

На правах рукописи

СТАРЧЕНКО АНАСТАСИЯ ДМИТРИЕВНА

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ
МИОКАРДА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

3.1.20. Кардиология
1.5.22. Клеточная биология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Оренбург – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Лискова Юлия Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии института клинической медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Стадников Александр Абрамович, доктор биологических наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Маянская Светлана Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Мильто Иван Васильевич, доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой морфологии и общей патологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2026 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.049.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (460014, г. Оренбург, ул. Советская, 6).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (460000, г. Оренбург, проспект Парковый, 7) и на сайте (<http://www.orgma.ru>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2026г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Бугрова Ольга Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) представляет собой синдром с системным, полиорганным поражением [Dunlay S.M. et al., 2019; Heinzel F.R. et al., 2022]. Распространенность ХСНсФВ во всем мире приобретает характер неинфекционной эпидемии XXI века [Ощепкова Е.В. и др., 2015; Фомин И.В., 2016; Tsao C.W. et al., 2018]. Одновременно с ХСН наблюдается глобальная тенденция роста сахарного диабета 2 типа (СД2Т) и ожирения [Дедов И.И. и др., 2017].

Известно, что СД2Т ассоциирован с повышенным риском развития ХСНсФВ [Rorth R. et al., 2018] так же, как и ХСН рассматривается в качестве предиктора его возникновения [Guglin M. et al., 2014]. Сочетание ХСНсФВ с СД2Т является одним из наиболее частых и неблагоприятных тандемов, существенно ухудшающих клинический статус пациентов и повышающих риск развития смертности от всех причин [Анциферов М.Б. и др., 2023].

Общность ряда патогенетических сигнальных путей в формировании ХСНсФВ и СД2Т свидетельствует об актуальности комплексного синергетического подхода в изучении данной сочетанной патологии [Dunlay S.M. et al., 2019].

Фундаментальной составляющей ХСНсФВ является ремоделирование сердца, представляющее собой многомерное, в том числе на молекулярно-генетическом уровне, изменение его структуры и функции в ответ на повреждение [Калужин В.В. и др., 2016]. Известно, что фенотип ХСНсФВ характеризуется патофизиологической неоднородностью [Dunlay S.M. et al., 2019]. В ответ на хроническое «вялотекущее» воспаление [Sanders-van Wijk S. et al., 2020; Paulus W.J. et al., 2021] повышается «жесткость» миокарда с развитием фиброза внеклеточного матрикса, снижением растяжимости [Zile M.R. et al., 2015] и увеличением числа гипертрофированных кардиомиоцитов (КМЦ) [van Heerebeek L. et al., 2006].

СД2Т вызывает уникальные, не зависящие от других факторов риска изменения миокарда с формированием диабетической кардиомиопатии (ДКМ). Длительная гипергликемия, ассоциированная с системным нарушением метаболизма, приводит к повреждению всех компонентов миокарда: сердечных миоцитов, элементов стромы, сосудистого русла [Jia G. et al., 2018; Sakashita M. et al., 2021]. Особое значение при ДКМ приобретает развитие микроциркуляторной дисфункции [Goligorsky M.S., 2010], безболевой ишемии [Дедов И.И. и др., 2023] и активация различных видов программированной клеточной гибели в миокарде [Jankowski J. et al., 2024]. Несмотря на многочисленные работы, посвященные изучению механизмов ремоделирования сердца, вклад гипергликемии в патогенез фенотипа ХСНсФВ продолжает оставаться предметом активного исследования.

Таким образом, изучение сложных молекулярных сигнальных путей, участвующих в формировании и прогрессировании диабетического фенотипа (ДФ) ХСНсФВ, поиск новых биомаркеров и терапевтических мишеней для его эффективной диагностики и лечения является крайне актуальным и перспективным направлением исследований.

Степень разработанности темы исследования

ХСНсФВ и СД2Т представляют собой два тесно взаимосвязанных заболевания, отягощающих течение друг друга [Hoek A.G. et al., 2024]. Общая патофизиология ХСН и диабета является сложной и многофакторной, тонкие механизмы их взаимодействия неоднозначны и дискуссионны. Известно, что ДКМ является особой формой поражения сердца, обусловленной метаболическим ремоделированием миокарда, с последующим формированием его необратимых структурных и функциональных изменений и ХСН [Rubler S. et al., 1972; Jia G. et al., 2018; Lee M.M.Y. et al., 2019].

Согласно данным литературы, развитие патологической перестройки сердца, в первую очередь, ассоциировано с избыточной активацией симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, а также дисбалансом других нейрогуморальных факторов [Обрезан А.Г. и др., 2017]. Гипоталамический нанопептид окситоцин в настоящее время рассматривается исследователями в качестве нового важного участника кардиометаболического и сосудистого

гомеостаза [Jankowski M. et al., 2016; Wasserman A.H. et al., 2022]. Клинические и экспериментальные работы продемонстрировали антиоксидантное, противовоспалительное, цитопротективное, гиполипидемическое и гипогликемическое действия окситоцина [Garrott K. et al., 2017; Dyavanapalli J. et al., 2020], что делает систему окситоцин/окситоциновые рецепторы перспективной фармакологической мишенью при ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т.

Вышеизложенное позволяет заключить, что изучение новых нейрогормональных и молекулярно-генетических механизмов реорганизации миокарда при ХСНсФВ, протекающей на фоне СД2Т, является важным направлением современных исследований.

Цель исследования

Изучить особенности ремоделирования миокарда и роль окситоцинергической системы в развитии хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

Задачи

1. Определить значимость хронической гипергликемии и окситоцинергической системы в реорганизации миокарда у пациентов обоего пола с учетом особенностей клинического течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.
2. Изучить морфофункциональные и молекулярно-генетические изменения миокарда ушка правого предсердия у пациентов в зависимости от их половой принадлежности, наличия сахарного диабета 2 типа и функционального класса хронической сердечной недостаточности.
3. Установить взаимосвязи между уровнем окситоцина крови, клиническими, лабораторно-инструментальными данными, морфологическими и молекулярно-генетическими показателями ремоделирования миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и сахарным диабетом 2 типа.
4. Оценить влияние гипергликемии и окситоцина на клинические и структурно-функциональные параметры миокарда у животных обоего пола при экспериментальной сердечной недостаточности в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

Научная новизна исследования

Впервые выполнено многоуровневое исследование ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, у пациентов обоего пола. Установлено, что клинический профиль в данной когорте характеризуется более тяжелым течением артериальной гипертензии, высокой частотой в анамнезе инфаркта миокарда и выраженного ожирения, высоким индексом коморбидности, а среди типов ремоделирования левого желудочка преобладает эксцентрическая гипертрофия с нарушением диастолической функции по 2 типу.

Впервые изучена роль окситоцинергической системы в развитии ХСНсФВ в сочетании с СД2Т. Показано, что изменения в миокарде при данном фенотипе ассоциировались с более низкой концентрацией окситоцина в крови, со значимо меньшими значениями у женщин. При нарастании тяжести ХСН наблюдалось увеличение уровня окситоцина у мужчин и NT-proBNP у женщин. Выявлены достоверные корреляционные взаимосвязи окситоцина с клиническими, лабораторно-инструментальными данными и морфофункциональными параметрами ремоделирования сердца.

Впервые определены отличительные черты морфологического профиля миокарда у пациентов с ХСНсФВ и СД2Т: его значимая гипертрофия, увеличение плотности сосудов микроциркуляторного русла, активация апоптоза и ингибирование антиапоптотических механизмов в кардиомиоцитах, более высокий регенераторный потенциал миоцитов и экспрессия рецепторов окситоцина, имеющие в большинстве своем существенные половые особенности.

Разработан новый способ моделирования экспериментальной сердечной недостаточности (ЭСН) в сочетании с экспериментальным СД2Т (ЭСД2Т). Установлены значимые половые различия на клеточном и молекулярном уровнях в реорганизации миокарда

левого желудочка при ЭСН+ЭСД2Т и фармакологическом воздействии окситоцина. Показаны кардиозащитные и метаболические эффекты системы окситоцин/окситоциновые рецепторы в эксперименте: антиапоптотический, антифибротический, проангиогенный и гипогликемический.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании анализа данных проведенного комплексного исследования уточнены ряд патофизиологических механизмов развития и прогрессирования ХСНсФВ в сочетании с СД2Т. Различия в уровне окситоцина в крови и экспрессии его рецепторов в сердце при разных субфенотипах ХСНсФВ, наличие взаимосвязей между окситоцином и структурно-молекулярными параметрами миокарда расширяют имеющиеся представления о роли окситоцинергической системы в патогенезе ХСН.

Низкая концентрация окситоцина в крови в когорте ХСНсФВ может выступать в качестве нового фактора риска нарушений углеводного обмена. Уровень окситоцина в сыворотке крови может служить дополнительным диагностическим биомаркером фенотипа ХСНсФВ в сочетании с СД2Т.

Изучение особенностей клинического и морфологического профилей, оценка структурно-функциональных показателей ремоделирования миокарда при ХСНсФВ и СД2Т позволяют выделить особую группу пациентов ХСН с целью разработки эффективных персонифицированных профилактических и лечебных мероприятий.

Установленные в исследовании кардиопротективные эффекты окситоцина, имеют важное практическое значение для обоснования его рассмотрения в комплексном лечении пациентов с ХСН и СД2Т.

Разработан новый способ моделирования экспериментальной сердечной недостаточности в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (Патент RU2817822 С1, 22.04.2024).

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели и решения задач проведено одноцентровое проспективное исследование, состоящее из двух частей: клинической и экспериментальной. Использованные методы диагностики соответствуют современным стандартам и требованиям. В работе были применены методики клинического исследования пациентов, лабораторно-инструментальная диагностика, комплексный гистологический анализ (световая микроскопия, иммуногистохимия и морфометрия) миокарда биоптатов ушка правого предсердия (УПП) больных ХСНсФВ и миокарда левого желудочка (ЛЖ) животных при моделировании ЭСН и ЭСН в сочетании с ЭСД2Т. Для анализа данных использованы современные методы статистической обработки.

Основные положения, выносимые на защиту

1. ХСНсФВ в сочетании с СД2Т характеризуется более тяжелым течением, низким уровнем окситоцина в крови, выраженным ремоделированием миокарда и пол-специфическими клиническими и патогенетическими особенностями развития.
2. Морфологический профиль пациентов с ХСНсФВ и СД2Т определяется как общими структурно-функциональными изменениями миокарда: гетероморфизмом кардиомиоцитов, структурно-функциональной реорганизацией стромы и сосудов микроциркуляторного русла, так и отличительными признаками - выраженным апоптозом сердечных миоцитов, активацией их регенераторного потенциала и высокой экспрессией окситоциновых рецепторов.
3. Тесные взаимосвязи окситоцина с клиническими данными (возраст, индекс массы тела, индекс коморбидности, уровень глюкозы, липидный профиль), эхокардиографическими (толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки, индекс массы миокарда левого желудочка), молекулярно-генетическими (caspase-3, bcl-2, ki-67, окситоциновые рецепторы) и клеточными параметрами миокарда демонстрируют значимую роль окситоцинергической системы в патогенезе ХСНсФВ в сочетании с СД2Т.

4. Окситоцин является важным регуляторным фактором метаболического гомеостаза, способствующим снижению апоптотической доминанты в кардиомиоцитах, ингибированию фибротических процессов, активации антиапоптотических механизмов и васкулогенеза в миокарде при экспериментальной сердечной недостаточности и сахарном диабете 2 типа, характеризуясь половыми различиями в реализации кардиопротективных эффектов.

Апробация результатов исследования

Основные результаты проведенного диссертационного исследования были представлены на VIII, IX, X и XI форумах молодых кардиологов (Самара, 2021; Москва, 2022; Кемерово, 2023; Краснодар, 2024); V и VI Международных молодежных научно-практических форумах «Медицина будущего: от разработки до внедрения» (Оренбург, 2021, 2022); I и II Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Молодые ученые - науке и практике XXI века» (Оренбург, 2022, 2023); 5-ти Российских национальных конгрессах кардиологов (Москва, 2021; Казань, 2022; Москва, 2023; Санкт-Петербург, 2024; Казань, 2025); Конгрессах с международным участием «Сердечная недостаточность» (Москва, 2021, 2022); 2-х ежегодных Всероссийских научно-практических конференциях «Кардиология на марше 2023» и «Кардиология на марше 2024» (Москва, 2023, 2024); Всероссийской научной конференции с международным участием, посвящённой 90-летию кафедры гистологии и эмбриологии им. проф. А.Г. Кнорре (Санкт-Петербург, 2022); XIX, XX, XXI Всероссийских конгрессах «Артериальная гипертензия» (Москва, 2023, 2024, 2025); 2-х Евразийских конгрессах внутренней медицины (онлайн формат, 2024, 2025); VI-ой международной конференции евразийской ассоциации кардиологов «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2024» (платформа zoom, 2024); XIX Национальном конгрессе терапевтов (Красногорск, 2024); 13-ой Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2024); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием Боткинские чтения (Санкт-Петербург, 2025); X Всероссийской конференции с международным участием «Кардиоваскулярная фармакотерапия» совместно с VIII научно-практической конференцией с международным участием «Желудочковые нарушения ритма сердца: диагностика, лечение, профилактика» (Москва, 2025), IX Всероссийском съезде анатомов, гистологов, эмбриологов России с международным участием «Фундаментальная и прикладная морфология в 21 веке», посвященный 95-летию з.д.н., проф. И.И. Кагана и 100-летию со дня рождения академика РАМН и РАН, з.д.н. М.Р. Сапина (Оренбург, 2025), X (XXXI) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия» (Москва, 2025).

Публикации

По теме исследования опубликовано 29 печатных работ. Из них 4 статьи и 12 материалов в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, по шифру специальностей 3.1.20. Кардиология и 1.5.22. Клеточная биология. Получен патент на изобретение RU2817822 C1 от 22.04.2024г.

Внедрение результатов исследования

Теоретические и практические результаты исследования используются в рамках образовательного процесса на кафедрах внутренних болезней, гистологии, цитологии и эмбриологии, патологической анатомии ФГБОУ ВО «Оренбургского государственного медицинского университета» Минздрава России. Практические рекомендации внедрены в клиническую работу врачей кардиологов и эндокринологов ГАУЗ «ООКБ им. В.И. Войнова», ГАУЗ «ООКБ №2».

