

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

ГЕМОДИНАМИКА И СОКРАТИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ СЕРДЦА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

<i>Цель</i>	Изучение диастолической (ДДФ) и систолической (СДФ) дисфункции при сахарном диабете (СД) 1-го типа, вызванном стрептозотоцином (СТЗ).
<i>Материал и методы</i>	Кардиогемодинамику у самцов крыс Wistar изучали через 1 нед после введения СТЗ (60 мг/кг) или через 2 нед после введения дозы 30 мг/кг.
<i>Результаты</i>	У всех крыс уровень глюкозы в крови повышался в 5–6 раз – до 27–31 мМ. При эхокардиографическом исследовании примерно у 1/3 из числа диабетических животных обнаруживали СДФ, а у остальных 2/3 – ДДФ с увеличением времени изоволюмического расслабления в 1,5 раза. При катетеризации левого желудочка (ЛЖ) датчиком, позволяющим одновременно измерять давление и объем ЛЖ, в обеих диабетических группах установлено снижение минутного объема на 25–31% и максимальной скорости выброса на 34–50%. Однако развиваемое давление в ЛЖ, максимальная скорость его развития и уровень артериального давления оставались в пределах контрольных величин, и снижение максимальной скорости выброса в обеих группах, вероятно, обусловлено повышенной ригидностью артериальной стенки – между ними обнаружена отрицательная корреляция ($r=-0,70$). ДДФ наблюдалась в сердцах, отличавшихся достоверно меньшим диастолическим объемом на 22% по сравнению с сердцами с СДФ.
<i>Заключение</i>	Уменьшение объема ЛЖ позволяет сохранять нормальную фракцию выброса при СД 1-го типа.
<i>Ключевые слова</i>	Сахарный диабет; сердце; сократимость; диастолический объем; давление
<i>Для цитирования</i>	Lakomkin V.L., Abramov A.A., Lukoshkova E.V. , Prosvirnin A.V., Kapelko V.I. Hemodynamics and Cardiac Contractile Function in Type 1 Diabetes. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(8):33–37. [Russian: Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Лукошкова Е.В. , Просвирнин А.В., Капелько В.И. Гемодинамика и сократительная функция сердца при сахарном диабете 1 типа. <i>Кардиология</i> . 2022;62(8):33–37].
<i>Автор для переписки</i>	Лакомкин Владимир Леонидович. E-mail: v.lakomkin@yandex.ru

Введение

Среди разнообразных причин хронической сердечной недостаточности (ХСН) видное место занимают кардиомиопатии различного происхождения. Они различаются либо по этиологии (ишемия, доксорубицин, сахарный диабет – СД), либо по форме (гипертрофическая, дилатационная, систолическая, диастолическая). Классическому представлению о кардиомиопатии как слабости миокарда в наибольшей степени соответствуют ишемическая, доксорубициновая, изопротереноловая кардиомиопатии. При этих видах причинами ХСН являются повреждение митохондрий и нарушение энергетического метаболизма кардиомиоцитов [1, 2]. Особенность диабетической кардиомиопатии состоит в ограниченном использовании глюкозы, следствием которого является переход энергетического метаболизма почти исключительно на использование жирных кислот как основного источника энергии [3]. Несмотря на достаточное снабжение миокарда кислородом, при СД закономерно возникают систолическая (СДФ) и диастолическая (ДДФ) дисфункции со снижением ЧСС, максимального давления в ЛЖ и скорости его развития, а также замедлением расслабления [4–7].

Но причины развития ХСН в отсутствие ишемических повреждений кардиомиоцитов в диабетическом сердце [2] остаются неясными. В связи с этим целью данной работы послужило изучение состояния гемодинамики, сократительной и насосной функции сердца на модели СД 1-го типа, характеризующегося наличием очень высокой концентрации глюкозы в крови.

Материал и методы

В работе использованы 30 крыс-самцов стока Wistar массой 306–388 г. Исследование выполнено в соответствии с директивой 2010/63/еу Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Классической моделью СД 1-го типа является использование стрептозотоцина, повреждающего клетки поджелудочной железы, вырабатывающие инсулин. После выполнения первой серии опытов (стрептозотоцин 60 мг/кг, опыт через 2 нед) при эхокардиографическом исследовании выяснилось [8], что практически все крысы имели СДФ (снижение фракции выброса – ФВ). Для получения ДДФ в данной работе были выполнены 2 серии (по 10 крыс в каж-

дой), в одной из которых после введения той же дозы стрептозотоцина опыты выполняли через 1 нед, а в другой дозу снизили в 2 раза (30 мг/кг), но срок увеличили до 2 нед. При этом в большинстве опытов ФВ оставалась нормальной, но было установлено замедление расслабления ЛЖ, характерное для ДДФ. Результаты этих серий были объединены; 10 крыс, которым вводили изотонический раствор хлорида натрия, служили контрольной группой.

