

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ОРЕНБУРГСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*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

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

**Лискова Юлия Владимировна;**

доктор биологических наук,

заслуженный деятель

науки РФ, профессор

**Стадников Александр Абрамович**

Оренбург - 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: роль фенотипирования, сложности и перспективы.....	14
1.2. Эпидемиология, этиология и клиническая картина сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.....	16
1.3. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса и сахарный диабет 2 типа.....	18
1.3.1. Роль сердечной недостаточности в формировании сахарного диабета 2 типа.....	18
1.3.2. Диабетическая кардиомиопатия как самостоятельный фактор риска развития сердечной недостаточности.....	20
1.4. Патогенетические механизмы ремоделирования миокарда при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.....	26
1.4.1. Половые различия структурно-функциональных изменений миокарда, влияющие на фенотип хронической сердечной недостаточности.....	28
1.4.2. Роль апоптоза и других видов клеточной смерти в ремоделировании миокарда при диабетическом фенотипе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.....	33
1.4.3. Участие окситоцинергической системы в патогенезе сердечной недостаточности и регуляции метаболических процессов.....	37
1.5. Особенности диагностики, эффективности фармакотерапии и кардиохирургического лечения пациентов с сердечной недостаточностью	

с сохраненной фракцией выброса, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа.....	41
1.5.1. Сердечные биомаркеры: роль в диагностике и прогнозировании.....	41
1.5.2. Современная фармакотерапия.....	48
1.5.3. Возможности кардиохирургического лечения.....	53
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
2.1. Клиническая часть работы.....	54
2.1.1. Общая характеристика пациентов.....	54
2.1.2. Дизайн клинической части.....	59
2.1.3. Характеристика методов исследования пациентов.....	61
2.2. Экспериментальная часть работы.....	66
2.2.1. Экспериментальные модели.....	68
2.2.2. Методы гистологического анализа миокарда (световая микроскопия, морфометрия, иммуногистохимия).....	70
2.3. Статистические методы исследования.....	73
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	75
3.1. Анализ данных клинического профиля пациентов с диабетическим фенотипом сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса..	75
3.1.1. Результаты клинических, лабораторно-инструментальных данных пациентов обоего пола с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа.....	75
3.1.2. Влияние тяжести течения хронической сердечной недостаточности на данные клинического профиля, лабораторно-инструментальной диагностики в исследуемой когорте пациентов.....	84
3.1.3. Клиническое значение биомаркеров NT-proBNP и окситоцина у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа.....	94
3.2. Морфологический профиль миокарда пациентов обоего пола с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса,	

ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа.....	100
3.2.1. Влияние пола и гипергликемии на ремоделирование миокарда ушка правого предсердия пациентов с сердечной недостаточностью.....	100
3.2.2. Морфофункциональные изменения миокарда ушка правого предсердия в зависимости от тяжести течения сердечной недостаточности в изучаемых группах.....	109
3.3. Клинические и морфологические взаимосвязи маркеров ремоделирования миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и сахарным диабетом 2 типа (корреляционный анализ).....	116
3.4. Роль системы окситоцин-окситоциновые рецепторы в реорганизации миокарда левого желудочка при экспериментальной сердечной недостаточности, ассоциированной со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом 2 типа.....	127
3.4.1. Трансляционная модель хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа (общая характеристика экспериментальных групп).....	127
3.4.2. Результаты комплексного гистологического анализа миокарда левого желудочка животных с экспериментальной сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа.....	131
3.4.3. Кардиометаболические эффекты окситоцина у животных с экспериментальной сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.....	138
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	142
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	173
ВЫВОДЫ.....	174
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	176
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	177
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	181

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы 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 tandemов, 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 [Калюжин 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, независящие 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 стromы, 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 программирующей 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 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 [Kannel W.B. et al., 1979; Hoek A.G. et al., 2024]. Общая патофизиология ХСН и диабета является сложной и многофакторной, тонкие механизмы их взаимодействия неоднозначны и дискутабельны. 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 симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероной систем, а также дисбалансом 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 гипертонии, 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 значительно меньшими значениями у женщин. При нарастании тяжести синдрома 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 гипертония» (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).

Исследование выполнено при поддержке университетского гранта ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России №ГР/2021/230/2/11 от 11.05.2021, тема: «Поиск новых молекулярно-генетических механизмов ремоделирования сердца и мишеней для его замедления при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в сочетании с сахарным диабетом 2 типа».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 29 печатных работ, в том числе 4 статьи и 12 материалов в научных изданиях, рекомендованных ВАК. Получен патент на изобретение «Способ создания трансляционной модели диабетического фенотипа хронической сердечной недостаточности», № RU2817822 С1 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». Получен патент на изобретение № RU2817822 С1 от 22.04.2024г.

### **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 биптатов 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, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (395 источников, из них 37 отечественных и 358 иностранных).

Исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, возглавляемом ректором д.м.н., профессором Мирошниченко И.В., на кафедрах внутренних болезней (заведующая кафедрой д.м.н., профессор Чернышева Т.В.) и гистологии, цитологии и эмбриологии (заведующая кафедрой к.б.н., доцент Блинова Е.В.).

# ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: роль фенотипирования, сложности и перспективы

ХСНсФВ – это клинический синдром, проявляющийся комплексом характерных симптомов и/или признаков, обусловленных структурной и/или функциональной перестройкой сердца при отсутствии снижения ФВ ЛЖ [Teramoto K. et al., 2022]. ХСНсФВ представляет собой системную, с полиорганным поражением патологию, с высокой распространенностью и смертностью [Heinzel F.R. et al., 2022]. Трудности в диагностике и лечении фенотипа ХСНсФВ связаны с ее гетерогенностью и патофизиологической неоднородностью [Shah S.J. et al., 2020].