Личный вклад автора

Автором лично разработан дизайн и методология исследования, осуществлен набор 160 пациентов и их клиническое обследование, проведена экспериментальная часть работы на 60 лабораторных животных, выполнен комплексный гистологический анализ миокарда биоптатов УПП и миокарда ЛЖ экспериментальных животных, статистическая обработка и оценка полученных данных, написание диссертации, представление ее результатов в виде устных и постерных докладов на конгрессах/конференциях, подготовка публикаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 224 листах печатного текста, включает в себя 36 таблиц, 26 рисунков; состоит из введения, 4-х глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (395 источников, из них 37 отечественных и 358 иностранных).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научно-квалификационная работа состояла из клинической и экспериментальной частей. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (протокол № 256 от 25.09.2020 г.).

Набор пациентов для клинической части работы проводился с января 2021 г. по июнь 2022 г. В одноцентровое проспективное исследование было включено 60 мужчин и 60 женщин, страдающих ХСНсФВ I-IIА стадией, I-III функциональным классом (ФК) по NYHA (New York Heart Association), имеющих многососудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий и поступающих на плановое аортокоронарное шунтирование (АКШ) в кардиохирургическое отделение ГАУЗ «ООКБ имени В.И. Войнова», средний возраст $65,18 \pm 6,04$ лет. 50% больных (30 мужчин и 30 женщин) имели СД2Т. В контрольную группу вошли 20 мужчин и 20 женщин, не имеющих сердечно-сосудистой, эндокринной патологии и других тяжелых заболеваний, средний возраст $52,1 \pm 4,8$ лет.

Набор пациентов основной группы осуществлялся в соответствии с критериями включения: средний и пожилой возраст согласно классификации ВОЗ; мужской и женский (в постменопаузе) пол, фенотип ХСНсФВ (ФВ $\geq 50\%$), I-III ФК по NYHA, на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) с/без СД2Т, наличие показаний для выполнения планового АКШ, добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Из группы наблюдения исключались пациенты с первичными кардиомиопатиями, клапанной болезнью сердца в стадии декомпенсации, инфекционным эндокардитом, миокардитом, хронической болезнью почек С3б - С5, тяжелым поражением печени и желчевыводящих путей, острым нарушением мозгового кровообращения менее 6 месяцев до КШ, злокачественными новообразованиями, острыми или обострением хронических инфекционных/воспалительных заболеваний; другими нарушениями углеводного обмена (в виде нарушения гликемии натощак, нарушения толерантности к глюкозе, СД 1 типа и других типов СД), тяжелыми осложнениями СД2Т (заболевание артерий нижних конечностей с развитием критической ишемии, нейропатическая и нейроишемическая формы синдрома диабетической стопы).

Диагноз ХСН был установлен согласно действующим клиническим рекомендациям, стадия в соответствии с классификацией Стражеско-Василенко, фенотип с учетом ФВ ЛЖ, ФК по NYHA [Клинические рекомендации ХСН, 2020].

Для анализа результатов клинической части исследования пациенты были объединены в группы в соответствии с половой принадлежностью, наличием/отсутствием СД2Т и тяжестью течения ХСН по ФК.

Перед проведением кардиохирургического лечения (за 1 сутки) всем пациентам выполнялись сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, физикальное обследование, объективная оценка тяжести ХСН с использованием шкалы оценки клинического состояния

(ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева [Мареев В.Ю. и др., 2018] и проведением теста 6-минутной ходьбы (ТШХ). Для оценки качества жизни больных с ХСН использовался разработанный опросник (MLHFQ) [Rector T.S. et al., 1992], а для количественной оценки сопутствующей патологии - индекс коморбидности Charlson [Charlson M.E. et al., 2022]. Всем пациентам проводились общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ, эхокардиографическое исследование, а также забор крови для определения методом иммуноферментного анализа (ИФА) уровней NT-proBNP и окситоцина, а пациентам с СД2Т – гликированного гемоглобина (HbA1C).

Биоптаты миокарда УПП, забор которых осуществлялся интраоперационно на этапе канюляции правого предсердия и нижней полой вены, подвергались стандартной однотипной гистологической обработке для последующего комплексного изучения (световая микроскопия, морфометрия и иммуногистохимический (ИГХ) анализ).

Экспериментальная часть работы выполнена на 60-ти 12-месячных крысах обоего пола линии Вистар, доставленных из питомника «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Эксперимент осуществлялся с соблюдением принципов гуманности. Все этапы выполнялись в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом Министерства здравоохранения СССР №755 от 12 августа 1977 года, а также согласно «ГОСТ 33044-2014. Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики» (от 20.11.2014г, №1700-ст). Условия содержания животных соответствовали «Санитарно-эпидемиологическим требованиям к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (№ 2.2.1.3218-14 от 29.08.2014г.). Утилизация биологического материала и останков животных после их выведения из эксперимента проводилась с соблюдением правил сбора, утилизации и уничтожения биологических отходов (Приказ Минсельхоз РФ от 26.10.2020г. №626 «Об утверждении Ветеринарных правил перемещения, хранения, переработки и утилизации биологических отходов»).

В соответствии с задачами исследования животные были разделены на 3 группы: А) **интактные** (6 самцов и 6 самок); В) с **ЭСН** (12 самцов и 12 самок); С) с **ЭСН в сочетании с ЭСД2Т** (12 самцов и 12 самок).

Моделирование **ЭСН** осуществлялось путем подкожного введения в течение 14 суток 0,1 мл 1% раствора мезатона с последующим плаванием до глубокого утомления [Лискова Ю.В. и др., 2013, 2014]. С 7 по 14 сутки эксперимента 12 животным с ЭСН (6 самцам и 6 самкам) вводили раствор окситоцина («Гедеон Рихтер», Венгрия) в дозе 0,5 Ед/кг внутримышечно.

Моделирование **ЭСН в сочетании с ЭСД2Т** было выполнено по разработанной нами методике [Патент на изобретение №2817822]. В течение 42 суток животные содержались на высокожировой диете (ВЖД). На 21-е сутки эксперимента для поэтапного формирования комбинированной патологии животным однократно внутривенно вводили 2,5% раствор никотинамида («Sigma Aldrich», США) в дозе 250 мг/кг и стрептозотоцина (СТЗ) («Sigma Aldrich», США) в дозе 40 мг/кг с целью развития ЭСД2Т [Islam M.S. et al., 2007]. С 28-х по 42-е сутки эксперимента ежедневно вводили 1% раствор мезатона («Гедеон Рихтер», Венгрия) внутримышечно в дозе 0,5 мл/кг на фоне физической нагрузки в виде плавания в резервуаре с водой в течение 20-30 минут. С 35-х по 42-е сутки 12 животным (6 самцам + 6 самкам) наряду с мезатоном ежедневно вводили раствор окситоцина («Гедеон Рихтер», Венгрия) в дозе 0,5 Ед/кг массы тела внутримышечно.

В процессе эксперимента животных взвешивали: до начала исследования, на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е и 42-е сутки ВЖД; а также определяли уровень гликемии: перед введением СТЗ, на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е, 21-е сутки после его введения глюкометром «One Touch Select plus» с использованием соответствующих тест-полосок («LifeScan», США). На 42-е сутки проводился забор крови для определения уровня NT-proBNP («Вектор-Бест», Россия) и окситоцина («Cloud-Clone Corp», Китай) методом ИФА и трансторакальная эхокардиография. Из эксперимента животных выводили под эфирным рауш-наркозом, после чего забирали миокард ЛЖ для комплексного гистологического анализа.

Комплексное гистологическое исследование миокарда. В качестве объектов комплексного гистологического исследования были использованы биоптаты миокарда УПП пациентов с различными ФК ХСНсФВ с/без СД2Т и миокард ЛЖ экспериментальных животных.

Выполнялась стандартная гистологическая проводка полученного миокарда с фиксацией в 10% забуференном нейтральном растворе формалина с последующим обезвоживанием. Далее материал заливали в парафин и изготавливали серийные срезы толщиной 4-5 мкм на микротоме «Leica SM2000 R» (Германия), образцы фиксировали на стекла с поли-L-лизинным покрытием. Для световой микроскопии депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином, для изучения соединительнотканых структур - пикрофуксином по Ван-Гизону [Ноздрин В.И. и др., 2006].

Для определения экспрессии белков caspase-3, bcl-2, ki-67 срезы инкубировали с соответствующими кроличьими поликлональными антителами («Affinity Biosciences», Китай) в разведении 1:50 с использованием стрептавидин-биотин-пероксидазной системы для проведения ИГХ реакций «IS086 IHC Support Pack» («Cloud-Clone Corp», Китай) с докрасиванием образцов водным раствором гематоксилина Майера. ИГХ реакция считалась положительной при окрашивании ядер (caspase-3, ki-67), цитоплазмы и клеточной мембраны КМЦ (bcl-2) в коричневый цвет. Для определения экспрессии окситоциновых рецепторов (OxR) на сердечных миоцитах срезы инкубировали с одноименными поликлональными кроличьими антителами к Anti-OXR (AB1) («Cloud-Clone Corp», Китай) в разведении 1:100. Оценка иммунной реакции производилась с помощью системы детекции стрептавидин-биотин-пероксидазы («IS086 IHC Support Pack», «Cloud-Clone Corp», Китай) с последующим докрасиванием водным раствором гематоксилина Майера. КМЦ с окрашиванием структур в коричневый цвет считались иммунопозитивными.

Комплексное изучение изготовленных микропрепаратов проводили на микроскопе МХ-300Т «MikroOptix» (тринокулярный) (Австрия) при увеличении $\times 400$. Выведение изображения на экран внешнего компьютера и фотографирование осуществлялось с помощью видеонасадки «ToupTek Photonics» (Китай). Морфометрический [Автандилов Г.Г., 1990] и ИГХ [Kumar G.L. et al., 2011] анализы микропрепаратов выполняли в соответствии с существующими стандартами с использованием программы «ImageJ 1.48v» (США). Предварительно выполнялась калибровка электронной линейки (величина деления 50 мкм).

Уровень экспрессии caspase-3, bcl-2, ki-67 определяли, как соотношение числа иммунопозитивных КМЦ в случайно выбранных 20 полях зрения к общему числу клеток, выраженное в %. Оценку степени экспрессии OxR осуществляли полуколичественным методом. Подсчитывали число позитивных (окрашенных) КМЦ в случайно выбранных 20 полях зрения с последующим делением на общее число клеток, принятых за 100%. Интерпретация результата: (-) – нет иммунопозитивных клеток; (+) – легкая экспрессия (при 1-5 окрашенных КМЦ); (++) – умеренная экспрессия (при окрашивании >5 КМЦ); (+++) – высокая степень экспрессии (при окрашивании почти всех КМЦ).

Количественный анализ морфометрических параметров миокарда включал измерение диаметра (d) КМЦ и их ядер (мкм), ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО), площади (S) ядер КМЦ (мкм²), S цитоплазмы КМЦ (мкм²), объемной плотности (ОП) КМЦ (%), ОП стромальных соединительнотканых компонентов (%), паренхиматозно-стромального отношения (ПСО), ОП капилляров (%), d синусоидов (мкм), d артериол (мкм), толщины стенки артериол (мкм), радиуса (r) просвета артериол (мкм), расчет трофического индекса (ОП капилляров/ОП стромы), индекса Керногана (толщина стенки артериол/радиус просвета артериол), определение числа двоядерных КМЦ. Объем выборки при морфометрическом исследовании составлял не менее 20 полей зрения для каждого наблюдения (увеличение $\times 400$, тестовая площадь 0,25 мм²). Оценка ОП структур миокарда проводилась путем наложения квадратной сетки (Pt=225) на микрофотографии при стандартном увеличении $\times 400$ [Автандилов Г.Г., 1990].

Статистический анализ полученных данных выполнялся с использованием программы Statistica 12.0 (Statsoft, США). Нормальность распределения признаков оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе данных >50) и критерия Колмогорова-Смирнова (при числе данных <50). Количественные признаки представляли в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) при нормальном распределении или в виде медианы (Me) и межквартильного интервала ($Q1;Q3$) при отсутствии нормального распределения. Качественные переменные были определены и представлены в виде относительных долей (%) от общей выборки, обладающей данным признаком. Статистическую значимость различий количественных данных определяли по U-критерию Манна-Уитни (при распределении, отличном от нормального) и по t-критерию Стьюдента (в случае нормального распределения), качественных данных - с использованием критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность Йейтса. Изучение взаимосвязи между отдельными признаками проводили путем расчета коэффициента линейной корреляции Спирмена. Корреляции оценивались по силе, направлению и статистической значимости силы связи. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашей работы показали, что пациенты обоего пола с ХСНсФВ как без диабета, так и с СД2Т достоверно не отличались по возрасту, при этом последние имели тенденцию к более тяжелому течению ХСН (чаще ФК III – 21/13 человек, $p=0,106$; меньшее расстояние при ТШХ - $315,8 \pm 47,7/325,7 \pm 59,6$ м, $p=0,178$) и низкому качеству жизни. Клинический профиль больных с ХСНсФВ в сочетании с СД2Т характеризовался более выраженной степенью АГ ($p=0,043/0,022$ для АГ 2 и 3 степени соответственно), ИБС с высокой частотой в анамнезе первичных и повторных случаев инфаркта миокарда ($p=0,046$), ожирения и более высоким индексом коморбидности ($p=0,000002$).

Женщины с ХСНсФВ и СД2Т имели несколько большее бремя сопутствующей патологии, достоверно более низкое качество жизни ($p=0,0004$) по сравнению с мужчинами, что согласуется с другими исследованиями [Sotomi Y. et al., 2021; Kaur G., Lau E., 2022].

В структуре коморбидной нагрузки в женской когорте с ДФ ХСНсФВ преобладали варикозная болезнь нижних конечностей ($p=0,0005$), дисциркуляторная энцефалопатия ($p=0,006$), а у мужчин – острое нарушение мозгового кровообращения ($p=0,007$) и язвенная болезнь ($p=0,007$). Интересным наблюдением является то, что индекс массы тела был достоверно больше у женщин без диабета в сравнении с мужчинами этой же группы ($p=0,000008$), а при ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, сопоставим ($p=0,879$). В когорте мужчин с СД2Т также установлена более высокая распространенность фибрилляции предсердий в сравнении с мужчинами с ХСНсФВ без диабета ($p=0,013$). В ранее представленной работе Токсанбаевой Г.Т. и соавт. (2015) было показано, что гипергликемия наряду с АГ является независимым предиктором развития фибрилляции предсердий.

