На правах рекламы

ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.



харного диабета (см. табл. 2, колонка 5). Сопоставление данных показало, что хотя в контрольной группе все показатели функции были выше, чем в группе сахарного диабета (см. табл. 2, колонка 4), это различие было недостоверным, кроме ускоренного расслабления и сниженных величин диастолического давления в ЛЖ. Таким образом, в условиях одинакового сопротивления сосудистого русла и примерно одинакового наполнения ЛЖ сердца диабетических крыс отличались только по диастолическим показателям. Следует обратить внимание на динамику индекса артериальной упругости в контрольной группе – он возрастал по мере снижения АД (см. табл. 2, колонки 1, 3 и 5). Это свидетельствует о саморегуляторной реакции системы, направленной на поддержание коронарного кровотока при снижении АД.

Обсуждение

Результаты показали, что систолическая дисфункция у диабетических крыс сочетается со снижением энергостатуса в миокарде – АТФ и фосфокреатина. Снижение содержания фосфокреатина наблюдали постоянно, в то время как содержание АТФ могло быть в норме [9, 10], хотя митохондрии из диабетических сердец отличались сниженным потреблением кислорода [11]. У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа отмечены сходные изменения – отношение фосфокреатин/АТФ обычно снижено [12, 13]. Пониженный уровень фосфокреатина обусловлен сниженной креатинфосфокиназной активностью, не стимулируемой креатином [11, 13], причем поток через креатинкиназу не возрастал при увеличении работы [14]. В наших опытах сердца диабетических крыс отличались повышенным образованием лактата, несмотря на переключение метаболизма кардиомиоцитов на использование жирных кислот. По-видимому, гликолиз происходит с низкой скоростью, и в условиях ингибирования пируватдегидрогеназы из пирувата образуется лактат в лактатдегидрогеназной реакции.

Сниженная насосная функция диабетических сердец в исходном состоянии была зафиксирована в условиях меньшего диастолического объема ЛЖ и повышенной артериальной упругости. Оба фактора могут быть причиной уменьшенного выброса из ЛЖ. При создании равных условий по притоку и сопротивлению – при одинаковых диастолическом объеме, АД и артериальной упругости – все показатели насосной функции диабетических сердец достоверно отличались от контрольных, разница сохранялась только при сопоставлении диастоличе-

ских показателей. Эти данные позволяют предположить, что при небольшой нагрузке и в условиях ограниченного потребления кислорода миокард диабетических крыс способен функционировать успешно, и только при создании реальных условий функции сердца *in vivo* такой уровень работы вызывает систолическую дисфункцию.

Упругость артериального русла заслуживает отдельного рассмотрения. В исходном состоянии у диабетических крыс она была повышена в 1,5 раза и сохранялась на таком уровне при меньших притоке и АД. Вероятно, эта стабильно повышенная ригидность присуща сахарному диабету, ведь в контрольных опытах она повышалась только при снижении АД для поддержания должного уровня коронарного кровотока. Поражение сосудов при сахарном диабете обусловлено воздействием на сосудистую стенку глюкозы в высокой концентрации, вызывающей повышение артериального тонуса, при этом резко возрастает продукция активных форм кислорода и азота [15]. Поскольку этот фактор действует постоянно, ригидность сосудов возрастает и стабилизируется, создавая дополнительную нагрузку для сердца. В результате возникает кальцификация коронарных сосудов, а их реактивность снижается [16], уменьшается коронарный резерв [13].

Кроме гемодинамических причин систолической дисфункции при сахарном диабете следует принять во внимание также нарушенное энергетическое обеспечение сократительной функции сердца. Известно, что ударная работа сердца требует гораздо большего расхода энергии по сравнению с развитием давления. В соответствии с этим в нашей работе были снижены все показатели, характеризующие выброс, в то время как показатели развития давления в ЛЖ были в пределах нормы.

В целом результаты работы показали, что снижение функциональной нагрузки и потребления кислорода нормализует сократимость миокарда диабетических крыс с нарушенным энергетическим метаболизмом. Следовательно, при выборе стратегии терапии рекомендуется основываться на предотвращении повышенных нагрузок, сочетающихся с увеличением кислородного запроса.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 20-015-00027).