Известно, что патогенез ХСНсФВ является сложным и многофакторным процессом [Lewis G.A. et al., 2017], включающим множество кардиальных и внесердечных механизмов [Shah S. J. et al., 2016; Borlaug B.A. et al., 2020]. Развитие фенотипа ХСНсФВ может быть результатом первичного (амилоидоз, болезнь Фабри, первичная гипертрофическая кардиомиопатия и др.) или, что встречается чаще, вторичного (артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), легочная гипертензия, фибрилляция предсердий (ФП), внекардиальная патология – хроническая болезнь почек (ХБП), анемия, СД2Т, ожирение) миокардиального повреждения [Shah S.J., 2017]. Высокая коморбидная нагрузка [Драпкина О.М. и др., 2024] способствует поддержанию хронического низкодозового воспаления [Duca F. et al., 2018] и, как следствие, формированию системной эндотелиальной дисфункции (из-за нарушения передачи сигналов в системе оксид азота (NO) - циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) – протеинкиназа G) [Shah S.J., 2017]. Кроме того, сопутствующие заболевания усугубляют характерные для ХСНсФВ гипертрофию и фиброз миокарда [Mayet J.,

2003], гемодинамические и дисметаболические нарушения, способствуя избыточной нейрогуморальной активации [Cavalera M. et al., 2014].

Независимо от причинного фактора у большинства пациентов с ХЧНсФВ развивается гипертрофия миокарда и концентрическое ремоделирование сердца, которые по мере ее прогрессирования приводят к дисфункции ЛЖ, левого предсердия (ЛП), правого желудочка (ПЖ) и венозному застою [Shah S. J., 2017]. Множественность патофизиологических механизмов, лежащих в основе фенотипа ХЧНсФВ, приводит к его клиническому разнообразию и сложностям в изучении [Zawadzka M.M. et al., 2022].

В настоящее время выделение отдельных субфенотипов ХЧНсФВ и их систематизация представляется одним из оптимальных решений в исследовании данного синдрома. Ряд авторов предлагает анализировать фенотип ХЧНсФВ, основываясь на клинических и лабораторных данных с учетом сопутствующей патологии [Kao D.P. et al., 2015; Samson R. et al., 2016; Tromp J. et al., 2018; Cohen J.B. et al., 2020; Casebeer A. et al., 2021; Galli E. et al. 2021; Uijl A. et al., 2021; Heinzel F.R. et al., 2022; Zawadzka M.M. et al., 2022]. В других работах исследователи предлагают использовать данные инвазивной/неинвазивной оценки гемодинамических параметров и эхокардиографии (ЭХО-КГ) у пациентов с ХЧНсФВ [Shah S.J. et al., 2015; Hedman A.K. et al., 2020; Przewlocka-Kosmala M. et al., 2019; Harada D. et al., 2020; Segar M.W. et al., 2020; Schrub F. et al., 2020; Gu J. et al., 2021; Jones E. et al., 2021; Nouraei H. et al., 2021]. Важным представляется интерпретация результатов крупномасштабных исследований и метаанализов по данному заболеванию [Chirinos JA. et al., 2020; Sanders-Van Wijk S. et al., 2020; Stienen S. et al., 2020; Hahn V.S. et al., 2021; Woolley R.J. et al., 2021; Wu Y. et al., 2021]. Кроме того, на сегодняшний день отмечается повышенный интерес к использованию аналитических статистических методов, в том числе машинного обучения, для выделения отдельных феногрупп ХЧНсФВ [Kao D.P. et al., 2015; Shah S.J. et al., 2015; Przewlocka-Kosmala et al., 2019; Galli E. et al., 2021; Uijl A. et al., 2021].

Применение искусственного интеллекта – это лишь начальный этап в попытках систематизации многообразия субфенотипов ХСНсФВ. При этом гетерогенный характер изучаемых популяций и используемых методов ограничивают возможность обобщения результатов различных исследований в настоящее время. Таким образом, существует необходимость дальнейшего изучения особенностей, лежащих в основе развития многочисленных фенотипов ХСНсФВ, для выделения их в отдельные группы [Galli E. et al., 2021].

## **1.2. Эпидемиология, этиология и клиническая картина сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса**

Во всем мире отмечается тенденция роста распространённости сердечной недостаточности (СН) преимущественно за счет когорты с сохраненной ФВ ЛЖ [Tsao et al., 2018]. По данным ряда исследований доля пациентов с ХСНсФВ составляет около 50% и более от всех случаев ХСН. Фрамингемское исследование (1995 – 2014гг) показало тенденцию к снижению числа случаев СН с низкой ФВ (ХСНнФВ) и рост – с сохраненной ФВ [Vasan R.S. et al., 2018]. Исследование, проводившееся в штате Олмстед в период с 2007 по 2015 гг., установило рост впервые выявленных случаев ХСНсФВ до 57,6% в сравнении с ХСНнФВ (до 29,9%) [Kumar V. et al., 2023]. По данным Hoek A.G. et al. (2024) заболеваемость ХСНсФВ составляет 2,5% - 20,8% среди всех причин госпитализаций и 4,2% - 8,9% среди населения в целом. Средний прирост случаев ХСНсФВ достигает примерно 1% в год [Thrasher C. et al., 2021]. Данные о распространённости ХСНсФВ в Российской Федерации ограничены [Shlyakhto E.V. et al., 2020].

ХСНсФВ может являться исходом множества заболеваний сердца и системных процессов: ИБС, АГ, приобретенных и врожденных пороков сердца, нарушений ритма, кардиомиопатий, инфекционных (болезнь Лайма, болезнь Шагаса, ВИЧ и др.) и инфильтративных (амилоидоз) поражений, болезней накопления (болезнь Фабри, гемохроматоз), лучевой болезни, заболеваний перикарда, аутоиммунных заболеваний, метаболических и нервно-мышечных нарушений [McDonagh T.A. et al., 2021]. По данным эпидемиологического

исследования Yang M. et al. (2024) в странах Центральной, Восточной Европы и в России преобладающим фактором развития ХСНсФВ является АГ.

Известно, что рост случаев ХСНсФВ ассоциирован со старением населения [Teramoto K. et al., 2022]. По данным ряда исследований (PREVEND, Framingham Heart Study, MESA) установлено, что высокая распространенность АГ, курения и ожирения приводит к большему риску развития ХСНсФВ среди молодых, чем пожилых пациентов [Tromp J. et al., 2021]. Общепринятым фактом является тот, что распространенность ХСНсФВ выше в субпопуляции женщин [Devereux R.B. et al., 2000; Gurwitz J.H. et al., 2013]. При этом в некоторых работах показана сопоставимая частота встречаемости ХСНсФВ у обоих полов [Pandey A. et al., 2018].