Оценка лабораторных данных у исследуемых пациентов показала, что уровень гликемии был закономерно выше при СД2Т, чем в группе с ХСН без диабета ($p < 0,001$). В представленных ранее работах было установлено, что интенсивный гликемический контроль ($HbA1C < 7\%$) у пациентов с диабетом связан с худшим прогнозом [Lejeune S. et al., 2021]. Значения $HbA1C$ в нашей когорте с ХСН в сочетании с СД2Т составили $7,1 [6,3; 8,2] \%$, достоверно не отличаясь с учетом пола, что соответствует диапазону целевых уровней гликемии.

В выполненном исследовании все пациенты с ХСНсФВ на фоне ИБС и АГ относились к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска. Обращает внимание, что данные липидного профиля у исследуемых групп находились в пределах целевых значений независимо от наличия СД2Т, что, вероятно, связано с эффективной гиполипидемической терапией, проводимой на этапах подготовки к КШ.

Анализ других биохимических показателей крови при ДФ ХСНсФВ выявил значимое повышение уровня мочевины ($p=0,0002$) и тенденцию к повышению креатинина ($86,1 [73,3;$

103,5] / 81,4 [74,0; 91,5] мкмоль/л с/без СД2Т, соответственно, $p=0,315$) в сыворотке крови по сравнению с группой без диабета. Данный факт, вероятно, обусловлен более выраженным поражением почек в условиях хронической гипергликемии. При этом обследуемые мужчины с ХСНсФВ независимо от наличия СД2Т имели наиболее высокие показатели креатинина ($p=0,015$) и мочевины ($p=0,001$), нарастающие с тяжестью ХСН, а женщины более низкие значения скорости клубочковой фильтрации (80,8 [63,8;98,5] / 67,8 [56,2;84,3] мл/мин/1,73 м² – для мужчин и женщин с ДФ ХСН соответственно). Полученные нами результаты согласуются с другими работами, где показано, что у женщин наблюдался более высокий риск развития диабетической нефропатии и быстрое снижение функции почек по сравнению с мужчинами [Sridhar V.S. et al., 2022; Zhang F. et al., 2024].

Фундаментальной основой синдрома ХСН является ремоделирование сердца, характеризующееся комплексом структурно-функциональных изменений в ответ на его повреждение [Калюжин В.В. и др., 2016]. В рамках нашей работы анализ показателей ЭХО-КГ выявил более выраженные нарушения функции правых и левых отделов сердца при ХСН в условиях хронической гипергликемии в сравнении с больными без диабета (табл. 1).

Сравнительный анализ результатов ЭХО-КГ в группах ХСН внутри пола показал, что у мужчин с СД2Т значения КСР ($p=0,008$), КСО ($p=0,005$), толщины МЖП ($p=0,002$), размера ПЖ ($p=0,00004$), систолического давления в легочной артерии ($p=0,025$) были достоверно больше. При этом ФВ ($p=0,00003$), ФУ ($p=0,002$), ИГФ ЛЖ ($p=0,00008$) значимо меньше, чем у мужчин без диабета. У женщин с ДФ ХСНсФВ наблюдалось более высокое соотношение Е/А в сравнении с женщинами без диабета ($p=0,038$).

Установленные в рамках диссертационного исследования значимо меньшие значения ФВ ЛЖ при ДФ ХСНсФВ, вероятно, обусловлены увеличением массы миокарда ЛЖ на фоне прогрессирующей гипертрофии, ассоциированной с глюкозо- и липотоксичностью. Как было показано ранее, рост массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) является независимым фактором риска снижения ФВ ЛЖ [Drazner M.H. et al., 2004]. В работе Peng K. et al. (2023), изучавших когорту пациентов с ХСНсФВ и СД2Т, была установлена большая толщина ЗС ЛЖ, ММЛЖ, давление наполнения ЛЖ, что частично соотносится с полученными нами данными.

Таблица 1

Сравнительный анализ эхокардиографических параметров у пациентов с ХСНсФВ в зависимости от наличия/отсутствия СД2Т, М±SD

Показатель	Пациенты с ХСНсФВ и СД2Т, n=60	Пациенты с ХСНсФВ, n=60	p
МЖП, мм	13,5±1,9	13,1±2,0	0,099
ЗСЛЖ, мм	10,1±1,4	10,3±1,8	0,549
ММЛЖ, г	231,2±79,7	221,1±72,3	0,560
ИММ ЛЖ, г/м ²	118,1±36,9	114,8±35,0	0,628
ФВ ЛЖ, %	51,7±2,8	61,9±8,4	0,002
ФУ, %	31,7±5,0	33,0±5,3	0,308
КДО ЛЖ, мл	131,8±44,6	122,8±37,7	0,385
КСО ЛЖ, мл	58,3±30,3	48,5±19,6	0,120
КДР ЛЖ, мм	51,4±7,7	49,9±6,8	0,442
КСР ЛЖ, мм	35,5±6,8	33,3±6,2	0,204
УО, мл	74,0±21,2	74,7±23,8	0,735
Объем ЛЖ, мл	219,8±75,6	211,1±68,8	0,578
ИГФ ЛЖ	24,5±6,3	25,4±4,5	0,042
ЛП, мм	40,6±5,5	38,8±4,6	0,108
Объем ЛП, мм	72,3±18,6	66,8±18,7	0,101
ИОЛП, мл/м ²	37,1±8,4	34,6±9,7	0,043
ПЖ, мм	28,0±3,3	26,6±3,9	0,044
ПП 1, мм	41,2±4,3	40,9±4,1	0,350
ПП 2, мм	50,1±8,1	48,6±5,4	0,037
СДЛА, мм рт. ст.	29,3±6,1	27,1±4,9	0,031

Примечание к таблицам 1-2: ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ИГФ – индекс глобальной функции, ИММ – индекс массы миокарда, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, КДО – конечно-диастолический объем, КДР – конечно-диастолический размер, КСО – конечно-систолический объем, КСР – конечно-систолический размер, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса, ФУ – фракция укорочения волокон; различия достоверны при $p < 0,05$.

В нашей работе изучались особенности структурно-функциональной перестройки сердца у пациентов с ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, с учетом половой принадлежности. У мужчин установлены существенно большие показатели КДР ($p=0,0001$), КСР ($p=0,000001$), КДО ($p=0,00003$), КСО ($p=0,00002$), УО ($p=0,004$), толщина МЖП ($p=0,010$) и ЗСЛЖ ($p=0,009$), ММЛЖ ($p=0,0003$), ИММЛЖ ($p=0,009$), объем ЛЖ ($p=0,0003$) и ЛП ($p=0,048$), вместе с тем значения ФВ ЛЖ ($p=0,00008$), ФУ ($p=0,00004$) и ИГФ ЛЖ ($p=0,027$) – значимо меньше, чем у женщин с ХСН, протекающей на фоне СД2Т. Подобные результаты были получены и в ранее опубликованных работах [Chung A.K. et al., 2006; Sorimachi H. et al., 2019].

Сравнительный анализ результатов ЭХО-КГ показал, что у пациентов с ДФ ХСНсФВ чаще встречалась диастолическая дисфункция (ДД) 2 типа ($p=0,028$) (рис. 1), с существенным преобладанием в диабетической женской когорте ($p=0,003$) (рис. 2). Распространенность ДД 2-го типа у больных с диабетом ряд исследователей объясняет более выраженной гипертрофией миокарда, нарушающей растяжимость КМЦ, и фиброзом, повышающим его жесткость и усугубляющим диастолическую дисфункцию сердца [Redfield M.M. et al., 2005; Kajstura J. et al., 2010].

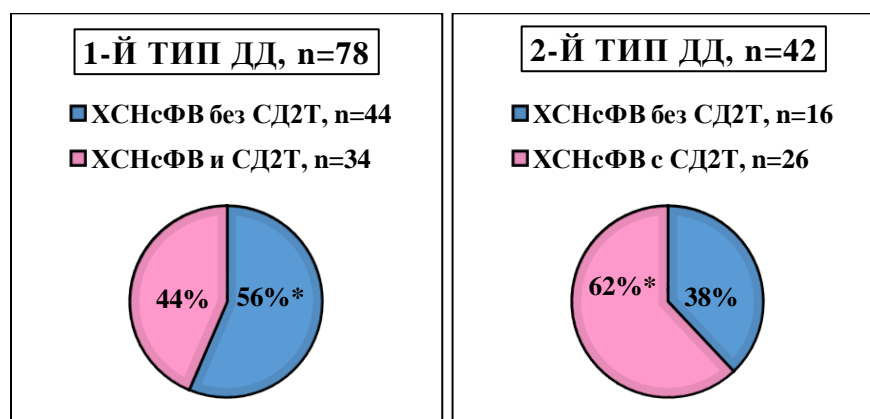


Рисунок 1. Типы диастолической дисфункции у пациентов с ХСНсФВ в зависимости от анамнеза СД2Т. *Примечание:* ДД – диастолическая дисфункция, СД2Т – сахарный диабет 2 типа, ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; * – $p < 0,05$ различия в группах пациентов с/без СД2Т.

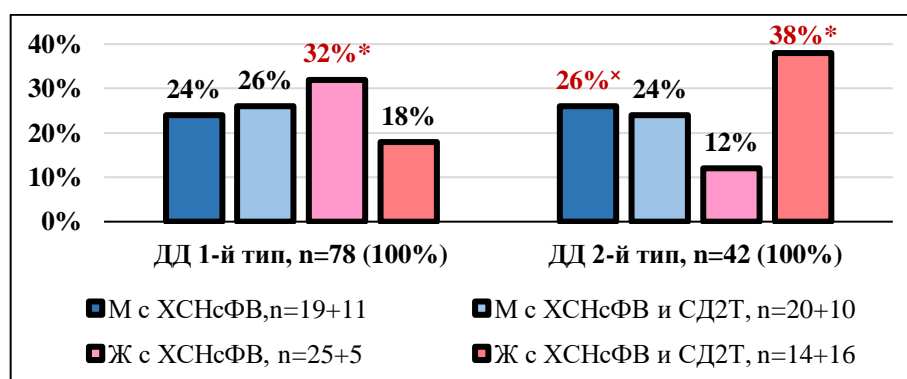


Рисунок 2. Сравнительный анализ типов диастолической дисфункции у пациентов с ХСНсФВ в зависимости от пола и наличия СД2Т. *Примечание:* ДД – диастолическая дисфункция, Ж – женщины, М – мужчины, СД2Т – сахарный диабет 2 типа, ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; *– $p < 0,05$ различия между женщинами с/без СД2Т; *– $p < 0,05$ различия между женщинами и мужчинами без СД2Т.

Оценка типов ремоделирования ЛЖ у пациентов в нашей работе показала, что независимо от наличия СД2Т и половой принадлежности у всех обследуемых с ХСНсФВ преобладала эксцентрическая гипертрофия (26/24 человека с/без СД2Т соответственно) (рис. 3) с некоторой тенденцией к превалированию в группе с диабетом (рис. 4).

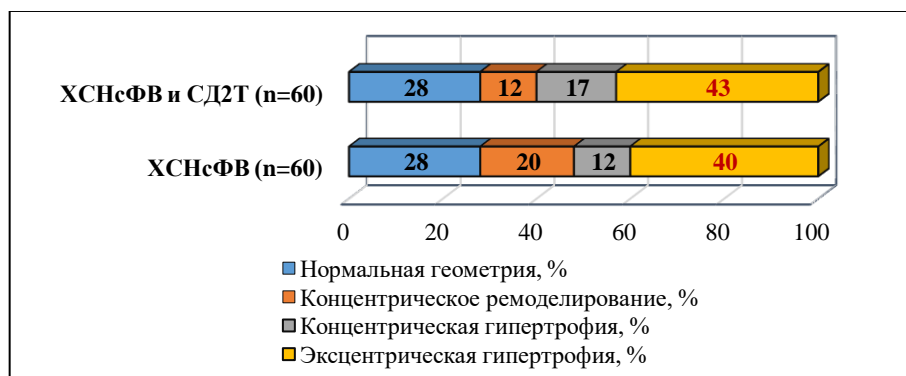


Рисунок 3. Типы ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с ХСНсФВ в зависимости от наличия СД2Т. *Примечание:* СД2Т – сахарный диабет 2 типа, ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

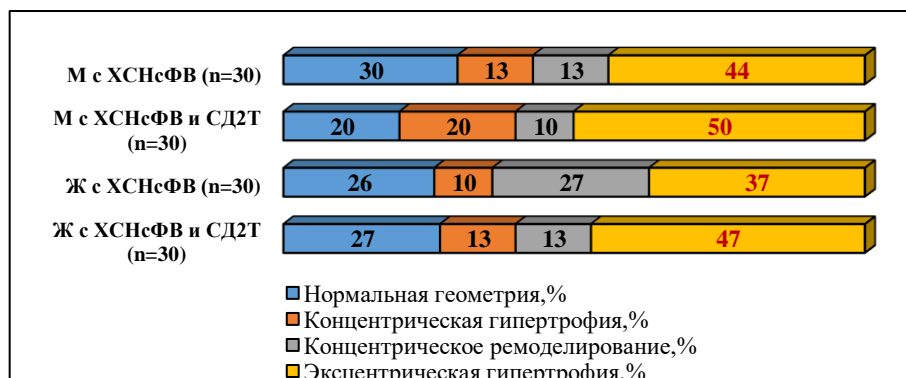


Рисунок 4. Типы ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с ХСНсФВ с/без СД2Т в зависимости от пола. *Примечание:* Ж – женщины, М – мужчины, СД2Т – сахарный диабет 2 типа, ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Нами установлены особенности эхокардиографических параметров в зависимости от тяжести течения ХСН (по ФК) с учетом пола и наличия СД2Т. Интересным наблюдением является то, что увеличение ФК при ХСНсФВ в сочетании с диабетом сопровождалось тенденцией к уменьшению линейных и объемных показателей ЛЖ, массы миокарда на фоне увеличения правых отделов сердца и систолического давления в ЛА у мужчин с диабетом (табл. 2). У женщин в нашем исследовании нарастание тяжести ХСН не приводило к значимым изменениям данных ЭХО-КГ.