У всех крыс выполняли трансторакальную ЭхоКГ на аппарате VUJIFILM Visual Sonic, модель Vevo 1100 под золетиловым наркозом (5 мг/кг). Использовали линейный датчик 24–13 МГц, с максимальной глубиной лоцирования 30 мм. В остром опыте при том же наркозе выполняли катетеризацию ЛЖ при помощи PV-катетера FTH-1912B-8018, вводимого в ЛЖ через правую сонную артерию, и усилителя-преобразователя ADV500 («Transonic», Канада). Затем животных переводили на ингаляционный наркоз изофлураном (0,1–0,5%) на ингаляционном аппарате SomnoSuite Kent Scientific, для лучшей регулировки глубины наркоза и ЧСС. Дальнейшая регистрация физиологических параметров проводилась на этом наркозе.

Анализ сигналов в исходном состоянии осуществляли по фрагменту записи с многократной (от 600 до 2000 раз) записью параметров, на основании которых программа LabChart 8.1 автоматически вычисляла средние величины параметров, характеризующих функцию ЛЖ. Концентрацию глюкозы в крови хвостовой вены измеряли натошак бытовым глюкометром OneTouch Select Plus Flex до введения стрептозотоцина, а также через 1 и 2 нед после введения.

Для статистической обработки полученных данных использовали вычислительные алгоритмы, предоставляемые программой GraphPad Prism (версия 9.1.0). Статистический пакет этой программы позволяет эффективно анализировать результаты множественных сравнений, выполняя как дисперсионный анализ (ANOVA) – применяли F-тест и тест Брауна–Форсайта, так и оценку достоверности различий средних значений измеряемых параметров, в том числе с учетом множественности сравнений. Результаты представлены как $M \pm SD$ (среднее значение и его стандартное отклонение). Для сравнения параметров

по всем трем группам опытов использовали ТЗ тест Даннетта. Нормальность распределения значений измерявшихся параметров подтверждена результатами применения тестов Холмогорова–Смирнова и Агостино–Пирсона.

Результаты

Исходная концентрация глюкозы в крови натошак была 5,1–5,5 ммоль/л. Через неделю у стрептозотоциновых крыс она составляла $27,0 \pm 1,8$ ммоль/л, а через 2 нед – $31,2 \pm 1,5$ ммоль/л, в то время как у контрольных крыс была постоянной. Масса крыс через 1 нед после применения 60 мг/кг стрептозотоцина составляла 368 ± 9 г, а через 2 нед после применения 30 мг/кг – 306 ± 8 г. Масса контрольных крыс – 380 ± 9 г.

При ЭхоКГ ЛЖ выяснилось, что примерно $\frac{2}{3}$ крыс имели ФВ и величину конечного диастолического объема на уровне контрольных величин (табл. 1), но отличались от контрольных животных значительным замедлением расслабления, что характерно для ДДФ.

При катетеризации ЛЖ у всех диабетических крыс была выявлена сердечная недостаточность со снижением минутного объема и ударной работы на 26–31% и повышением уровня диастолического давления в ЛЖ (табл. 2, 3). При этом показатели сократимости ЛЖ у крыс с нормальной или сниженной ФВ – максимальная скорость развития давления и индекс сократимости, рассчитываемый как частное от деления максимальной скорости развития давления на величину давления в момент пика скорости (табл. 2, 3), не отличались от контрольных величин, и снижение максимальной скорости изгнания из ЛЖ на 34% можно объяснить повышением ригидности артериальной стенки на 32%. Расчет соотношения между этими показателями по всем группам опытов показал наличие отрицательной обратной связи с коэффициентом корреляции $-0,70$ (рис. 1). Один опыт в группе ДДФ оказался неудачным, сердце животного зафибриллировалось при вставлении катетера, а реанимация оказалась безуспешной.