Значимая коморбидная нагрузка, характерная для ХСНсФВ, приводит к вариабельности клинических симптомов и признаков [Khan M.S. et al., 2020; McDonagh T.A. et al., 2021]. В клинической картине, как правило, присутствуют не только симптомы, типичные для СН [Терещенко С.Н. и др., 2020], но и разнообразной сопутствующей патологии [Bhatia R.S. et al., 2006; Owan T.E. et al., 2006; Gurwitz J.H. et al., 2013; Guo L. et al., 2021].

Фенотип ХСНсФВ характеризуется высокой смертностью [Bhatia R.S. et al., 2006], сопоставимой с пациентами с СНнФВ [Shah K.S. et al., 2017; Bhamhani V. et al., 2018]. По данным Фрамингемского исследования, при ХСНсФВ летальные исходы чаще наступают от внесердечных причин (у мужчин – 61%, у женщин – 51%) в отличие от пациентов с ХСНнФВ, где преобладают сердечно-сосудистые осложнения [Henkel D.M. et al., 2008; Lee D.S. et al., 2011; Vaduganathan M. et al., 2017]. Отмечено, что в 25% случаев исходом ХСНсФВ является внезапная сердечная смерть [Vaduganathan M. et al., 2018].

Наряду с ростом распространенности наблюдается увеличение частоты госпитализаций по поводу ХСНсФВ с 38% до 54% [Owan T.E. et al., 2006; Steinberg B.A. et al., 2012], как от всех причин, так и с риском повторных > 50% в сравнении с ХСНнФВ [Nichols G.A. et al., 2015; Lee D.S. et al., 2009; Steinberg B.A. et al., 2012]. В когорте мужчин диагностируется более высокая смертность и

частота госпитализаций по поводу ХСНсФВ [Wang X. et al., 2023]. При этом женщины с фенотипом ХСНсФВ характеризуются худшим качеством жизни [Joyce E. et al., 2016; Chandra A. et al., 2019; Heinzel F.R. et al., 2022].

### **1.3. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса и сахарный диабет 2 типа**

Сердечная недостаточность и СД2Т – два тесно взаимосвязанных заболевания с общими факторами риска, отягощающие течение друг друга, приводящие к росту числа госпитализаций и летальных исходов. Высокая распространенность ХСН (около 64,3 млн) и СД2Т (537 млн) во всем мире, делает обе патологии глобальными проблемами здравоохранения с тяжелыми социально-экономическими последствиями [Collaborators G.B.D. et al., 2018; Sun H. et al., 2022]. Результаты Фрамингемского исследования показали, что частота встречаемости СН у пациентов с СД2Т существенно выше, чем у пациентов без диабета (в 2 раза у мужчин и в 5 раз у женщин) [Kannel W.B. et al., 1979]. Преобладающей формой СН при СД2Т является фенотип ХСНсФВ [Hoek A.G. et al., 2024].

ХСНсФВ среди больных с СД2Т встречается в среднем в 10,7% случаев [Hoek A.G. et al., 2024]. У женщин с диабетом фенотип ХСНсФВ диагностируется чаще, чем у мужчин (28% против 18%) [Bouthoorn S. et al., 2018], что, вероятно, обусловлено как более старшим возрастом участниц исследований, так и гендерными различиями [Dunlay S.M. et al., 2017; Boonman-de Winter L.J. et al., 2012].

#### **1.3.1. Роль сердечной недостаточности в формировании сахарного диабета 2 типа**

Впервые возникший СД2Т у пациентов с СН (так называемый «кардиогенный» СД) является частым сочетанием. Центральным звеном в патофизиологии данного дуэта является снижение чувствительности периферических тканей к действию инсулина [Triposkiadis F. et al., 2021], а также постепенным уменьшением синтеза инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы

из-за истощения пула островковых клеток в ответ на гипергликемию [Himanshu D. et al., 2020; Triposkiadis F. et al., 2021]. Zareini B. et al. (2019) показали, что в первые 5 лет после постановки диагноза СН частота впервые выявленного СД2Т составляет 2%, а по истечении 5-ти лет – возрастает до 3%, коррелируя с тяжестью ХСН [Tenenbaum A. et al., 2003].

В основе фенотипа ХСНсФВ лежит нарушение нейроэндокринной регуляции и метаболического гомеостаза, ассоциированных с повышенной активностью симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [Morisco C. et al., 2006; Doehner W. et al., 2014; Paolillo S. et al., 2015]. По данным 8-летнего исследования ARIC установлено, что хроническая гиперактивация СНС приводит к избыточной  $\beta$ -адренергической стимуляции и к практически двукратному повышению риска развития диабета [Carnethon M.R. et al., 2003]. Другим фактом, подтверждающим важную патофизиологическую роль нейрогуморальной дисрегуляции в развитии СД2Т при СН, является снижение частоты его возникновения на фоне применения иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II [Yusuf S. et al., 2003; Demant M.N. et al., 2014].

Инсулинрезистентное состояние при ХСНсФВ может быть обусловлено рядом механизмов: окислительным стрессом, хроническим «вялотекущим» воспалением, стрессом эндоплазматического ретикулума, митохондриальной дисфункцией, мутацией инсулиновых рецепторов [Yaribeygi H. et al., 2019].

Развитие резистентности периферических тканей к действию инсулина приводит к уменьшению поглощения глюкозы клетками и, следовательно, к гипергликемии, усилию липолитических процессов, приводящих к повышению содержания свободных жирных кислот (СЖК) в сыворотке крови [Goldstein B.J., 2002]. Некоторые исследователи рассматривают избыток циркулирующих СЖК в качестве независимого фактора риска развития диабета при ХСН. Во-первых, они ингибируют поглощение глюкозы клетками скелетной мускулатуры [Paolisso G. et al., 1995]. Во-вторых, СЖК снижают окисление глюкозы, повышая активность киназы, инактивирующей пируватдегидрогеназу, основной фермент окисления глюкозы [Randle P.J. et al., 1994]. В-третьих, СЖК запускают глюконеогенез в

печени, увеличивая синтез эндогенной глюкозы [Paolisso G. et al., 1995]. Активация всех этих механизмов в конечном итоге приводит к развитию стойкой гипергликемии и глюкозотоксичности. Кроме того, избыточное поглощение СЖК миокардом приводит к стеатозу сердца, развитию липотоксического фиброза и диастолической дисфункции [Rijzewijk L.J. et al., 2008].