Таблица 2

Сравнительная характеристика ЭХО-КГ данных мужчин с СД2Т в зависимости от
ФК ХСНсФВ, М±SD

Показатель	ХСНсФВ и СД2Т (n=30)			p		
	ФК I {1}, n=2	ФК II {2}, n=19	ФК III {3}, n=9	{1-2}	{1-3}	{2-3}
МЖП, мм	14,5±0,7	14,5±1,7	13,4±1,8	0,982	0,194	0,146
ЗСЛЖ, мм	11,0±0,0	10,7±1,3	10,1±1,4	0,747	0,400	0,302
ММЛЖ, г	335,6±145,4	268,3±76,9	249,8±65,2	0,283	0,194	0,538
ИММ ЛЖ, г/м ²	158,9±65,0	131,7±34,8	121,5±31,6	0,333	0,225	0,463
ФВ ЛЖ, %	57,0±9,9	52,6±7,6	53,6±5,0	0,453	0,465	0,731
ФУ, %	32,5±0,7	28,4±5,2	30,2±2,1	0,288	0,179	0,318
КДО ЛЖ, мл	174,5±55,9	157,6±42,9	142,8±31,1	0,609	0,272	0,362
КСО ЛЖ, мл	75,5±38,9	75,1±28,6	70,9±29,1	0,986	0,850	0,720
КДР ЛЖ, мм	58,5±7,8	55,1±7,6	54,0±8,2	0,557	0,500	0,730
КСР ЛЖ, мм	40,5±9,2	40,0±6,7	38,0±8,3	0,923	0,712	0,500
Объем ЛЖ, мл	319,6±138,5	255,5±73,2	235,0±60,4	0,283	0,173	0,471
ИГФ ЛЖ	23,4±6,1	22,7±3,6	22,5±3,2	0,788	0,753	0,912
УО, мл	98,5±16,3	82,5±19,5	76,6±18,2	0,279	0,153	0,451
ЛП, мм	41,0±5,7	43,5±5,9	38,0±5,9	0,578	0,533	0,037
Объем ЛП, мм	65,0±31,1	79,5±17,2	74,6±19,3	0,299	0,573	0,045
ИОЛП, мл/м ²	36,2±6,4	39,3±8,0	37,5±8,3	0,604	0,839	0,589
ПЖ, мм	23,5±2,1	28,7±2,8	29,1±3,0	0,021	0,038	0,750
ПП 1, мм	41,0±2,8	42,8±3,9	43,0±5,9	0,524	0,664	0,933
ПП 2, мм	45,0±2,8	50,0±12,0	50,9±5,7	0,577	0,200	0,826
СДЛА, мм рт. ст.	20,5±0,7	29,5±4,9	27,4±3,9	0,021	0,040	0,289

Изменения ЭХО-КГ параметров при увеличении ФК ХСН, аналогичные нашим пациентам, описывались и ранее [Kou S. et al., 2014]. Наличие половых особенностей в ремоделировании миокарда, на наш взгляд, связано с исходным разным составом клеток мужского и женского сердца, различиями во взаимодействии клеток миокарда с внеклеточным матриксом при повреждении, более низкой скоростью запрограммированной гибели КМЦ и их высоким регенераторным потенциалом у женщин [Mallat Z. et al., 2001; Legato M.J. et al., 2010; Walker C.J. et al., 2021].

Необходимо отметить, что независимо от тяжести течения ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, наблюдалась общая тенденция к более низким значениям ФВ ЛЖ у мужчин и выраженному нарушению диастолической функции в когорте женщин, что отмечено и другими исследователями [Sorimachi H. et al., 2019]. Превалирование ДД у женщин с ХСН, по мнению Barton M. et al. (2020), может быть связано с ингибированием кардиопротективного действия эстрогенов в постменопаузе и развитием коронарной микрососудистой дисфункции.

Использование биомаркеров является важным инструментом диагностики, мониторинга течения ХСН, анализа эффективности лечения, а также изучения ее сложной патофизиологии. Согласно клиническим рекомендациям, определение NT-proBNP остается «золотым стандартом» для диагностики сердечной недостаточности [Клинические рекомендации по ХСН, 2020, 2024]. Вместе с тем, лабильность концентрации NT-proBNP под влиянием многочисленных факторов, пола, возраста, неоднозначность его уровня при фенотипе ХСНсФВ, вызывает необходимость в поиске новых высокочувствительных биомолекул [González A. et al., 2022].

Результаты нашего исследования показали, что уровень NT-proBNP находился в диапазоне нормальных значений в контрольной группе без ХСН и значимо высоких у пациентов с ХСНсФВ (табл. 3), не отличаясь достоверно в группах с/без СД2Т и с учетом половой принадлежности (табл. 4).

Таблица 3

Сравнительный анализ содержания NT-proBNP и окситоцина в крови пациентов исследуемых групп, Ме [Q1; Q2]

Показатель	Контроль n=40 {1}	ХСНсФВ n=60 {2}	ХСНсФВ и СД2Т n=60 {3}	p {1-2}	p {1-3}	p {2-3}
NT-proBNP, пг/мл	7,6 [5,1; 22,8]	396,7 [252,4; 598,8]	420,6 [309,4; 571,6]	<0,001	<0,001	0,378
Окситоцин, пг/мл	244,3 [106,7; 310,5]	236,1 [185,2; 309,4]	111,1 [90,3; 181,2]	0,014	0,0007	<0,001

Примечание: различия достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 4

Влияние пола на концентрацию NT-proBNP и окситоцина в крови пациентов исследуемых групп, Ме [Q1; Q2]

Пол	Контроль n=20М+20Ж {1}	ХСНсФВ n=30М+30Ж {2}	ХСНсФВ и СД2Т n=30М+30Ж {3}	p {1-2}	p {1-3}	p {2-3}
NT-proBNP, пг/мл						
м	8,5 [5,1; 24,1]	396,7 [207,6; 607,0]	476,7 [277,8; 566,1]	<0,001	<0,001	0,594
ж	7,6 [2,5; 20,3]	394,3 [307,7; 513,7]	407,0 [313,0; 577,1]	<0,001	<0,001	0,612
Окситоцин, пг/мл						
м	291,1 [101,2; 298,2]	265,2 [155,6; 311,1]	171,4 [111,1; 222,2]	0,005	0,038	0,0004
ж	278,2 [178,2; 286,4]	200,5 [186,4; 303,7]	96,1 [84,4; 111,1] ^	0,00003	0,049	<0,001

Примечание: достоверность различий $p < 0,05$ между мужчинами и женщинами: * - в группе «контроль», ^ - «ХСНсФВ», ^ - «ХСНсФВ и СД2Т».

Отсутствие гендерных различий в концентрации NT-proBNP в нашей работе, вероятно, обусловлено клиническими особенностями участников выборки с высокой распространенностью ожирения в когорте женщин с ХСНсФВ [Beleigoli A.M. et al., 2009]. Оценка уровня NT-proBNP с учетом тяжести течения ХСН выявила ряд различий. У женщин с ДФ ХСНсФВ нарастание ФК сопровождалось достоверным увеличением концентрации NT-proBNP ($p=0,046$) (рис. 5), а в группе мужчин ($p=0,516$) наблюдалась лишь тенденция к его росту при прогрессировании заболевания (рис. 6).

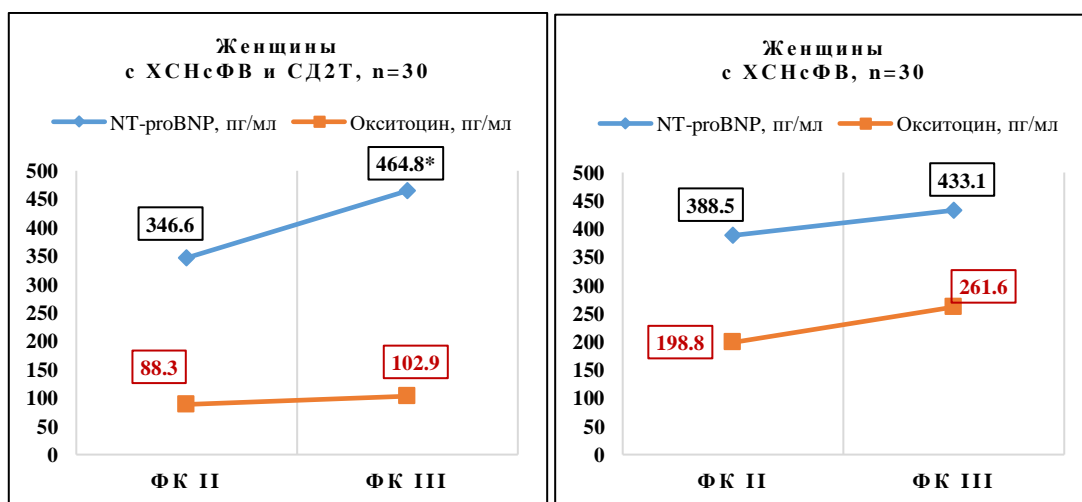


Рисунок 5. Влияние тяжести ХСНсФВ на содержание NT-proBNP и окситоцина в крови у женщин. Примечание: * - достоверность различий $p < 0,05$ в группах «ФК II» - «ФК III».

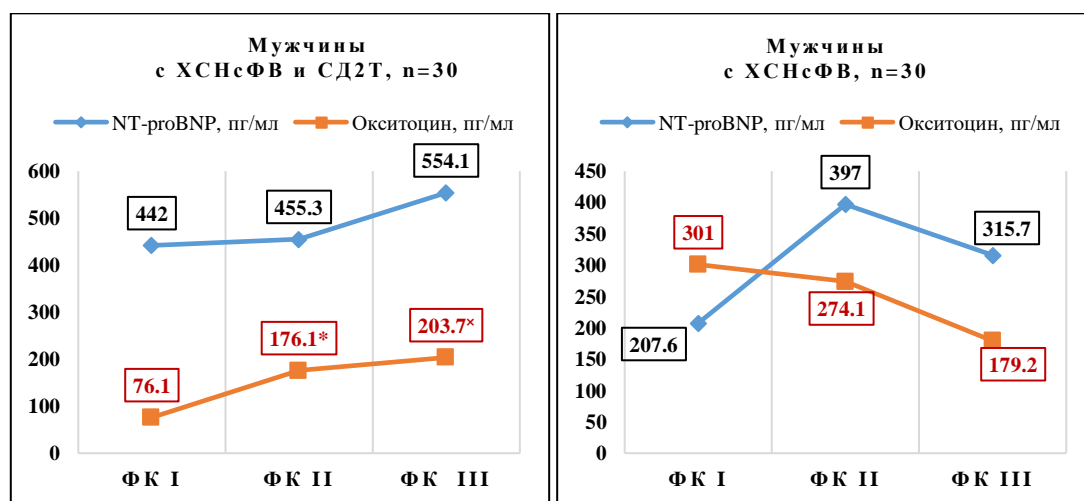


Рисунок 6. Влияние тяжести ХСНсФВ на содержание NT-proBNP и окситоцина в крови у мужчин. *Примечание:* * - достоверность различий $p < 0,05$ в группах: * - «ФК I» - «ФК II», * - «ФК I» - «ФК III», ^ - «ФК II» - «ФК III».

Нами установлено, что уровень NT-proBNP положительно коррелировал с возрастом ($r=0,16$, $p=0,048$), индексом коморбидности ($r=0,25$, $p=0,005$) и отрицательно с ТШХ ($r=-0,18$, $p=0,043$). Полученные данные согласуются с рядом исследований, показавших, что уровень NT-proBNP существенно возрастает с увеличением возраста [González A. et al., 2022], тяжести ХСН и коморбидной патологии [Dunlay S.M. et al., 2019]. Отсутствие достоверных корреляций NT-proBNP с большинством ЭХО-КГ параметров в нашей работе, вероятно, связано с особенностями ремоделирования миокарда при фенотипе ХСНсФВ.

Поиск общих патофизиологических сигнальных путей, объединяющих ХСНсФВ и СД2Т, привел нас к изучению окситоцинергической системы, имеющей плеiotропный протективный потенциал при различной кардиометаболической патологии [Ding C. et al., 2019; Jankowski M. et al., 2020]. Данных о роли системы Ох в развитии ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, при анализе отечественной и зарубежной литературы нами не обнаружено.

По результатам проведенной работы были получены интересные факты о уровне Ох в зависимости от наличия ХСН и тяжести ее течения, СД2Т и пола. Установлено, что в контрольной группе концентрация Ох оказалась значимо выше в сравнении с пациентами с ХСН. В когорте с ДФ ХСНсФВ наблюдались достоверно более низкие уровни Ох в крови по сравнению с пациентами с ХСН без диабета (табл. 3). Данный факт гипотетически расценивается нами, как повышенный расход Ох и вероятное истощение центральных и локальных резервов его синтеза в условиях хронической гипергликемии и длительного «вялотекущего» воспаления при ДФ ХСНсФВ.

Выявлены половые различия в содержании Ох в крови у пациентов исследуемых групп (табл. 4). Существенно низкие значения Ох в крови у женщин с ХСН и диабетом в сравнении с мужчинами (табл. 4) могут быть обусловлены как гипоэстрогенным статусом [Quintana D.S. et al., 2024], так и высокой распространенностью избыточной массы тела и ожирения в постменопаузе, способствующих снижению активности окситоцинергической системы [Kerem L. et al., 2021].

Интересным наблюдением, на наш взгляд, является то, что прогрессирование ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, у мужчин сопровождалось достоверным ростом ($p=0,022$ – для ФК I-II, $p=0,043$ – для ФК I-III) (рис. 6), а у женщин тенденцией к увеличению Ох в крови ($p=0,25$) (рис. 5).

Корреляционный анализ уровня Ох крови с клиническими данными при ДФ ХСНсФВ показал достоверные отрицательные взаимосвязи с возрастом ($r=-0,08$, $p=0,036$), индексом массы тела ($r=-0,10$, $p=0,027$), АГ 3 степени ($r=-0,18$, $p=0,050$), коморбидной нагрузкой ($r=-0,28$, $p=0,002$) и качеством жизни ($r=-0,17$, $p=0,040$) у пациентов обоего пола, при этом у мужчин

выявлена положительная корреляция с ХСН ФК I ($r=0,31$, $p=0,048$), отрицательная - с ИБС ФК III ($r=-0,44$, $p=0,021$), а у женщин отрицательная связь с инфарктом миокарда ($r=-0,22$, $p=0,050$). Оценка взаимосвязи Ох с лабораторными данными выявила отрицательную корреляцию с уровнем глюкозы ($r=-0,55$ $p<0,001$) и триглицеридов ($r=-0,20$, $p=0,025$). Данный факт подтверждает особую роль окситоцинергической системы в патофизиологии различных сердечно-сосудистых заболеваний и ХСН [Jankowski M. et al., 2020; McCook O. et al., 2021].