Основные гемодинамические показатели сердец с СДФ – минутный объем, ударная работа, развиваемое давление, упругость артериальной стенки – не отличались от аналогичных величин в группе ДДФ. Основ-

Таблица 1. Эхокардиографические показатели диабетического сердца после 1–2-недельного введения стрептозотоцина

Параметр	Контроль	ДДФ	СДФ
Число опытов	10	13	7
ЧСС, уд/мин	444 ± 37	420 ± 13	443 ± 60
КДО, мл	$0,43 \pm 0,08$	$0,40 \pm 0,09$	$0,46 \pm 0,07$
Фракция выброса, %	74 ± 7	70 ± 5	$54 \pm 4^{**}$
Время изоволюмического расслабления, мс	14 ± 1	$20 \pm 3^{**}$	$22 \pm 5^*$

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по сравнению с контролем. ДДФ – диастолическая дисфункция; СДФ – систолическая дисфункция; ЧСС – частота сердечных сокращений; КДО – конечный диастолический объем.

Таблица 2. Гемодинамика сердца после 1–2-недельного введения стрептозотоцина

Параметр	Контроль	ДДФ	СДФ
Число животных	10	9	10
Минутный объем, мл/мин	112±17	84±21*	77±15**
ЧСС, уд/мин	351±21	327±25	338±22
КДО, мл	0,43±0,07	0,36±0,07*	0,46±0,11#
КСО, мл	0,15±0,05	0,10±0,02*	0,23±0,09*,,#
Фракция выброса, %	70±7	71±5	52±9*,,#
Максимальная скорость выброса, мл/с	11,5±2,1	7,6±1,5*	5,8±1,3**,,#
Работа сердца, мм рт. ст.·мл	36,3±5,6	30,0±2,5	26,8±7,1*
Максимальное давление в ЛЖ, мм рт. ст.	128±8	122±12	122±15
Максимальная скорость наполнения ЛЖ, мл/с	11,0±2,4	9,0±2,3	7,6±2,4
Упругость артериальной стенки Ea, мм рт. ст./мкл	0,37±0,06	0,49±0,13*	0,56±0,09**
P (dP/dt max), мм рт. ст.	91±10	86±12	89±13

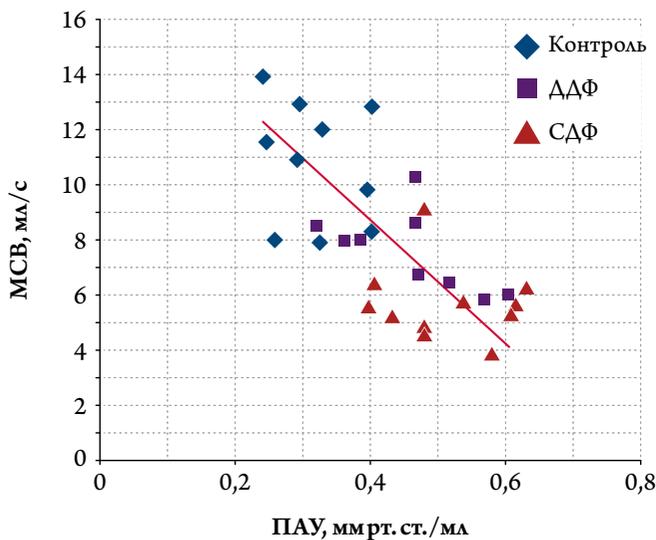
* – p<0,05; ** – p<0,01 по сравнению с контролем; # – p<0,05; ## – p<0,01 по сравнению с ДДФ. ДДФ – диастолическая дисфункция; СДФ – систолическая дисфункция; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем.

Таблица 3. Сократительная функция левого желудочка после 1–2-недельного введения стрептозотоцина

Параметр	Контроль	ДДФ	СДФ
Число животных	10	9	10
Максимальная скорость развития давления, мм рт. ст./с	11010±2280	9770±2520	10210±2510
Индекс сократимости, с ⁻¹	116±21	113±26	118±23
Максимальная скорость снижения давления, мм рт. ст./с	9360±1280	9740±2920	8370±3040
Константа времени расслабления тау, мс	7,6±1,4	7,9±1,5	8,7±1,8
Минимальное давление в ЛЖ, мм рт. ст.	0,4±1,0	2,2±2,0*	3,2±2,2**
КДД в ЛЖ, мм рт. ст.	3,3±1,2	4,9±1,8*	6,6±2,9**