В физиологических условиях инсулин активирует вазодилатацию посредством увеличения локального синтеза оксида азота (NO) эндотелием [Scherrer U. et al., 1997]. Относительная инсулинопения, развивающаяся при прогрессировании СД2Т, и инсулинерезистентность в сочетании с хронической гиперактивацией СНС стимулируют образование активных форм кислорода (АФК) и развитие окислительного стресса, характеризующегося ингибирированием вазодилатации и усилением вазоконстрикции [Hayden M.R. et al., 2003]. Таким образом, формирование «кардиогенного» СД2Т, будет способствовать прогрессированию сердечной дисфункции, неблагоприятно влияя на течение и исход ХСН [Triposkiadis F. et al., 2021].

### **1.3.2. Диабетическая кардиомиопатия как самостоятельный фактор риска развития сердечной недостаточности**

СД2Т является широко распространенным метаболическим заболеванием, характеризующимся развитием хронической гипергликемии и формированием макро- и микрососудистых осложнений, а также повышением риска сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности [Дедов И.И. и др., 2023].

Патофизиология поражения сердца при диабете включает многочисленные сигнальные каскады. Одним из наиболее частых осложнений диабета является диабетическая кардиомиопатия (ДКМ). Впервые понятие ДКМ было введено С. Рублером в 1972 году [Rubler S. et al., 1972]. В течение последующих десятилетий данная патология продолжала активно изучаться, однако до сих пор нет единого общепринятого определения, критериев диагностики ДКМ, не разработаны эффективные методы ее лечения. ДКМ – это результат диабетического повреждения сердца, ассоциированное с нарушением его систолической и/или

диастолической функции вследствие гипертрофии, фиброза, микроваскулярной и эндотелиальной дисфункции миокарда при отсутствии АГ, ИБС, клапанной болезни сердца и других ССЗ [Rubler S. et al., 1972; Bertoni A.G. et al., 2004; Voulgari C. et al., 2010; Jia G. et al., 2018; Lee M. M. Y. et al., 2019].

На начальном этапе формирования для ДКМ свойственно бессимптомное течение, но по мере прогрессирования структурно-функциональных нарушений миокарда развивается клиническая картина ХСН [Jia G. et al., 2018]. Основу диабетического повреждения сердца составляют гипергликемия и инсулинорезистентность [Dei Cas A. et al., 2015], запускающие патологический каскад клеточных и молекулярных механизмов.

В норме поступление глюкозы в клетки (сердце, скелетная мускулатура, жировая ткань) происходит посредством белка-переносчика GLUT-4. Инсулин связывается с инсулиновым рецептором, стимулируя перемещение белка GLUT-4 из цитоплазмы к клеточной мембране для его связывания с глюкозой [Jia G. et al., 2016].

При СД2Т нарушаются сигнальные связи между инсулином и его рецептором [Jia G. et al., 2016], что, во-первых, приводит к снижению усвоения глюкозы сердечными миоцитами и синтеза молекул АТФ с развитием энергодефицита миокарда и постепенным нарушением функции сердца [Bugger H. et al., 2012]. Во-вторых, увеличивается выработка АФК, приводящая к митохондриальной дисфункции в КМЦ [Bugger H. et al., 2012]. В-третьих, снижается индцируемый инсулином синтез NO, что активирует вазоконстрикторные механизмы в коронарных сосудах, уменьшая кровоток и усиливая энергетический дисбаланс в миокарде [Jones S.P. et al., 2006].

Избыточная концентрация инсулина в крови приводит к активации рецепторов инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) и увеличению его синтеза. ИФР-1, связываясь с инсулиновыми рецепторами через киназные пути Erk1/2 и PI3K, стимулирует развитие гипертрофии КМЦ [Sundgren N.C. et al., 2003]. Кроме того, известно, что гиперинсулинемия приводит к повышению

экспрессии генов тяжелых цепей  $\beta$ -миозина, что также индуцирует гипертрофию и фиброз сердца [Wang J. et al., 2006].

В условиях гипергликемии и существующей инсулинерезистентности основным энергетическим субстратом для миокарда становится СЖК [Guo C.A. et al., 2017]. Использование СЖК в качестве главного источника энергии требует больше молекул кислорода, чем для окисления глюкозы. Избыток СЖК накапливается в КМЦ в виде триацилглицеридов, приводя к липотоксичности [Jia G. et al., 2018]. СЖК также индуцируют экспрессию митохондриального разобщающего белка (UCP-3), в результате чего снижается синтез молекул АТФ [Cadenas S., 2018].

СЖК поступают в клетки путем белка переносчика CD36. Сверхэкспрессия CD36, диагностированная в миокарде больных диабетом, повышает скорость поглощения СЖК миоцитами [Yang J. et al., 2007]. Кроме того, при диабетическом повреждении сердца наблюдается снижение экспрессии протеинкиназы, активируемой аденоzinмофосфатом (AMPK), что вызывает торможение гликолиза и способствует активному поглощению СЖК [Finck B.N. et al., 2002]. Поступившие в КМЦ СЖК подвергаются  $\beta$ -окислению, что приводит к накоплению продуктов их распада (церамиды, диацилглицерины), обладающих липотоксичностью. Активируемая в этих условиях протеинкиназа С [Samuel V.T. et al., 2016], ингибирует передачу сигналов на инсулиновые рецепторы и препятствует транслокации GLUT-4 из цитоплазмы к мембране клеток [Atkinson L.L. et al., 2003], способствуя развитию и прогрессированию инсулинерезистентности [Jornayvaz F.R. et al., 2011]. Повышенная активность протеинкиназы С снижает выработку оксида азота и усиливает вазоконстрикцию МЦР [Atkinson L.L. et al., 2003].