Примечательно, что у мужчин с диабетом и ХСН снижение Ох в крови ассоциировалось с ростом концентрации NT-proBNP ($r=-0,23$ $p=0,038$), что подчеркивает тесную взаимосвязь двух кардиопротективных систем. Подобные результаты описали Plante E. et al. (2015): Ох активировал экспрессию ОхR, а также секрецию предсердного и мозгового натрийуретических пептидов, предотвращая нарушение систолической и диастолической функции сердца у мышей с ожирением и сахарным диабетом.

Нами определены гендерные особенности взаимосвязей Ох с показателями ЭХО-КГ. У женщин выявлены более сильные отрицательные корреляции Ох с толщиной задней стенки (ТЗС) ЛЖ ($r=-0,44$, $p=0,030$), МЖП ($r=-0,48$, $p=0,018$), ИММЛЖ ($r=-0,52$, $p=0,009$), а у мужчин с толщиной МЖП ($r=-0,26$, $p=0,042$) при ДФ ХСН, демонстрируя, что выраженная гипертрофия миокарда ассоциирована с низкой концентрацией Ох в крови. Наряду с этим, установлена прямая корреляция уровня Ох с распространенностью нормальной геометрии сердца ($r=0,46$, $p=0,026$) и обратная – с частотой эксцентрической гипертрофии ($r=-0,41$, $p=0,049$).

Результаты нашей работы согласуются с выводами других авторов о многогранной кардиопротективной роли Ох при различных кардиометаболических заболеваниях [Florian M. et al., 2010; Plante E. et al., 2015; Jankowski M. et al., 2016; Ding C. et al., 2019; Jankowski M. et al., 2020]. Значимо низкие уровни Ох у пациентов с диабетическим фенотипом ХСН, на наш взгляд, могут иметь важное значение для раннего выявления нарушений углеводного обмена в популяции ХСНсФВ.

Другим важным направлением нашего исследования было изучение особенностей ремоделирования сердца на основе комплексного морфологического анализа миокарда УПП у пациентов обоего пола с ХСНсФВ и СД2Т. Анализ миокарда УПП у пациентов с ХСНсФВ независимо от наличия диабета, половой принадлежности и тяжести течения выявил общие закономерности его структурно-функциональных изменений, характеризующиеся выраженным гетероморфизмом КМЦ, патологической реорганизацией клеток стромы и сосудов микроциркуляторного русла. Вместе с тем морфологический профиль миокарда пациентов с ДФ ХСНсФВ имел и свои отличительные особенности (табл. 5), выражающиеся в существенной гиперплазии цитоплазмы КМЦ на фоне уменьшения S их ядер, что на наш взгляд, связано с активацией адаптационного потенциала клеток. Гипертрофические изменения КМЦ при диабетическом повреждении сердца могут быть обусловлены прогипертрофической активностью инсулина в результате прямого взаимодействия с инсулиновыми рецепторами в КМЦ, а также путем связывания с рецепторами инсулиноподобного фактора роста-1 [Yar J. et al., 2019]. Данный факт подтверждается в нашем исследовании достоверным увеличением маркера пролиферации ki-67 в КМЦ у пациентов с ДФ ХСНсФВ по сравнению с группой без диабета (табл. 5).

Клинические и экспериментальные исследования продемонстрировали вклад различных видов программированной клеточной гибели в развитие и прогрессирование ДКМ и ХСНсФВ [Лискова Ю.В. и др., 2023; Jankowski J. et al., 2024]. Одной из наиболее изученных подпрограмм регулируемой клеточной смерти является апоптоз. В нашей работе помимо гипертрофии и высокого пролиферативного потенциала КМЦ, другой отличительной особенностью морфологического профиля миокарда пациентов с ХСНсФВ в сочетании с СД2Т было значимое преобладание апоптотической доминанты (табл. 5).

Мы предполагаем, что запуск апоптотической гибели клеток у больных с ХСНсФВ и диабетом может идти преимущественно по внутреннему пути. Главенствующую роль в его активации играет окислительный и стресс эндоплазматического ретикулума, приводящие к дисфункции митохондрий в результате дисбаланса между про- (Вах, ВНЗ) и

антиапоптотическими (Bcl-2, Bcl-xL) факторами [Park W. et al., 2023]. Это подтверждается полученными нами результатами по существенному снижению экспрессии антиапоптотического маркера bcl-2 в миокарде пациентов с ХСН, ассоциированной с СД2Т (табл. 5).

Таблица 5

Сравнительный анализ данных морфометрического и ИГХ исследования миокарда УПП пациентов с ХСНсФВ в зависимости от наличия/отсутствия СД2Т, Ме [Q1; Q3]

Параметр	ХСНсФВ и СД2Т, n=60	ХСНсФВ без СД2Т, n=60	p
Морфометрические данные			
d КМЦ, мкм	12,6 [10,7; 15,0]	12,4 [10,6; 14,5]	0,315
d ядер КМЦ, мкм	5,2 [4,4; 6,2]	5,2 [4,4; 6,4]	0,635
S ядер КМЦ, мкм ²	30,8 [24,6; 40,6]	31,5 [22,8; 40,5]	0,549
S цитоплазмы, мкм ²	163,1 [137,4; 212,4]	156,9 [120,9; 194,3]	0,018
ЯЦО, %	0,19 [0,16; 0,22]	0,20 [0,16; 0,24]	0,008
2-ядерные КМЦ, %	4,4 [2,9; 6,6]	4,7 [2,7; 6,3]	0,802
ОП КМЦ, %	41,8 [35,5; 48,2]	40,6 [32,7; 46,2]	0,077
ОП стромы, %	51,8 [44,6; 60,0]	50,4 [47,3; 61,0]	0,304
ПСО (ОП кмц / ОП стромы)	0,86 [0,62; 1,04]	0,75 [0,57; 0,96]	0,135
ОП капилляров, %	10,0 [5,5; 14,6]	8,6 [5,7; 10,9]	0,006
ТИ (ОП кап/ОП стромы)	0,24 [0,14; 0,44]	0,23 [0,15; 0,35]	0,838
d синусоиды, мкм	10,5 [8,1; 15,8]	11,3 [7,9; 14,6]	0,751
d артериолы, мкм	26,0 [21,9; 34,7]	26,4 [22,1; 33,6]	0,617
Толщина стенки артериол, мкм	8,8 [6,6; 11,8]	7,9 [6,1; 10,9]	0,298
r просвета артериол, мкм	4,0 [3,0; 6,2]	4,2 [3,2; 5,9]	0,796
Индекс Керногана	2,1 [1,4; 2,7]	1,8 [1,3; 3,0]	0,578
Иммуногистохимические данные			
Caspase-3, %	2,1 [1,0; 3,1]	1,0 [0,0; 2,0]	<0,001
Bcl-2, %	0,88 [0,0; 1,7]	0,94 [0,0; 1,9]	0,0004
Ki-67, %	2,3 [1,1; 4,0]	2,2 [1,1; 3,3]	0,049
ОxR легкая экспрессия, %	0,0 [0,0; 6,3]	46,5 [20,9; 60,6]	<0,001
ОxR умеренная экспрессия, %	26,4 [16,7; 42,9]	45,8 [33,3; 66,7]	0,000002
ОxR высокая экспрессия, %	66,7 [44,4; 80,0]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,001

Примечание к таблицам 5-9: Индекс Керногана – отношение толщины стенки к радиусу просвета артериолы, КМЦ – кардиомиоцит, ОП – объемная плотность, ПСО – паренхиматозно-стромальное отношение, СД2Т – сахарный диабет 2 типа, ТИ – трофический индекс, ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ЯЦО – ядерно-цитоплазматическое отношение, d – диаметр, ОxR – окситоциновый рецептор, r – радиус, S – площадь; при p <0,05 различия достоверны.

Необходимо отметить наличие особенностей ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда при ХСНсФВ, ассоциированной с диабетом. Изменения миокарда сопровождались достоверно более высокой экспрессией ОxR и увеличением ОП капилляров по сравнению с группой без диабета, что можно расценить как активацию компенсаторных механизмов в ответ на патологические стимулы. Вместе с тем, уровень фиброзирования миокарда не зависел от наличия СД2Т и был сопоставим в группах (табл. 5).

Нами установлено, что биологический пол вносит существенные особенности в структурно-функциональные изменения миокарда при ХСНсФВ. Морфологический профиль женщин с ХСН и диабетом в отличие от мужчин характеризовался достоверно большими размерами КМЦ и их ядер, ОП капилляров, индексом Керногана, более выраженной толщиной стенок артериол на фоне значимо меньшего их радиуса и диаметра синусоидов (табл. 6). Увеличение ОП капилляров, на наш взгляд, свидетельствует об активации ангиогенеза в миокарде в условиях длительной гипергликемии в группе женщин. В то же время увеличение индекса Керногана констатирует ухудшение пропускной способности артериол и трофики

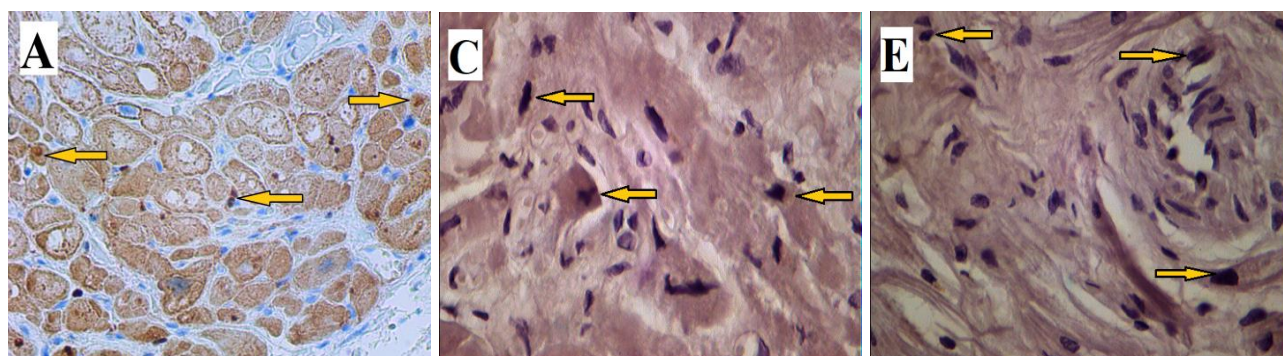
миокарда женщин. Вместе с тем уровень фиброза миокарда был сопоставим у пациентов обоего пола при ХСН, ассоциированной с СД2Т, с некоторой тенденцией к преобладанию в группе мужчин (табл. 6).

Таблица 6

Сравнительный анализ данных морфометрического и ИГХ исследования миокарда УПП пациентов с ХСНсФВ и СД2Т в зависимости от пола, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Мужчины, (n=30)	Женщины, (n=30)	p
d КМЦ, мкм	12,0 [10,3; 13,8]	12,8 [10,9; 15,3]	0,00002
d ядер КМЦ, мкм	5,0 [4,1; 5,6]	5,2 [4,5; 6,2]	0,00002
S ядер КМЦ, мкм ²	29,2 [22,3; 36,2]	30,8 [24,2; 41,6]	0,0013
S цитоплазмы, мкм ²	149,0 [119,6; 185,2]	168,1 [140,5; 238,4]	<0,001
ЯЦО, %	0,19 [0,16; 0,22]	0,18 [0,15; 0,22]	0,132
2-ядерные КМЦ, %	4,8 [3,1; 6,4]	4,5 [3,0; 6,7]	0,786
ОП КМЦ, %	40,0 [34,1; 47,0]	40,0 [30,9; 45,5]	0,380
ОП стромы, %	55,2 [49,1; 61,8]	50,9 [44,5; 60,0]	0,145
ПСО (ОП кмц / ОП стромы)	0,7 [0,6; 0,9]	0,8 [0,5; 1,0]	0,749
ОП капилляров, %	7,3 [4,6; 10,0]	11,4 [6,4; 17,3]	0,007
ТИ (ОП кап/ОП стромы)	0,22 [0,11; 0,30]	0,31 [0,15; 0,57]	0,072
d синусоиды, мкм	14,6 [10,1; 20,8]	9,6 [7,9; 12,3]	0,008
d артериолы, мкм	24,0 [22,0; 30,5]	24,1 [18,5; 38,0]	0,958
Толщина стенки артериол, мкм	7,8 [5,8; 9,2]	9,1 [7,2; 11,8]	0,058
г просвета артериол, мкм	4,8 [3,4; 6,2]	3,3 [2,6; 6,1]	0,029
Индекс Керногана	1,5 [1,2; 2,2]	2,3 [1,5; 3,6]	0,001
Caspase-3, %	2,0 [0,0; 2,1]	2,1 [1,0; 3,1]	0,0002
Bcl-2, %	0,9 [0,0; 1,8]	0,0 [0,0; 0,9]	0,00002
Ki-67, %	2,3 [1,1; 4,1]	2,2 [1,1; 3,4]	0,231
ОxR легкая экспрессия, %	5,6 [0,0; 42,9]	0,0 [0,0; 8,3]	0,049
ОxR умеренная экспрессия, %	33,3 [20,0; 50,0]	27,8 [18,2; 37,5]	0,039
ОxR высокая экспрессия, %	43,3 [0,0; 73,3]	65,0 [44,4; 80,0]	0,0007

ИГХ картина миокарда УПП при женском диабетическом фенотипе ХСН включала более высокую активность апоптоза КМЦ на фоне снижения защитных антиапоптотических механизмов, сопоставимый с мужчинами уровень регенераторного потенциала КМЦ (рис. 7) и более значимую экспрессию ОxR (рис. 8). Мы полагаем, что половые особенности реорганизации миокарда при ДФ ХСН связаны с рядом факторов: исходными различиями в составе клеток сердца, сохраняющимися при старении и патологии; влиянием половых гормонов на сигнальные пути ремоделирования миокарда; участием микроРНК и эпигенетики [Martin T.G. et al., 2024].