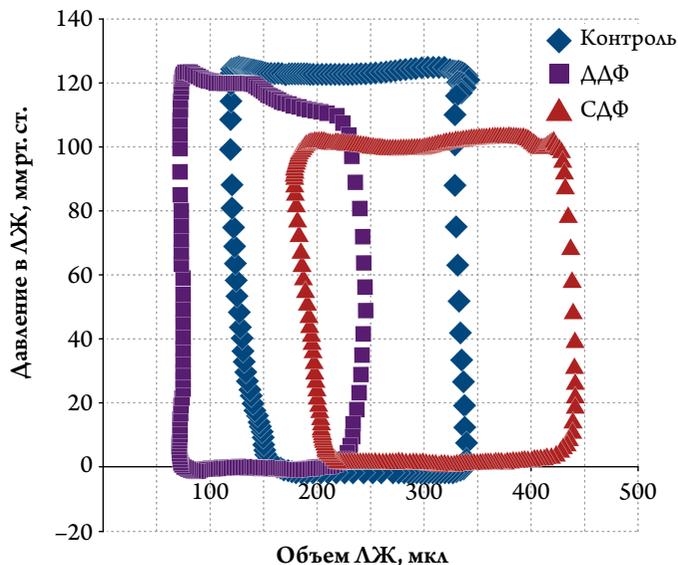
* – p<0,05, ** – p<0,01 по сравнению с контролем. КДД – конечное диастолическое давление; ДДФ – диастолическая дисфункция; СДФ – систолическая дисфункция; КДД – конечное диастолическое давление.

Рисунок 1. Соотношение между показателем артериальной упругости (ПАУ) и максимальной скоростью выброса (МСВ) из левого желудочка. Коэффициент корреляции = –0,70



ДДФ – диастолическая дисфункция;
СДФ – систолическая дисфункция;

Рисунок 2. Типичные кардиоциклы в контроле и при разных формах диабетической ХСН



ДДФ – диастолическая дисфункция;
СДФ – систолическая дисфункция;
Фракция выброса 65% (в контроле), 65% (ДДФ) и 54% (СДФ).

ное различие между этими группами, различающимися по ФВ, состояло в величине конечного диастолического объема. В группе СДФ его величина была сопостави-

ма с контрольной, в то время как в группе с ДДФ она была достоверно меньше не только по сравнению с СДФ, но и по сравнению с контролем, на 16% (рис. 2; табл. 2).

Обсуждение

Результаты нашей работы в общем согласуются с данными других исследователей. В одной из работ, выполненных на бодрствующих крысах, ЧСС, систолическое давление в ЛЖ и максимальная скорость развития давления не изменялись через 1 нед, но снижались через 4 нед [4], а в другой работе нашли снижение этих показателей уже через 2 нед [5]. Такой срок позволяет определить действующие факторы патогенеза, тогда как через 2–3 мес будут реализованы механизмы долговременной адаптации.

Наши данные показали, что дисфункция сердца при СД принципиально отличается от кардиомиопатии, вызванной изопроterenолом [1] или доксорубицином [2]. Эти факторы первично нарушают энергетический метаболизм кардиомиоцитов, что естественно снижает их сократимость. В этих условиях система кровообращения использует средства, увеличивающие наполнение ЛЖ и облегчающие выброс из него, – повышение давления в малом круге кровообращения, увеличение растяжимости миокарда и снижение периферического сопротивления – артериального давления и упругости артериальной стенки [2]. При СД 1-го типа практическое отсутствие использования глюкозы для синтеза АТФ в кардиомиоцитах в полной мере компенсируется повышенным потреблением жирных кислот [3], и сократимость миокарда остается на нормальном уровне. Поэтому использование термина «диабетическая кардиомиопатия» при данной модели становится неадекватным, поскольку «кардиомиопатия» означает первичную слабость миокарда. Ситуация, подобная наблюдаемой, возникает, например, при клапанных пороках, когда нарушение насосной функции ЛЖ сердца происходит из-за внешних по отношению к миокарду причин.