В норме работу генов, ответственных за метаболизм СЖК, регулирует ядерный рецептор пролиферации периоксисом- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ). Рост концентрации СЖК в крови приводит к повышению его активности, что, в свою очередь, предотвращает использование глюкозы миокардом в качестве основного энергетического субстрата [Bertero E. et al., 2018]. В ряде исследований было

показано, что длительное воздействие избыточного количества СЖК на PPAR- $\alpha$  приводит к его истощению и накоплению липидов внутри КМЦ [Zhou Y.T. et al., 2000]. В сердце экспрессируются не только PPAR- $\alpha$ , но и  $\beta$  и  $\gamma$  изоформы [Jia G. et al., 2016], однако их значение в развитии ДКМ требует дальнейшего уточнения.

Ключевую роль в патофизиологии ДКМ и развитии ХСН играет МТХ-я дисфункция [Kim J. et al., 2008]. При СД2Т МТХ «переключаются» с окисления глюкозы на СЖК [Jia G. et al., 2016]. Данный процесс приводит к нарушению окислительного фосфорилирования и сопровождается избыточным образованием АФК [Kim J. et al., 2008]. АФК разрушают NO, снижают его биодоступность, что в еще большей степени усугубляет вазоконстрикцию МЦР [Rubler S. et al., 1972].

Еще одним источником АФК при ДКМ является повышенная активность ферментов ксантинооксидазы и микросомального цитохрома Р-450 [Giacco F. et al., 2010]. Увеличение числа АФК ассоциировано с развитием окислительного стресса [Teshima Y. et al., 2014] через увеличение числа конечных продуктов гликозилирования (AGEs), снижение активности eNOS и простациклинсинтазы [Giacco F. et al., 2010]. Увеличение AGEs приводит не только к увеличению синтеза АФК, но и к активации сигнального пути трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), способствуя фиброзу миокарда и повышению его ригидности [Jia G. et al., 2016].

Немаловажное значение в развитии и прогрессировании ДКМ играет нарушение обмена кальция ( $Ca^{2+}$ ) в клетках миокарда. Выход ионов  $Ca^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума (СРК) в цитоплазму с последующим связыванием его с Тропинином С приводит к сокращению миофибрилл. В период релаксации часть ионов возвращается в СРК, а оставшаяся часть выводится из клетки через натрий-кальциевый насос [Liu W. et al., 2017]. При ДКМ на фоне стресса эндоплазматического ретикулума (ЭПР) [Ye G. et al., 2003] и снижения уровня eNOS в коронарных артериях происходит накопление ионов  $Ca^{2+}$  [Tadic M. et al., 2020]. Депонирование  $Ca^{2+}$  в период диастолы снижает способность мышц к расслаблению, увеличивает жесткость миокарда и приводит к его аномальному сокращению [Paolillo S. et al., 2019; Tadic M. et al., 2020].

Воспаление также вносит существенный вклад в прогрессирование ДКМ. Избыточный синтез провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ТГФ-1 $\beta$ , молекулы адгезии) ассоциирован с активацией ядерного фактора транскрипции (NF-кВ), вызывающего повреждение миокардиальных клеток [Jia G. et al., 2018; Tadic M. et al., 2020]. Значимая роль NF-кВ в развитии ДКМ подтверждается сохранением целостности МТХ, подавлением окислительного стресса, увеличением синтеза молекул АТФ и улучшением биодоступности NO в ответ на подавление его активности [Mariappan N. et al., 2010]. Более того, в условиях хронического воспаления происходит активация инфламмасом NLRP3 интерлейкинами ИЛ-18, ИЛ-1 $\beta$ , повышающими экспрессию каспазы-1. Активация сигнальных путей каспазы-1 поддерживает локальное воспаление в миокарде [Pal P. B. et al., 2017; Nakamura K. et al., 2022]. В ответ на увеличение содержания провоспалительных цитокинов в крови усиливается окислительный стресс ЭПР, прогрессирует фиброз, что приводит к ремоделированию сердца и развитию диастолической дисфункции [Jia G. et al., 2018].

В работе Xu Y. Z. et al. (2013) установлено наличие прямой корреляции между уровнем глюкозы крови и ангиотензином II (АТ-II) у пациентов с СД2Т. Giacchetti G. et al. (2005) выявили повышение активности рецепторов АТ-II 1-го типа и подавление активности рецепторов 2-го типа у пациентов с диабетом. Кроме того, показано, что в условиях гипергликемии и инсулинерезистентности увеличивается экспрессия рецепторов альдостерона в тканях и его содержание в крови [Baudrand R. et al., 2016]. Данные факты подтверждают важную патогенетическую роль РААС в развитии ДКМ. Повышение АТ-II в крови приводит к прогрессированию фиброза миокарда за счет повышения синтеза коллагена и увеличению апоптоза КМЦ [Metra M. et al., 2011]. Активация РААС обеспечивает поддержание хронического воспаления в миокарде, повышая эндотелиальную адгезию моноцитов и лейкоцитов, макрофагальную инфильтрацию, выработку провоспалительных цитокинов [Jia G. et al., 2015], а также участвуя в формировании инсулинерезистентности [Kim J.A. et al., 2012].

Многочисленные исследователи отводят значимое место микрососудистой дисфункции в формировании ДКМ [Lee W.S. et al., 2017]. Во-первых, в условиях гипергликемии и инсулинерезистентности снижается синтез и биодоступность NO на фоне преобладания вазоконстрикции в сосудах МЦР [Jones S.P. et al., 2006]. Во-вторых, в диабетическом сердце наблюдается снижение объемной плотности (ОП) капилляров и ингибирование ангиогенеза [Campbell D.J. et al., 2011]. Сниженный кровоток является предиктором развития периваскулярного и интерстициального фиброза миокарда, образования микроаневризм в сосудах МЦР и патологического ремоделирования капилляров с утолщением их базальной мембранны [Campbell D.J. et al., 2011]. В-третьих, гиперинсулинемия и инсулинерезистентность ассоциированы с нарушением дифференцировки гладкомышечных клеток сосудов до остеобластоподобных клеток, увеличением экспрессии остеокальцина, активности щелочной фосфатазы, что приводит к повышению жесткости сосудистой стенки [Blaha M.J. et al., 2011].