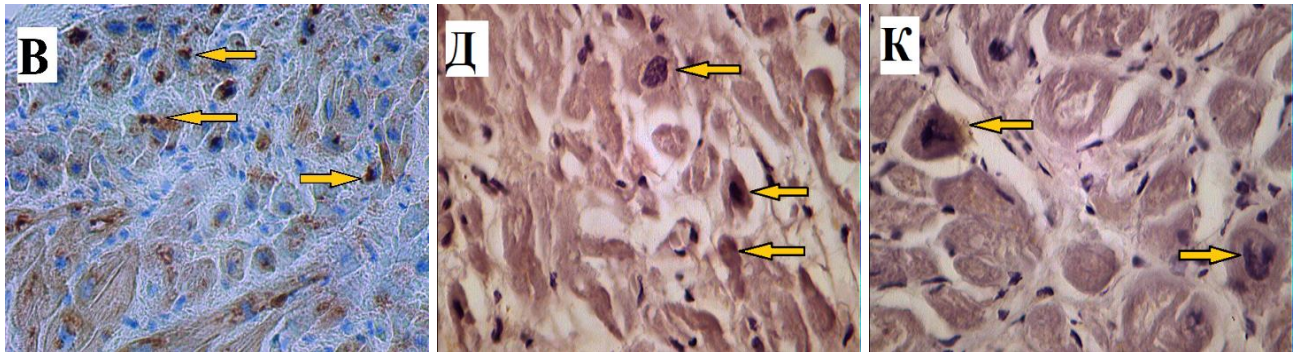


Рисунок 7. Фрагменты миокарда УПП пациентов с ХСНсФВ и СД2Т. А – женщина, ФК III; В – мужчина, ФК III; ИГХ-окраска с антителами к ki-67, стрелками указаны иммунопозитивные ядра КМЦ. С – женщина, ФК III; Д – мужчина, ФК III; ИГХ-окраска с антителами к bcl-2, стрелками указано иммунопозитивное окрашивание цитоплазмы и мембран КМЦ. Е – женщина, ФК III; К – мужчина, ФК III; ИГХ-окраска с антителами к caspase-3, стрелками указаны иммунопозитивные ядра КМЦ. Ув. $\times 400$.

По литературным данным апоптоз КМЦ преобладает в миокарде мужчин вследствие большей устойчивости сердечных миоцитов женщин к цитотоксическим стимулам [Bozkurt B. et al., 2017]. Стоит отметить, что согласно полученным нами результатам, диабет существенно активировал апоптоз КМЦ у пациентов обоего пола по сравнению с группой без СД2Т ($p=0,0019/<0,001$ для мужчин и женщин соответственно). Однако, у женщин с ХСН, ассоциированной с диабетом, экспрессия маркеров апоптоза оказалась значимо выше, а антиапоптотических (bcl-2) ниже, чем у мужчин (табл. 6).

В литературе представлено крайне мало данных о влиянии тяжести течения ХСНсФВ на морфофункциональную реорганизацию миокарда у пациентов с СД2Т. Согласно данным нашей работы, прогрессирование ХСН сопровождалось нарастанием признаков патологического ремоделирования миокарда (табл. 7).

Миокард мужчин с увеличением ФК ХСНсФВ, протекающей на фоне СД2Т, характеризовался уменьшением размеров сердечных миоцитов и их ядер, нередко с признаками кариопикноза, что отмечено в других работах [Tan W. et al., 2021]. Кроме того, наблюдалась тенденция к уменьшению числа двуядерных КМЦ, что на наш взгляд, говорит о снижении пластичности миокарда и истощении компенсаторных процессов в условиях хронической гипергликемии. На этом фоне происходило существенное снижение ОП КМЦ и нарастание ОП соединительнотканых элементов стромы (табл. 7), что согласуется с ранее опубликованными данными [Pezel T. et al., 2021].

Значительных изменений претерпевало микроциркуляторное русло (МЦР) миокарда. Интересным наблюдением является факт значимого снижения ОП капилляров при II ФК и увеличение при III ФК ХСН в миокарде мужчин, что можно объяснить активацией адаптационных механизмов при нарастании тяжести заболевания. При этом одновременно наблюдалось уменьшение радиуса просвета артериол, увеличение индекса Керногана и диаметра синусоидов, что, на наш взгляд, подтверждает усиление микроциркуляторной дисфункции с увеличением тяжести ХСН (табл. 7). Kanamori H. et al. (2021) описали, что утолщение базальной мембраны капилляров нарушает приток кислорода и питательных веществ, усугубляя метаболические нарушения в миокарде и приводя к дисфункции КМЦ вследствие гипоперфузии.

Таблица 7

Сравнительный анализ данных морфометрического и ИГХ исследования миокарда УПП мужчин с СД2Т в зависимости от ФК ХСНсФВ, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Мужчины с ХСНсФВ и СД2Т, n=30			p		
	ФК I {1}	ФК II {2}	ФК III {3}	p {1-2}	p {1-3}	p {2-3}
Морфометрический анализ						
d КМЦ, мкм	13,1 [11,6;15,1]	12,5 [10,9;14,6]	11,6 [10,1;14,1]	0,053	0,030	0,265
d ядер КМЦ, мкм	5,2 [4,5;6,7]	4,7 [4,3;5,6]	4,6 [3,8;5,4]	0,146	0,009	0,199
S ядер КМЦ, мкм ²	34,8 [29,4;40,5]	28,1 [22,8;34,9]	28,5 [21,2;35,6]	0,003	0,007	0,739
S цитоплазмы, мкм ²	194,6 [155,5;214,7]	149,6 [121,8;185,2]	155,4 [124,2;180,5]	0,0009	0,0007	0,938
ЯЦО, %	0,18 [0,15;0,21]	0,18 [0,16;0,21]	0,19 [0,16;0,20]	0,474	0,578	0,865
2-ядерные КМЦ, %	5,6 [3,2;7,7]	4,8 [3,6;5,9]	4,0 [2,3;6,7]	0,364	0,434	0,560
ОП КМЦ, %	50,0 [41,4;55,9]	41,8 [38,2;46,4]	45,5 [40,5;47,7]	0,039	0,119	0,189
ОП стромы, %	45,5 [40,5;61,4]	57,3 [52,7;61,8]	50,5 [43,6;58,6]	0,018	0,514	0,020
ПСО (ОП кмц / ОП стромы)	1,10 [0,63;1,48]	0,72 [0,62;0,89]	0,92 [0,71;1,04]	0,025	0,171	0,037
ОП капилляров, %	5,5 [3,6;5,5]	4,1 [2,7;6,4]	10,0 [6,4;11,7]	0,144	0,141	0,006
ТИ (ОП кап/ ОП стромы)	0,11 [0,09;0,45]	0,12 [0,08;0,16]	0,25 [0,14;0,30]	0,486	0,234	0,019
d синусоиды, мкм	10,6 [10,0;15,8]	15,9 [8,9;24,0]	12,0 [9,0;19,8]	0,158	0,778	0,481
d артериолы, мкм	26,0 [20,6;40,3]	21,6 [16,3;38,4]	25,1 [22,0;28,6]	0,234	0,589	0,705
Толщина стенки артериол, мкм	8,9 [5,8;11,4]	5,6 [5,6;11,2]	7,9 [6,9;9,2]	0,308	0,739	0,345
г просвета артериол, мкм	4,7 [4,1;8,8]	5,2 [2,5;8,0]	3,7 [3,1;5,5]	0,865	0,183	0,257
Индекс Керногана	1,5 [1,1;2,2]	1,4 [1,1;2,2]	2,4 [1,6;2,6]	0,610	0,008	0,023
Иммуногистохимический анализ						
Caspase-3, %	2,0 [1,0;2,1]	2,1 [2,0;3,1]	2,1 [1,0;2,2]	0,010	0,166	0,096
Bcl-2, %	0,9 [0,0;1,8]	0,0 [0,0;1,8]	0,9 [0,0;1,8]	0,498	0,579	0,665
Ki-67, %	2,2 [1,1;3,3]	2,7 [1,6;4,6]	3,3 [1,1;4,3]	0,198	0,162	0,996
ОxR легкая экспрессия, %	10,0 [0,0;16,7]	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,0]	0,004	0,009	0,617
ОxR умеренная экспрессия, %	22,2 [12,5;25,5]	40,9 [13,8;50,0]	33,3 [20,0;57,1]	0,149	0,012	0,490
ОxR высокая экспрессия, %	73,3 [66,6;77,8]	57,7 [47,2;86,2]	66,7 [36,4;80,0]	0,828	0,426	0,293

Миокард женщин с диабетом показал иную динамику морфологических показателей в зависимости от ФК ХСН (табл. 8). У женщин наблюдалось значимое увеличение количества гипертрофированных сердечных миоцитов и тенденция роста ОП КМЦ при нарастании тяжести ХСНсФВ. Увеличение числа двуядерных КМЦ в миокарде, вероятно, говорит о сохранности регенераторного потенциала КМЦ в женском сердце даже при прогрессировании сердечной недостаточности. Однако, в отличие от мужчин, увеличение ФК ХСН у женщин сопровождалось снижением ОП капилляров в миокарде УПП, что может быть связано с отставанием механизмов ангиогенеза на фоне возрастающего объема паренхимы сердца. Кроме того, наблюдалось компенсаторное увеличение диаметра и толщины стенок артериол, диаметра синусоидов, свидетельствующих о значительной перестройке МЦР в условиях гипергликемии, что отражено в работах других исследователей [Dhulekar J. et al., 2018; Kanamori H. et al., 2021].

Таблица 8

Сравнительный анализ данных морфометрического и ИГХ исследования миокарда УПП у женщин с СД2Т в зависимости от ФК ХСНсФВ, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Женщины с ХСНсФВ и СД2Т, n=30		p
	ФК II	ФК III	
Морфометрический анализ			
d КМЦ, мкм	11,4 [9,7; 13,5]	12,4 [10,9;14,3]	0,030
d ядер КМЦ, мкм	4,7 [4,1; 5,8]	5,4 [4,5; 6,0]	0,074
S ядер КМЦ, мкм ²	28,7 [22,6;37,5]	29,2 [24,2; 40,2]	0,318
S цитоплазмы, мкм ²	121,9 [96,3;145,9]	167,8 [145,6;209,8]	<0,001
ЯЦО, %	0,25 [0,20;0,28]	0,18 [0,16;0,21]	<0,001
2-ядерные КМЦ, %	4,0 [2,4; 4,4]	5,2 [2,1; 6,8]	0,249
ОП КМЦ, %	40,9 [37,3; 45,5]	45,5 [40,0; 52,7]	0,106
ОП стромы, %	47,3 [44,6; 51,8]	45,5 [42,7; 57,3]	0,906
ПСО (ОП кмц / ОП стромы)	0,86 [0,72; 1,0]	1,02 [0,73; 1,20]	0,258
ОП капилляров, %	14,1 [7,3; 24,6]	10,0 [4,6;10,9]	0,048
ТИ (ОП кап/ОП стромы)	0,35 [0,15;0,76]	0,23 [0,10;0,28]	0,053
d синусоиды, мкм	9,5 [7,9; 11,9]	19,3 [7,6;25,7]	0,044
d артериолы, мкм	22,3 [18,0; 24,1]	34,7 [30,4;39,3]	0,004
Толщина стенки артериол, мкм	8,4 [6,9; 9,1]	11,8 [11,0;13,4]	0,001
Радиус просвета артериол, мкм	3,3 [2,6; 3,7]	4,0 [3,1; 6,2]	0,190
Индекс Керногана	2,3 [1,5; 3,3]	2,7 [2,1; 4,3]	0,283
Иммуногистохимический анализ			
Caspase-3, %	2,0 [1,0; 3,1]	2,0 [1,0; 3,1]	0,625
Bcl-2, %	0,0 [0,0; 0,9]	0,0 [0,0; 0,9]	0,972
Ki-67, %	2,0 [1,0; 3,1]	2,2 [1,1; 3,4]	0,047
OxR легкая экспрессия, %	20,0 [0,0; 30,8]	0,0 [0,0; 0,0]	0,001
OxR умеренная экспрессия, %	33,3 [27,8;40,0]	16,7 [12,5;23,1]	0,00004
OxR высокая экспрессия, %	42,9 [37,5;62,5]	83,3 [75,0;87,5]	<0,001

Общей тенденцией морфологических фенотипов миокарда мужчин и женщин с нарастанием тяжести ХСН, ассоциированной с СД2Т, являлась активация апоптоза на фоне ингибирования антиапоптотических механизмов, усиление регенераторного потенциала КМЦ (рис. 7) и значимо высокий уровень экспрессии ОxR (рис. 8).

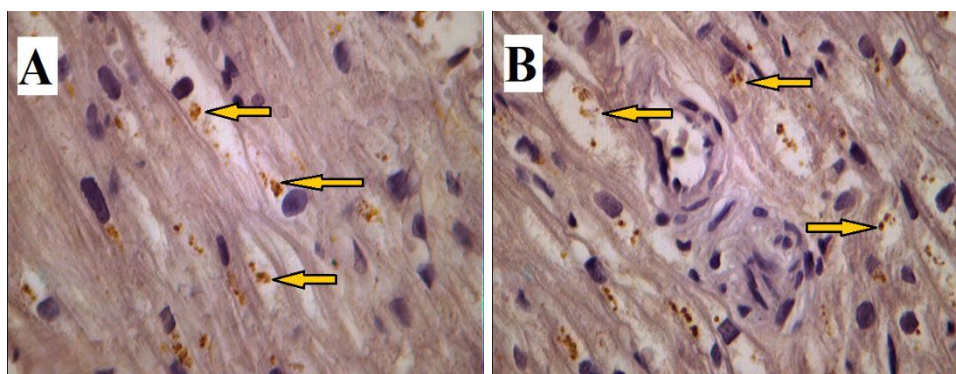


Рисунок 8. Фрагменты миокарда УПП пациентов с ХСНсФВ ФК III и СД2Т: А – женщина; В – мужчина; ИГХ-окраска с антителами к ОxR, стрелками указано иммунопозитивное окрашивание цитоплазмы и мембран КМЦ; ув. *400.

При этом в миокарде женщин с диабетом количество сердечных миоцитов с высоким уровнем экспрессии ОxR ($p=0,0007$) было достоверно больше, а с низкой ($p=0,049$) и умеренной ($p=0,039$) – меньше, чем у мужчин (рис. 8). На наш взгляд, это обусловлено разной концентрацией Ох в крови, который был достоверно выше в мужской когорте и,

соответственно, закономерно большая часть мембранных рецепторов была связана с субстратом и погружена в цитозоль клетки.

Прогрессирование ХСН от ФК I к ФК III у мужчин с диабетом сопровождалось снижением числа КМЦ с низкой экспрессией OхR, ростом с умеренной и сопоставимым уровнем высокой экспрессии (табл. 7). У женщин при нарастании тяжести от ФК II к ФК III возрастало количество КМЦ с высокой экспрессией OхR, а с легкой и умеренной снижалось (табл. 8). Активность OхR в миокарде и ее динамика при утяжелении ХСН демонстрируют важное значение окситоцинергической системы в патогенезе заболевания и в поддержании гомеостаза миокарда.