Результаты нашей работы позволяют предполагать, что причиной сниженной насосной функции ЛЖ в группе СД является повышенная упругость артериальной стенки. Она развивается практически сразу под влиянием гипергликемии – при перфузии изолированного сердца раствором с высоким содержанием глюкозы (33 мМ) значительно возрастает тонус коронарных сосудов [9], причиной которого, вероятно, является значительное повышение содержания активных форм кислорода [9, 10]. В условиях постоянной гипергликемии в системе кровообращения нарушается функция эндотелия и повышается чувствительность сократительного аппарата гладко-

мышечных клеток к Ca^{2+} [11]. В результате повышенный тонус сосудов стабилизируется, что создает затруднение для выброса из сердца. В сердце возникают кальцификация коронарных сосудов и снижение их реактивности [12], что проявляется в уменьшении коронарного резерва у пациентов [13]. Результаты нашей работы показали, что возросшая жесткость сосудов является важным фактором патогенеза ХСН при СД 1-го типа.

ДДФ при СД также имеет специфические черты – она формируется на фоне уменьшенного диастолического объема, причем это происходит уже через неделю после начала действия стрептозотоцина. Уменьшение объема ЛЖ, скорее всего, может быть следствием повышения жесткости коннектина (титина) – белка, определяющего растяжимость миокарда [14]. Вопрос о том, является ли уменьшение размеров сердца одним из компенсаторных факторов, требует специального изучения. Независимо от механизма, наши данные показали, что ФВ может оставаться в пределах нормы, несмотря на явное снижение показателей насосной функции сердца. Это обстоятельство позволяет предполагать, что ФВ не всегда характеризует сократимость миокарда, а скорее отражает взаимоотношение желудочка и сопротивления артериальной сети.

Выводы

1. Сниженная насосная функция сердца при сахарном диабете 1-го типа наблюдается при нормальной сократимости миокарда, но повышенной упругости артериальной сети, затрудняющей выброс.
2. Возросшая жесткость сосудов является важным фактором патогенеза хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете 1-го типа.
3. Диастолическая дисфункция при сахарном диабете 1-го типа формируется на фоне уменьшенного диастолического объема левого желудочка.

Финансирование

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

Конфликт интересов не заявлен..

Статья поступила 30.12.21

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kapel'ko V.I., Lakomkin V.L., Lukoshkova E.V., Gramovich V.V., Vidorov O.N., Abramov A.A. et al. Complex study of the rat heart at isoproterenol damage. *Kardiologiya*. 2014;54(3):46–56. [Russian: Капелько В.И., Лакомкин В.Л., Лукошкова Е.В., Грамович В.В., Виборов О.Н., Абрамов А.А. и др. Комплексное исследование сердца крыс при поражении изопроterenолом. *Кардиология*. 2014;54(3):46–56. PMID: 25102749]
2. Studneva I.M., Lakomkin V.L., Prosvirnin A.V., Abramov A.A., Veselova O.M., Pisarenko O.I. et al. Energy state of myocardium in systolic dysfunction. *Russian Cardiology Bulletin*. 2018;13(3):31–4. [Russian: Студнева И.М., Лакомкин В.Л., Просвирнин А.В., Абрамов А.А., Веселова О.М., Писаренко О.И. и др. Энергетический статус миокарда при систолической дисфункции. *Кардиологический вестник*. 2018;13(3):31–4]. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20181303131

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. 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
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. Cosson S, Kevorkian J. Left ventricular diastolic dysfunction: an early sign of diabetic cardiomyopathy? *Diabetes & Metabolism*. 2003;29(5):455–66. DOI: 10.1016/S1262-3636(07)70059-9
7. Dillmann WH. Diabetic Cardiomyopathy: What Is It and Can It Be Fixed? *Circulation Research*. 2019;124(8):1160–2. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314665
8. Lakomkin V.L., Abramov A.A., Lukoshkova E.V., Prosvirnin A.V., Kapel'ko V.I. Characteristics of systolic dysfunction of the heart in type 1 diabetes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;172(7):20–4. [Russian: Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Лукошкова Е.В., Просвирнин А.В., Капелько В.И. Характеристика систолической дисфункции сердца при диабете 1-го типа. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021;172(7):20-4]. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-172-7-20-24
9. 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
10. Shen X, Bornfeldt KE. Mouse Models for Studies of Cardiovascular Complications of Type 1 Diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1103(1):202–17. DOI: 10.1196/annals.1394.004
11. 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]
12. 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
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. 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. *Kardiologia*. 2020;60(2):4–9. [Russian: Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Студнева И.М., Уланова А.Д., Вихлянцев И.М., Просвирнин А.В. и др. Ранние изменения энергетического метаболизма, изоморфного состава и уровня фосфорилирования титина при диастолической дисфункции. *Кардиология*. 2020;60(2):4-9]. DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n531