Нарушение метаболизма глюкозы и снижение чувствительности тканей к инсулину повышают тонус СНС на фоне ингибирования парасимпатического влияния. Избыточная стимуляция  $\beta 1$ -адренорецепторов в миокарде приводит к прогрессированию гипертрофических изменений, интерстициального фиброза и апоптоза КМЦ [Lee W. S. et al., 2017]. Развитие автономной нейропатии сердца является еще одним механизмом, приводящим к его дисфункции при диабете [Di Carli M. F. et al., 1999].

Таким образом, описанные выше метаболические нарушения, составляющие патофизиологическую основу ДКМ, способствуют формированию стойких/необратимых структурно-функциональных изменений сердца с развитием, в конечном итоге, ХСН [Jia G. et al., 2018].

#### **1.4. Патогенетические механизмы ремоделирования миокарда при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка**

Фундаментальной основой ХСНсФВ является миокардиальное ремоделирование, представляющее собой комплекс структурных и функциональных изменений на геномном, молекулярно-клеточном уровнях, формирующихся в условиях повреждения, и характеризующееся изменением размера, формы и функции сердца [Калюжин В.В. и др., 2016].

По мнению ряда авторов, патофизиологической основой реорганизации миокарда при ХСНсФВ является хроническое «вялотекущее» воспаление и нарушения в метаболическом гомеостазе, вызывающие развитие характерных структурно-функциональных изменений сердца [Sanders-Van Wijk S. et al., 2020; Paulus W.J. et al., 2021].

Сопутствующие заболевания при ХСНсФВ выступают предикторами активации провоспалительных сигнальных путей и факторов, поддерживая хронический воспалительный статус [Paulus W.J. et al., 2021]. Системное воспаление индуцирует синтез молекул адгезии эндотелием (VCAM), что приводит к «прилипанию» моноцитов к внутренней выстилке сосудов с развитием эндотелиопатии [Patel R.B. et al., 2020].

Гемодинамическая перегрузка, обусловленная чаще всего АГ, активирует провоспалительные и профибротические молекулярные пути: увеличивается приток в миокард активированных макрофагов, Т-клеток (CD4+), изменяется синтез микроРНК [McDonald L.T. et al., 2018], фенотип и активность фибробластов [Hulsmans M. et al., 2018; McDonald L.T. et al., 2018]. Данные нарушения приводят к ремоделированию внеклеточного матрикса с увеличением фиброза и ригидности миокарда [Zile M. R. et al., 2015].

Перестройка во внеклеточном матриксе при ХСНсФВ сопровождается ростом количества более жесткого коллагена I типа, снижением - III типа, увеличением размера его волокон, усилением поперечных связей между ними,

дефектом в структуре гликозаминогликанов и протеогликанов, что в совокупности приводит к снижению податливости мышечной стенки [Zile M. R. et al., 2015]. Повышение жесткости миокарда также может быть связано с накоплением деградированных белков в цитоплазме КМЦ в результате снижения их утилизации в системе убиквинтин/протеосома или в лизосомах из-за дефицита белка UPR ЭПР [Schiaffarella G.G. et al., 2019].

При ХСНсФВ наблюдается снижение растяжимости КМЦ [Zile M. R. et al., 2015], которое обусловлено нарушением обмена внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  и деструктуризацией белков цитоскелета [van Heerebeek L. et al., 2006]. За растяжимость сердечных миоцитов отвечает гигантский саркомерный белок титин [Hahn V.S. et al., 2020]. Фенотип ХСНсФВ отличается преобладанием более жесткой изоформы титина N2B в КМЦ [Borbély A. et al., 2009], окислением титина АФК, что приводит к агрегации белковых молекул [Bódi B. et al., 2017]. Описанные изменения способствуют формированию «ползучести» миокарда, характеризующейся значимым повышением конечного диастолического объема (КДО) в ответ на нагрузку объемом [Leite-Moreira A.M. et al., 2018].

Миокард больных с ХСНсФВ характеризуется высоким уровнем гипертрофированных КМЦ. Van Heerebeek L. et al. (2006) установили наличие прямой связи между уровнем гипертрофии КМЦ и степенью отложения коллагена в соединительнотканном матриксе миокарда ЛЖ при ХСНсФВ. Кроме того, выраженность миокардиального фиброза обратно коррелирует с плотностью сосудов микроциркуляции [Mohammed S.F. et al., 2015]. Системная эндотелиопатия, снижение плотности сосудов МЦР, вазоконстрикция коронарных капилляров являются предикторами ишемического повреждения миокарда [Kaul S. et al., 2008; Goligorsky M.S., 2010].

Известно, что наиболее распространенным типом ремоделирования миокарда ЛЖ при ХСНсФВ является концентрическая гипертрофия, характеризующаяся поперечным увеличением КМЦ с сохранением их длины [Gerdes A.M., 2002]. Однако Lewis G.A. et al. (2017) установили, что для ХСНсФВ характерна также и эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, ранее

считавшаяся типичной для фенотипа ХСНиФВ. При эксцентрической гипертрофии происходит пропорциональное – и продольное, и поперечное увеличение диаметра сердечных миоцитов. По мнению ряда авторов, отличия в реорганизации миокарда при концентрической и эксцентрической гипертрофии обусловлены активацией сигнальных путей различных факторов роста [Gerdes A.M., 2002].

Ремоделирование миокарда при ХСНсФВ затрагивает нарушение структуры и функции не только ЛЖ, но и других камер сердца [Rossi A. et al., 2014]. Установлено, что структурно-функциональная перестройка ЛП при ХСНсФВ характеризуется более интенсивной клеточно-воспалительной инфильтрацией, апоптозом КМЦ, экспрессией TGF- $\beta$  и протеинкиназ, более выраженным фиброзом миокарда [Hanna N. et al., 2004]. Кроме того, повышение давления в легочной артерии с развитием легочной гипертензии влечет за собой структурную реорганизацию миокарда ПЖ [Melenovsky V. et al., 2014]. Формирующаяся триkusпидальная регургитация, особенно в сочетании с ФП (часто встречающейся в когорте больных с ХСНсФВ), запускают процесс патологического ремоделирования правого предсердия (ПП) [Ikoma T. et al., 2021].