Несмотря на большой интерес научной общественности к нейропептиду окситоцину, как важной кардиопротективной молекуле, его применение, согласно инструкции к препарату, в настоящее время все еще ограничено рамками акушерско-гинекологической практики. Данный факт привел нас к изучению эффектов Oх на миокард при моделировании ХСН в сочетании с СД2Т в эксперименте.

При анализе литературы нами не было обнаружено данных о способах моделирования сочетанной патологии ЭСН и ЭСД2Т. Отсутствие экспериментальной модели ХСН, ассоциированной с СД2Т, приводит к трудностям в изучении сложных молекулярных сигнальных путей ее развития, прогрессирования, разработке эффективных методов целенаправленного воздействия на общие патогенетические пути, трансляции результатов в клиническую практику. Таким образом, нами впервые была смоделирована сочетанная патология ЭСН+СД2Т [Патент на изобретение № 2817822, 2024].

Развитие ХСН и СД2Т сопровождалось характерными клиническими симптомами и признаками у экспериментальных животных: одышка, синюшность кончика носа, лап, ушек (акроцианоз), пастозность нижних конечностей после введения мезатона и плавания; изменения в пищевом поведении - возросла потребность в воде после введения СТЗ, увеличились объем и кратность приемов пищи; животные стали менее подвижными и активными по мере набора веса. Вес крыс-самцов и крыс-самок до и на 42-е сутки ВЖД существенно отличался: $269,7 \pm 24,01 / 688,3 \pm 98,4$ г и $216,2 \pm 14,6 / 464,0 \pm 16,7$ г соответственно. Прирост массы тела к 42-м суткам ВЖД составил 155,7% у самцов и 114,8% у самок ($p < 0,001$).

При сравнительной оценке параметров самцов ЭСН+ЭСД2Т с контрольной группой установлено увеличение ТЗС ЛЖ ($3,0 \pm 0,4 / 1,35 \pm 0,5$ мм, $p = 0,012$) и снижение ФВ ЛЖ ($56,01 \pm 9,7 / 70,6 \pm 16,2\%$, $p = 0,006$). Кроме того, уровень гликемии ($9,8 \pm 1,2 / 5,3 \pm 0,32$ ммоль/л, $p < 0,001$) и NT-proBNP ($93,4 \pm 4,3 / 12,4 \pm 3,4$ пг/мл, $p < 0,001$) значимо возрастал, а концентрация Oх ($38,1 \pm 7,0 / 54,4 \pm 4,1$ пг/мл, $p < 0,001$) снижалась в крови самцов с ЭСН+ЭСД2Т в сравнении с интактной группой.

Изучение результатов обследования крыс-самок в группах выявило, что у животных с ЭСН+ЭСД2Т были статистически больше масса сердца ($938,0 \pm 87,6 / 804,7 \pm 48,3$ мг, $p = 0,019$), ТЗС ЛЖ ($2,4 \pm 0,2 / 1,0 \pm 0,2$ мм, $p = 0,042$), а сердечный индекс был меньше ($2,1 \pm 0,13 / 3,6 \pm 0,17$, $p < 0,001$). Кроме того, установлено значимое увеличение содержания глюкозы ($10,6 \pm 1,3 / 5,3 \pm 0,37$ ммоль/л, $p = 0,00002$) и NT-proBNP ($79,6 \pm 7,2 / 10,4 \pm 4,9$ пг/мл, $p < 0,001$), а также снижение Oх ($35,7 \pm 4,7 / 54,1 \pm 3,8$ пг/мл, $p < 0,001$) в крови в сравнении с самками контрольной группы.

Структурно-функциональные изменения миокарда у животных с ЭСН, ассоциированной с ЭСД2Т, имели общие тенденции, характеризующиеся снижением ОП функционирующих КМЦ и нарастанием ОП элементов стромы, а также уменьшением ОП капилляров у животных обоего пола по сравнению с группой контроля (табл. 9). По-разному вели себя КМЦ в зависимости от половой принадлежности при ЭСН+ЭСД2Т. У самок чаще встречались гипертрофированные КМЦ, а у самцов, наоборот, наблюдалось уменьшение размера сердечных миоцитов и их ядер, кариопикноз.

Миокард ЛЖ животных обоего пола с ЭСН в сочетании с ЭСД2Т характеризовался значимой активацией про- и антиапоптотических маркеров, достоверно возрастало число ki-67-иммунопозитивных КМЦ в сравнении с интактными крысами (табл. 9). По мнению А.Р.

Beltrami et al. (2011), именно сохранение регенераторного резерва миокарда помогает не потерять пул функционирующих КМЦ при ишемии и гипоксии. Оценка экспрессии ОхR в КМЦ экспериментальных животных выявила единичные клетки в группе контроля и легкую степень их экспрессии в миокарде при ЭСН+ЭСД2Т. Вероятно, это обусловлено более выраженной активностью рецепторов Ох в миокарде предсердий и физиологически более низкой в желудочках, что отмечают другие авторы [Khoji V. et al., 2021].

Таким образом, выявление характерных клинических симптомов и признаков, данные лабораторно-инструментальной диагностики, а также результаты комплексного гистологического анализа миокарда ЛЖ подтвердили развитие ЭСН в сочетании с ЭСД2Т.

Таблица 9

Анализ морфометрических и иммуногистохимических показателей миокарда ЛЖ крыс-самцов и крыс-самок линии Вистар, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Пол	Контроль, n=6+6 {1}	ЭСН+ЭСД2Т, n=6 {2}	ЭСН+ЭСД2Т+О х, n=6+6 {3}	p	
					{1-2}	{2-3}
d КМЦ, мкм	м.	11,6 [11,08;12,25]	10,07 [9,33;10,57]	11,34 [10,60;12,21]	<0,001	<0,001
	ж.	10,5 [9,7;11,15]	11,8 [11,25;12,86]	12,06 [11,43;13,28]	<0,001	0,181
d ядер КМЦ, мкм	м.	3,03 [2,67;3,39]	2,44 [2,29;2,71]	2,91 [2,59;3,16]	<0,001	<0,001
	ж.	2,61 [2,31; 3,19]	2,94 [2,61;3,19]	3,16 [2,89;3,61]	0,036	0,019
ОП КМЦ, %	м.	77,0 [74,0;81,5]	51,5 [46,0;52,0]	52,75 [49,5;54,0]	<0,001	0,315
	ж.	71,0 [70,0;75,5]	54,0 [49,0;56,0]	54,0 [52,25;56,25]	<0,001	0,412
ОП стромы, %	м.	15,0 [12,5;18,5]	46,0 [44,0;53,5]	43,75 [42,0;47,0]	<0,001	0,156
	ж.	18,5 [13,0;21,0]	45,0 [41,0;48,0]	39,0 [37,5;40,75]	<0,001	0,001
ПСО (ОП КМЦ / ОП стромы)	м.	5,0 [4,06;6,09]	1,1 [0,86;1,17]	1,17 [1,04;1,26]	<0,001	0,013
	ж.	4,02 [3,14;5,58]	1,22 [1,04;1,37]	1,40 [1,31;1,47]	<0,001	0,020
ОП капилляров, %	м.	10,0 [8,0; 13,0]	4,0 [3,0;5,0]	3,75 [3,0;5,0]	0,005	<0,001
	ж.	12,0 [10,0;12,0]	4,3 [4,50;8,25]	5,25 [4,50;8,25]	<0,001	0,016
ТИ (ОП кап / ОП стромы)	м.	0,13 [0,11;0,17]	0,09 [0,06;0,10]	0,08 [0,06;0,11]	0,022	<0,001
	ж.	0,17 [0,13;0,20]	0,07 [0,06;0,08]	0,11 [0,08;0,17]	0,004	0,039
caspase-3, %	м.	0,0 [0,0;0,0]	6,86 [5,80;7,11]	6,02 [4,30;7,48]	<0,001	0,776
	ж.	0,0 [0,0;0,0]	5,83 [4,50;6,73]	2,50 [1,98;3,32]	<0,001	<0,001
bcl-2, %	м.	0,0 [0,0;0,0]	5,58 [4,30;6,70]	2,52 [1,72;3,57]	<0,001	<0,001
	ж.	0,0 [0,0;0,05]	1,56 [0,88;1,72]	3,61 [2,75;5,27]	<0,001	<0,001
ki-67, %	м.	0,0 [0,0;0,0]	0,30 [0,00;0,50]	0,20 [0,00;0,30]	<0,001	<0,001
	ж.	0,0 [0,0;0,0]	1,80 [0,85;3,31]	0,82 [0,0;1,26]	<0,001	0,001
ОхR, %	м.	0,0 [0,0;5,0]	12,0 [0,0;14,0]	11,50 [1,0;12,0]	<0,001	0,511
	ж.	0,0 [0,0;5,0]	10,0 [0,0;12,5]	9,0 [0,0;0,10]	<0,001	0,992

Необходимость в разработке новых терапевтических подходов [Dunlay S.M. et al., 2019], одновременно эффективных для ХСН и СД2Т, привела нас к изучению нейропептида Ох в эксперименте, как потенциального цитопротективного средства.

Анализ массометрических показателей (вес животного, масса сердца, ТЗС ЛЖ) не выявил достоверных различий у животных обоего пола при введении Ох. Вместе с тем, введение Ох способствовало существенному снижению уровня глюкозы ($10,6 \pm 1,3/8,1 \pm 1,0$ ммоль/л, $p=0,009$ – самки с/без ЭСД2Т соответственно; $9,8 \pm 1,2/7,4 \pm 1,2$ ммоль/л, $p=0,003$ – самцы с/без ЭСД2Т) и NT-proBNP ($79,6 \pm 7,2/44,9 \pm 3,1$ пг/мл, $p=0,048$ – самки с/без ЭСД2Т; $95,4 \pm 4,3/63,3 \pm 7,6$ пг/мл, $p<0,001$ – самцы с/без ЭСД2Т) в крови животных обоего пола.

Выявлены особенности морфологических профилей миокарда ЛЖ самцов и самок с ЭСН+ЭСД2Т при воздействии Ох (7 суток). Морфологическая картина миокарда самцов характеризовалась увеличением доли гипертрофированных КМЦ, некоторой тенденцией к уменьшению ОП стромы и капилляров, снижением апоптотической доминанты в миоцитах.

Миокард самок при действии Ох отличался значимым увеличением диаметра ядер, чем размеров самих КМЦ, достоверным снижением ОП стромы и ростом ОП капилляров, существенным снижением апоптоза КМЦ и активацией антиапоптотических механизмов в сравнении с животными, не получавшими Ох (табл. 9).

Важно отметить наличие половых различий в эффектах Ох на миокард в условиях ЭСН, ассоциированной с ЭСД2Т. В миокарде самок наблюдались более крупные КМЦ ($p < 0,001$) с большим диаметром ядер ($p = 0,01$), ОП сердечных миоцитов ($p = 0,049$) была выше, а ОП стромальных компонентов ($p = 0,006$) и ПСО ($p = 0,002$) ниже, чем у самцов. Согласно данным ИГХ-исследования установлено значимое ингибирование апоптотической доминанты ($p < 0,001$) и активация молекулярного пути антиапоптоза ($p = 0,005$), рост экспрессии ki-67-позитивных КМЦ ($p = 0,046$) в миокарде ЛЖ крыс-самок в сравнении с самцами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашей научной работы позволили дать комплексную характеристику фенотипа ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, определить особенности клинического и морфологического профилей у пациентов обоего пола, выявить отличительные черты ремоделирования миокарда как у пациентов с диабетическим фенотипом ХСНсФВ, так и в эксперименте при сочетанном моделировании ХСН и СД2Т. Установленные значимо низкий уровень окситоцина в крови у пациентов с ХСНсФВ в сочетании с СД2Т и высокая степень экспрессии его мембранных рецепторов в миокарде демонстрируют важную роль системы окситоцин/окситоциновые рецепторы в кардиометаболическом гомеостазе. Тесные взаимосвязи окситоцина с клиническими, лабораторно-инструментальными данными, морфологическими и молекулярно-генетическими маркерами реорганизации миокарда, дают возможность по-новому взглянуть на сложный патогенез ХСНсФВ. Разработка новой трансляционной модели ЭСН в сочетании с ЭСД2Т, изучение влияния окситоцина на миокард в эксперименте демонстрируют его важное кардиопротективное действие, позволяя рассматривать данный нейропептид в качестве возможного перспективного средства в фармакотерапии пациентов с ХСНсФВ и СД2Т.

Ограничениями данного исследования являются одноцентровой характер наблюдения и относительно небольшая выборка пациентов, а существенным дополнением - экспериментальная часть. Трансляционный характер выполненной работы расширяет наше представление о роли окситоцинергической системы в ремоделировании миокарда и развитии ХСНсФВ. Необходимо отметить, что некоторые результаты нашего исследования неоднозначны и дискуссионны, что является предпосылкой для дальнейшего изучения системы окситоцин/окситоциновые рецепторы.

ВЫВОДЫ

1. Ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в сочетании с сахарным диабетом 2 типа характеризуется преобладанием эксцентрической гипертрофии, нарушением диастолической функции левого желудочка по 2 типу на фоне достоверного снижения уровня окситоцина в крови.
2. У мужчин структурно-функциональные изменения сердца при ХСНсФВ в сочетании с СД2Т определялись значимой гипертрофией миокарда, достоверно большими линейными, объемными размерами и массой миокарда левого желудочка, меньшими значениями его фракции выброса, а у женщин - выраженной диастолической дисфункцией. Повышение функционального класса ХСН у мужчин сопровождалось уменьшением линейных, объемных показателей и массы миокарда левого желудочка на фоне увеличения правых отделов сердца, систолического давления в легочной артерии и уровня окситоцина в крови, а у женщин не приводило к существенным структурно-функциональным изменениям сердца при возрастании концентрации NT-proBNP.
3. Клинический профиль пациентов обоего пола с ХСНсФВ и СД2Т характеризовался более тяжелым течением артериальной гипертензии, высокой частотой в анамнезе инфаркта и

ожирения, высоким индексом коморбидности. Клиническое течение ХСНсФВ в сочетании с СД2Т у женщин определялось более низким качеством жизни, высокой частотой сопутствующей патологии с преобладанием дисциркуляторной энцефалопатии, варикозной болезни нижних конечностей и значимо низкой скоростью клубочковой фильтрации, у мужчин – острого нарушения мозгового кровообращения и язвенной болезни.