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 13.07.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Palchikova N.A., Kuznetsova N.V., Kuzminova O.I., Selyatitskaya V.G. Hormonal and biochemical features of alloxan and streptozotocin-induced models of experimental diabetes. The Siberian Scientific Med-

ical Journal. 2013;33(6):18–24. [Russian: Пальчикова Н.А., Кузнецова Н.В., Кузьминова О.И., Селятицкая В.Г. Гормонально-биохимические особенности аллоксановой и стрептозототино-

- вой моделей экспериментального диабета. Бюллетень СО РАМН. 2013;33(6):18-24]
2. Boleeva G.S., Mochalov S.V., Tarasova O.S. Functional Alterations of Arterial Vessels in Experimental Models of Type 1 Diabete Mellitus. *Successes of physiological sciences*. 2014;45(2):20–36. [Russian: Болеева Г.С., Мочалов С.В., Тарасова О.С. Функциональные изменения артериальных сосудов при экспериментальном сахарном диабете 1-го типа. *Успехи физиологических наук*. 2014;45(2):20-36]
 3. An D, Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2006;291(4):H1489–506. DOI: 10.1152/ajpheart.00278.2006
 4. How O-J, Aasum E, Severson DL, Chan WYA, Essop MF, Larsen TS. Increased Myocardial Oxygen Consumption Reduces Cardiac Efficiency in Diabetic Mice. *Diabetes*. 2006;55(2):466–73. DOI: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1164
 5. Borges GR, de Oliveira M, Salgado HC, Fazan R. Myocardial performance in conscious streptozotocin diabetic rats. *Cardiovascular Diabetology*. 2006;5:26. DOI: 10.1186/1475-2840-5-26
 6. Litwin SE, Raya TE, Anderson PG, Daugherty S, Goldman S. Abnormal cardiac function in the streptozotocin-diabetic rat. Changes in active and passive properties of the left ventricle. *Journal of Clinical Investigation*. 1990;86(2):481–8. DOI: 10.1172/JCI114734
 7. Kapelko V.I., Abramov A.A., Lakomkin V.L., Lukoshkova E.V. Compensatory alterations of the diastole at inflow restriction to the heart. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;171(1):23–6. [Russian: Капелько В.И., Абрамов А.А., Лакомкин В.Л., Лукошкова Е.В. Компенсаторные изменения диастолы при уменьшении притока к сердцу. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021;171(1):23-6]. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-1-23-26
 8. Lakomkin V.L., Abramov A.A., Studneva I.M., Ulanova A.D., Vikhlyantsev I.M., Prosvirnin A.V. et al. Early changes of energy metabolism, isoformic content and level of titin phosphorylation at diastolic dysfunction. *Kardiologiya*. 2020;60(2):4–9. [Russian: Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Студнева И.М., Уланова А.Д., Вихлянтцев И.М., Просвирнин А.В. и др. Ранние изменения энергетического метаболизма, изоформного состава и уровня фосфорилирования титина при диастолической дисфункции. *Кардиология*. 2020;60(2):4-9]. DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n531
 9. Mokhtar N, Rousseau-Migneron S, Tancrede G, Nadeau A. Physical training attenuates phosphocreatine and long-chain acyl-CoA alterations in diabetic rat heart. *Journal of Applied Physiology*. 1993;74(4):1785–90. DOI: 10.1152/jappl.1993.74.4.1785
 10. Savabi F, Kirsch A. Alteration of the phosphocreatine energy shuttle components in diabetic rat heart. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1991;23(11):1323–33. DOI: 10.1016/0022-2828(91)90089-5
 11. Savabi F. Mitochondrial creatine phosphokinase deficiency in diabetic rat heart. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1988;154(1):469–75. DOI: 10.1016/0006-291X(88)90710-3
 12. Metzler B, Schocke MFH, Steinboeck P, Wolf C, Judmaier W, Lechleitner M et al. Decreased High-Energy Phosphate Ratios in the Myocardium of Men with Diabetes Mellitus Type I. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2003;4(4):493–502. DOI: 10.1081/JCMR-120016387
 13. Shivu GN, Phan TT, Abozguia K, Ahmed I, Wagenmakers A, Henning A et al. Relationship Between Coronary Microvascular Dysfunction and Cardiac Energetics Impairment in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2010;121(10):1209–15. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.873273
 14. Matsumoto Y, Kaneko M, Kobayashi A, Fujise Y, Yamazaki N. Creatine kinase kinetics in diabetic cardiomyopathy. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1995;268(6):E1070–6. DOI: 10.1152/ajpendo.1995.268.6.E1070
 15. Ceriello A, Quagliaro L, D'Amico M, Di Filippo C, Marfella R, Nappo F et al. Acute Hyperglycemia Induces Nitrotyrosine Formation and Apoptosis in Perfused Heart From Rat. *Diabetes*. 2002;51(4):1076–82. DOI: 10.2337/diabetes.51.4.1076
 16. Schnell O, Cappuccio F, Genovese S, Standl E, Valensi P, Ceriello A. Type 1 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*. 2013;12(1):156. DOI: 10.1186/1475-2840-12-156