#### **1.4.1. Половые различия структурно-функциональных изменений миокарда, влияющие на фенотип хронической сердечной недостаточности**

Эпидемиологические и патофизиологические различия в фенотипах СН убедительно свидетельствуют о наличии пол-специфического влияния на ремоделирование миокарда. Известно, что в возрасте 65-85 лет заболеваемость ХСН удваивается у мужчин, тогда как у женщин утраивается [National Heart, Lung, and Blood Institute et al., 2006] с каждым последующим 10-летием. По сравнению с мужчинами женщины с ХСН, как правило, старше, имеют более высокий индекс массы тела (ИМТ), более высокую ФВ ЛЖ, большую распространенность АГ, диабета, дисфункции почек и фибрилляции предсердий [Bibbins-Domingo K. et al., 2004; Meyer S. et al., 2013; Meyer S. et al., 2013].

Существуют фундаментальные половые различия в анатомии, физиологии и функции сердца с момента его формирования и на протяжении всей жизни. Размер и вес сердца человека не являются постоянными, непрерывно адаптируясь к потребностям организма, отличаясь у мужчин и женщин, а также изменяясь с возрастом [Martin T.G. et al., 2024]. Масса сердца взрослой женщины на 26% меньше мужского [Molina et al., 2012; 2015]. Известно, что масса миокарда ЛЖ на 30%, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) на 11%, а толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ на 9% больше у мужчин, чем у женщин [Kou S. et al., 2014]. При этом женское сердце не является «уменьшенной копией» мужского. Наоборот, оно имеет уникальную геометрию, и его масса напрямую не коррелирует с массой тела женщины [Pierre St. S. R. et al., 2022], как считалось ранее [Legato M.J. et al., 2010].

С момента рождения и до полового созревания у лиц обоего пола сопоставимое число КМЦ. После наступления полового созревания в мужской популяции происходит более выраженное, чем в женской когорте, увеличение диаметра сердечных миоцитов и, соответственно, рост массы миокарда ЛЖ с увеличением толщины его стенок [Simone de G. et al., 1995]. «Старение» сердца у мужчин и женщин также имеет ряд существенных различий. В миокарде мужчин происходит значимое снижение числа КМЦ, обусловленное более выраженным в сравнении с женщинами апоптозом [Mallat Z. et al., 2001], и прогрессирующее увеличение диаметра клеток. Кроме того, характерен рост числа двуядерных и снижение числа одноядерных сердечных миоцитов у мужчин [Olivetti G. et al., 1995]. У женщин с возрастом число клеток остается практически неизменным, что обусловлено не отсутствием апоптотической активности миокарда, а его высокой регенераторной способностью [Legato M.J. et al., 2010].

Секвенирование ДНК клеток сердца показало, что женские сердца содержат значительно более высокий процент желудочковых КМЦ, чем мужские [Litviňuková M. et al., 2020]. Мужские и женские клетки сердца имеют различную микросреду со сложными взаимодействиями между соседними клетками/типами клеток и внеклеточным матриксом [Dworatzek E. et al., 2016].

Половой диморфизм наблюдается в большинстве клеток сердца, включая подклusters клеточных популяций [Walker C.J. et al., 2021]. Как оказалось, генотип, эпигенетическое влияние, циркулирующие цитокины и гормоны, вносят значимый вклад в клеточный состав миокарда, что, безусловно, влияет на риск, развитие и исход ССЗ [Shufelt C.L. et al., 2018].

Высокий уровень экспрессии рецепторов половых гормонов в КМЦ, говорит о их прямом влиянии на структуру и функцию сердца [Golden K. L. et al., 2005; Mahmoodzadeh S. et al., 2019; Prajapati C. et al., 2022]. Известно, что снижение содержания эстрогенов в крови у женщин ассоциировано с увеличением частоты развития ССЗ, а ранняя и преждевременная менопауза являются предикторами патологического ремоделирования сердца с развитием ХСН [Honigberg M.C. et al., 2020]. До наступления менопаузы фиброз, апоптоз, гипертрофия и воспаление в миокарде женщин значительно менее выражены, чем после ее наступления. Менопауза ассоциирована с избыточным накоплением коллагена в миокарде, утолщением стенок ЛЖ и ПЖ и развитием ДД [Beale A.L. et al., 2018]. Влияние эстрогенов на миокард обусловлено активацией его мембранных, ассоциированных с G-белком, и цитозольных (ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$ ) рецепторов [Zimmerman M.A. et al., 2016]. Ослабление эстрогензависимой кардиопротекции может быть связано с уменьшением эстрогенов в крови и снижением чувствительности рецепторного аппарата клеток к циркулирующему эстрогену, развивающиеся с возрастом [Yusifov A. et al., 2022].

Помимо эстрогенов прямое влияние на состояние миокарда оказывает тестостерон путем взаимодействия с цитозольными андрогеновыми рецепторами [Zimmerman M.A. et al., 2016]. Снижение содержания тестостерона в крови ассоциировано с развитием прогрессирующей гипертрофии и фиброза миокарда, приводящих к ХСН [Cavasin M. A. et al., 2003].

Продолжается изучение роли пола в формировании структурно-функциональных различий сердца [Martin, T.G. et al., 2024]. Одним из возможных механизмов является активация микроРНК вследствие хромосомных перестроек [Di Palo A. et al., 2020]. Хромосомный микроматричный анализ и метаанализ

тканей органов человека выявили дифференциальную экспрессию по полу сердечные гены [Robinson E.L. et al., 2022; Conlon F.L. et al., 2023]. Был проведен транскриптомный анализ ткани левого желудочка человека, полученной от 46 здоровых людей, который выявил, что у женщин активированы 126 сердечных генов, а у мужчин только 54 [Inanloo Rahatloo K. et al., 2017; Shi W. et al., 2021].