4. Морфологический профиль миокарда ушка правого предсердия пациентов с ХСНсФВ в сочетании с СД2Т характеризовался отличительными признаками, более выраженными у женщин: гиперплазией цитоплазмы кардиомиоцитов, уменьшением площади их ядер, большей объемной плотностью капилляров, значимой экспрессией caspase-3 и ингибированием bcl-2 в условиях усиления регенераторного потенциала миокарда (ki-67) и высокой экспрессии окситоциновых рецепторов. Половой диморфизм в реорганизации миокарда при нарастании функционального класса ХСНсФВ в сочетании с СД2Т характеризовался у мужчин уменьшением размеров сердечных миоцитов и их ядер, снижением числа двуядерных кардиомиоцитов и их объемной плотности, фиброзированием миокарда, у женщин – увеличением числа гипертрофированных кардиомиоцитов, уменьшением плотности сосудов микроциркуляторного русла на фоне сопоставимой с мужчинами активности маркеров апоптоза и пролиферации.

5. Низкий уровень окситоцина ассоциировался с худшим качеством жизни, высокой коморбидной нагрузкой, утяжелением функционального класса хронической сердечной недостаточности, высоким уровнем глюкозы и триглицеридов в крови, нарастанием гипертрофических изменений в миокарде левого желудочка, активацией апоптоза и ингибированием пролиферативного потенциала миокарда.

6. Ремоделирование миокарда левого желудочка животных при экспериментальной сердечной недостаточности в сочетании с сахарным диабетом 2 типа сопровождалось пол-специфическими различиями: значимой гипертрофией кардиомиоцитов у самок и уменьшением размеров сердечных миоцитов с явлениями кариопикноза у самцов. Установлены кардиометаболические и цитопротективные эффекты окситоцина, характеризующиеся достоверным снижением концентрации NT-proBNP и глюкозы в крови, антиапоптотическим, антифибротическим и проангиогенным влиянием на миокард, с более выраженным защитным действием у самок.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с ХСНсФВ и СД2Т должны быть выделены в отдельную декретированную группу для регулярного диспансерного наблюдения не менее 2 раз в год совместно кардиологом и эндокринологом.

2. Для ранней диагностики ХСНсФВ в сочетании с СД2Т рекомендуется определение уровня окситоцина в крови как биомаркера кардиометаболического гомеостаза.

3. Для оценки риска прогрессирования ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, необходимо учитывать пол-специфические особенности ремоделирования миокарда, динамику NT-proBNP и окситоцина в крови.

4. Для моделирования хронической сердечной недостаточности в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и доклинической апробации новых средств коррекции данной сочетанной патологии целесообразно применять разработанный способ создания трансляционной модели, основанный на введении раствора мезатона на фоне физической нагрузки для воспроизведения экспериментальной сердечной недостаточности и стрептозотоцина и никотинамида на фоне высокожировой диеты с одновременным формированием экспериментального сахарного диабета 2 типа.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Старченко, А.Д. Особенности клинического профиля пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / А.Д. Старченко // Сборник материалов V Международного молодежного научно-практического форума «Медицина будущего: от разработки до внедрения». – 2021. – С. 329.
2. Лискова, Ю.В. Роль апоптоза кардиомиоцитов в ремоделировании миокарда у пациентов с фенотипом сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / Ю.В. Лискова, А.Д. Старченко, С.П. Саликова, М.В. Столбова // Тезисы Национального конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность 2021». **Журнал «Кардиология»**. – 2022. – Т. 62, № 2. – С. 53-54.
3. Старченко, А.Д. Особенности ремоделирования миокарда у пациентов при сердечной недостаточности, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа / А.Д. Старченко, Ю.В. Лискова, А.А. Стадников // **Журнал «Цитология»**. – 2022. – Т. 64, №3. – С. 296-297.
4. Старченко, А.Д. Особенности ремоделирования миокарда у мужчин при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / А.Д. Старченко // Журнал Альманах молодой науки. – 2022. – Т. 46, №3. – С. 13-15.
5. Старченко, А.Д. Вклад гипергликемии в ремоделирование миокарда левого желудочка крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью и стрептозотоциновым сахарным диабетом / А.Д. Старченко // **Российский кардиологический журнал**. – 2022. – Т. 27, №S7 (дополнительный выпуск). – С. 46-47.
6. Старченко, А.Д. Гендерные особенности фенотипа сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа / А.Д. Старченко, Ю.В. Лискова // Тезисы Национального конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность 2022». **Журнал «Кардиология»**. – 2023. – Т. 63, №4. – С. 47-48.
7. Старченко, А.Д. Оценка качества жизни пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от пола и наличия сахарного диабета 2 типа / А.Д. Старченко // Журнал Альманах молодой науки. – 2023. – Т. 48, №1. – С. 34-36.
8. Старченко, А.Д. Морфологические изменения миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса после перенесенной новой коронавирусной инфекции / А.Д. Старченко // **Российский кардиологический журнал (дополнительный выпуск РКЖ. Образование.)** – 2023. – Т. 28, №7S. – С. 36.
9. Лискова, Ю.В. Путь от диабетической кардиомиопатии к сердечной недостаточности: роль различных видов клеточной гибели кардиомиоцитов и возможности коррекции / Ю.В. Лискова, А.Д. Старченко, О.А. Кисляк и [др.] // Журнал «Лечебное дело». – 2023. – №1. – С. 155-163.
10. Старченко, А.Д. Особенности артериальной гипертензии у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа / А.Д. Старченко Ю.В. Лискова, А.А. Стадников, И.С. Митрофанова // Сборник тезисов XIX Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2023: современное состояние проблемы». – 2023. – С. 19.
11. Старченко, А.Д. Роль окситоцина в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа / А.Д. Старченко, А.А. Стадников, Ю.В. Лискова, В.А. Федюнина // **Журнал «Кардиологический вестник»** (Спецвыпуск). 2023. – Т. 18, № 2. – С. 140.
12. Старченко, А.Д. Вклад гипергликемии в ремоделирование миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / А.Д. Старченко, Ю.В. Лискова // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов 2023. – С. 395.
13. Старченко, А.Д. Вклад артериальной гипертензии в коморбидность пациентов с диабетическим фенотипом сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / А.Д. Старченко, Ю.В. Лискова, А.А. Мясникова, Л.М. Шукшина // Сборник тезисов XX всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2024: сохраняя традиции, стремиться к прогрессу». – 2024. – С. 8-9.
14. Старченко, А.Д. Половые особенности влияния окситоцина на регенераторный потенциал миокарда при диабетической кардиомиопатии (экспериментальное исследование) / А.Д. Старченко, А.А. Стадников, А.А. Мясникова, Ю.В. Лискова // Сборник тезисов Евразийского конгресса внутренней медицины. – 2024. – С. 29-30.
15. Старченко, А.Д. Особенности молекулярных механизмов ремоделирования миокарда при женском диабетическом фенотипе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / А.Д. Старченко // Материалы XI Форума Молодых кардиологов Российского кардиологического общества с международным участием «Современные тренды развития кардиологии: новые клинические решения», 31 мая — 1 июня 2024 года, Краснодар. **Российский кардиологический журнал (дополнительный выпуск)**. – 2024. – Т. 29, №5S. – С. 41.
16. Старченко, А.Д. Оценка влияния окситоцина на структурно-функциональные изменения миокарда при экспериментальной сердечной недостаточности / А.Д. Старченко, Ю.В. Лискова, А.А. Стадников, А.А. Мясникова // **Журнал анатомии и гистопатологии**. – 2024. – Т. 13, №2. – С. 54-62.
17. Старченко, А.Д. Диагностическая роль окситоцина при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа / А.Д. Старченко, Ю.В. Лискова, А.А. Мясникова, И.С. Митрофанова // Российский национальный конгресс кардиологов 2024. Сборник тезисов. **Российский кардиологический журнал**. – 2024. – Т. 29, №8S (специальный выпуск). – С. 284-285.
18. Старченко, А.Д. Влияние окситоцина на молекулярные механизмы ремоделирования миокарда при экспериментальной диабетической кардиомиопатии / А.Д. Старченко, Ю.В. Лискова, А.А. Мясникова //

Российский национальный конгресс кардиологов 2024. Сборник тезисов. **Российский кардиологический журнал**. - 2024. – Т. 29, №8S (специальный выпуск). – С. 53.

19. Старченко, А.Д. Пол-ассоциированные различия морфофункциональных изменений миокарда ушка правого предсердия в зависимости от тяжести течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / А.Д. Старченко, Ю.В. Лискова // Сборник тезисов VI-ой международной конференции евразийской ассоциации кардиологов «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2024». – 2024. - С. 53.

20. Старченко, А.Д. Система окситоцин-окситоциновые рецепторы как новый патогенетический механизм в развитии диабетического фенотипа сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у женщин / А.Д. Старченко, Ю.В. Лискова, А.А. Стадников. - Журнал Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2024. – Т. 20, № 4. - С. 378-385.

21. Старченко, А.Д. Кардиометаболические эффекты окситоцина при моделировании диабетического фенотипа хронической сердечной недостаточности / А.Д. Старченко, Ю.В. Лискова, А.А. Стадников и [др.] // Журнал «Трансляционная медицина». - 2024. – Т. 11, № 6. – С. 522-531.

22. Старченко, А.Д. Морфофункциональные предикторы неблагоприятных исходов после коронарного шунтирования у мужчин с хронической сердечной недостаточностью / А.Д. Старченко, Ю.В. Лискова // XIX Национальный конгресс терапевтов. Сборник тезисов. «Терапия». – 2024. – Т. 10, №8S. – С. 286.

23. Старченко, А.Д. Морфологический профиль пациентов с диабетическим фенотипом хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / А.Д. Старченко, Ю.В. Лискова, А.А. Стадников // **Российский кардиологический журнал**. – 2024. – Т. 29, №9S, дополнительный выпуск. – С. 41-42.

24. Старченко, А.Д. Особенности фармакотерапии артериальной гипертензии у пациентов обоего пола с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа / А.Д. Старченко, Ю.В. Лискова, А.В. Миронова // Сборник тезисов XXI Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2025: от клинических рекомендаций к реальной практике». – 2025. - С. 26-27.

25. Старченко, А.Д. Пол-ассоциированные различия ремоделирования миокарда у пациентов с диабетическим фенотипом хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / А.Д. Старченко, Ю.В. Лискова, В.О. Рожков, С.А. Варфоломеев // Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения». – 2025. – С. 216-217.

26. Старченко, А.Д. Влияние гипергликемии на морфофункциональные показатели миокарда мужчин с различной тяжестью хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / А.Д. Старченко, Ю.В. Лискова, В.О. Рожков, С.А. Варфоломеев // X Юбилейная Всероссийская конференция с международным участием «Кардиоваскулярная фармакотерапия» совместно с VIII научно-практической конференцией с международным участием «Желудочковые нарушения ритма сердца: диагностика, лечение, профилактика» (сборник тезисов). «Терапия». – 2025, №11(1S). – С. 113.

27. Старченко, А.Д. Клиническое значение индекса глобальной функции левого желудочка у пациентов обоего пола с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа / А.Д. Старченко, Ю.В. Лискова // Тезисы конференции «Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2025» и 65-я сессия, посвященные 80-летию ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. – 2025. – С. 117.

28. Старченко, А.Д. Гипергликемия как фактор риска модуляции апоптоза кардиомиоцитов при экспериментальной сердечной недостаточности и диабете / А.Д. Старченко, Ю.В. Лискова // Сборник тезисов X (XXXI) Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия». – М.: 2025. – С. 58.

29. Старченко, А.Д. Особенности экспрессии окситоциновых рецепторов в миокарде пациентов в зависимости от тяжести течения сердечной недостаточности, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа / А.Д. Старченко, А.А. Стадников, Е.В. Блинова, Ю.В. Лискова // Журнал «Оренбургский медицинский вестник». – 2025. – Т. 13, №2. Приложение. – С. 288.

30. Старченко, А.Д. Способ создания трансляционной модели диабетического фенотипа хронической сердечной недостаточности / А.Д. Старченко, Ю.В. Лискова, А.А. Стадников, Т.В. Чернышева, С.П. Саликова // Патент на изобретение RU2817822 C1, 22.04.2024.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
 АКШ –аортокоронарное шунтирование
 ВЖД – высокожировая диета
 ДД – диастолическая дисфункция
 ДКМ - диабетическая кардиомиопатия
 ДФ – диабетический фенотип
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИГФ – индекс глобальной функции
 ИГХ – иммуногистохимия
 ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 ИФА – иммуноферментный анализ
 КДР – конечный диастолический размер
 КДО - конечный диастолический объем
 КМЦ - кардиомиоцит
 КСР – конечный систолический размер
 КСО – конечный систолический объем
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛП – левое предсердие
 МЖП – межжелудочковая перегородка
 ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
 МЦР – микроциркуляторное русло
 ОП – объемная плотность
 ПЖ – правый желудочек
 ПП – правое предсердие
 ПСО - паренхиматозно-стромальное отношение
 СД2Т – сахарный диабет 2 типа
 СТЗ - стрептозотонин
 ТЗС – толщина задней стенки
 ТИ – трофический индекс
 ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой
 УО – ударный объем
 УПП – ушко правого предсердия
 ФВ – фракция выброса
 ФК – функциональный класс
 ФУ – фракция укорочения волокон
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
 ШОКС – шкала оценки клинического состояния
 ЭСД2Т – экспериментальный сахарный диабет 2 типа
 ЭСН – экспериментальная сердечная недостаточность
 ЭХО-КГ – эхокардиография
 ЯЦО - ядерно-цитоплазматическое отношение
 NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида
 NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
 Ох - окситонин
 ОхR – окситоциновый рецептор
 r – радиус
 S – площадь

СТАРЧЕНКО АНАСТАСИЯ ДМИТРИЕВНА

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ
МИОКАРДА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

3.1.20. Кардиология
1.5.22. Клеточная биология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Оренбург – 2025

Подписано в печать
Формат 60х90/16. Усл. печ. л. 1,0.
Бумага ксероксная. Гарнитура Times New Roman суг.
Печать цифровая. Тираж 140 экз. Заказ № .
Отпечатано в типографии «Полиарт»
460000, г. Оренбург, ул. Плеханова, 13
тел.: 7(3532) 93-81-12, почта: rapoliart@gmail.com