Установлено, что в женских КМЦ экспрессия факторов сигнализации протеинкиназы А, обеспечивающей фосфорилирование сократительных белков, выше, чем у мужчин, что обусловлено более частыми отклонениями обмена внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  и нарушением возбуждения-сокращения сердечных миоцитов в мужской популяции в сравнении с женской [Trexler C.L. et al., 2017]. Также описаны ассоциированные с полом различия в обмене ЖК [Gori M. et al., 2014] и активации пути Akt/PI3K (отвечающего за синтез/распад клеточных белков) [Regitz-Zagrosek V. et al., 2017].

Сердечный выброс (СВ) у женщин ниже, что пропорционально меньшему объему циркулирующей крови, чем у мужчин [Rutkowski D.R. et al., 2020]. Снижение СВ в комбинации с меньшими размерами ЛЖ приводит к более высокой ЧСС у женщин в сравнении с мужчинами [Beale A.L. et al., 2018]. Данные относительно ФВ ЛЖ противоречивы: по результатам Фрамингемского исследования различий выявлено не было [Salton C.J. et al., 2002], по другим – ФВ у женщин оказалась достоверно выше, чем у мужчин [Chung A. K. et al., 2006; Sorimachi H. et al., 2019]. Сократительная способность миокарда ЛЖ у женщин больше [Pierre St. S. R. et al., 2022], что, вероятно, обусловлено большим числом КМЦ в женском сердце, чем в мужском [Litviňuková M. et al., 2020]. Ригидность миокардиальной стенки выше у женщин, чем у мужчин, и увеличивается с возрастом [Regitz-Zagrosek V., 2020]. Уровень АД выше в мужской субпопуляции [Pierre St. S. R. et al., 2022]. Кроме того, установлено, что миокард женского сердца более устойчив к ишемическому повреждению в сравнении с миокардом мужчин [Ostadal B. et al., 2019].

Описанные гендерные различия в структуре и функции сердца позволяют предполагать наличие пол-ассоциированных особенностей и механизмов

ремоделирования миокарда, участвующих в формировании фенотипа ХСНсФВ. У женщин в патофизиологии СН наибольшее значение имеет снижение податливости стенки ЛЖ и, следовательно, развитие ДД, а у мужчин – снижение сократительного резерва миокарда [Petre R.E. et al., 2007; Pierre St. S. R. et al., 2022]. Сердечные миоциты у женского пола обладают повышенной жесткостью в сравнении с мужскими, что может быть обусловлено различной активацией сигнальных путей. Известны половые отличия в обмене внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  [Trexler C.L. et al., 2017]; особенности метаболизма глюкозы и ЖК, являющихся основными энергетическими субстратами миокарда [Gori M. et al., 2014]; активации РААС и снижения уровня NO на фоне гипоэстрогенеза [Zhao Z. et al., 2014]; активации киназных сигнальных путей (протеинкиназы А и киназы-2) прогестероном [Martin, T.G. et al., 2024]. Немаловажную роль в развитии ХСНсФВ играет состояние крупных сосудов, отличающееся в зависимости от половой принадлежности. Снижение ригидности стенки артерий в сочетании с ЭД приводит к увеличению постнагрузки из-за нарушения артериально-желудочковой связи, что особенно заметно у пожилых женщин [Beale A.L. et al., 2018]. Легочная гипертензия – один из ключевых патофизиологических и клинических признаков ХСНсФВ – чаще встречается у женщин, повышая риск развития ДД ЛЖ [Dixon D.D. et al., 2016].

Chandramouli C. et al. (2022) оценили гендерные различия микрососудистой коронарной дисфункции в развитии ХСНсФВ. Распространенность ее оказалась сопоставима по полу, однако факторы риска развития микрососудистой дисфункции отличались в мужской и женской популяциях. Предполагается, что у мужчин нарушение функции сосудов обусловлено преимущественно хроническим «вялотекущим» воспалением, а у женщин – избыточным отложением жестких соединительнотканых волокон в интерстиции миокарда и развитием фиброза [Chandramouli C. et al., 2022].

Таким образом, фундаментальные половые различия в этиологии ХСН, факторах риска и ремоделирование миокарда способствуют более высокой распространенности фенотипа ХСНсФВ у женщин по сравнению с мужчинами.

Вероятно, разработка пол-специфических профилактических и лечебных стратегий позволяют более эффективно снизить заболеваемость ХСНсФВ.

#### **1.4.2. Роль апоптоза и других видов клеточной смерти в ремоделировании миокарда при диабетическом фенотипе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса**

Клеточная смерть – это естественный биологический процесс, направленный на поддержание тканевого гомеостаза путем устраниния поврежденных/нефункционирующих клеток [Park W. et al., 2023]. Гибель клеток может регулироваться определенными сигнальными путями, называемыми программированной клеточной смертью (ПКС).

Согласно данным Номенклатурного комитета (2018), все виды клеточной гибели можно разделить на 2 группы: основные/летальные и нелетальные (например, старение, терминальная дифференцировка клеток и др.) [Galluzi L. et al., 2018]. Кроме того, существует деление на запрограммированные и непрограммируемые, а по механизму развития – caspase-зависимые и caspase-независимые типы гибели клеток [Деев Р.В. и др., 2018].

В 2018 году Номенклатурным комитетом клеточной гибели также было дано понятие о «сенесцентных» (т.е. стареющих) клетках [Galluzi L. et al., 2018], формирование которых может происходить как в результате естественного старения, так и под влиянием различных патологических стимулов. По своей сути такие клетки представляют собой переходную форму от нормы к какому-либо типу клеточной смерти [Деев Р.В. и др., 2018].

Известно, что КМЦ имеют низкую регенераторную способность, и их гибель является ключевым фактором заболеваемости и смертности при многих ССЗ. Аномальная гибель клеток является ведущим фактором риска развития ХСН [Del Re D.P. et al., 2019].

*Апоптоз* – это генетически контролируемый процесс клеточной гибели, характеризующийся «сморщиванием» цитоплазмы, конденсацией хроматина

(кариопикноз), фрагментацией клеток с последующим их поглощением фагоцитами без развития воспаления [Park W. et al., 2023].

По данным клинических и экспериментальных исследований установлена значимая роль апоптоза в развитии и прогрессировании ХСНсФВ [Jankowski J. et al., 2024]. Инициация апоптоза при ХСНсФВ может происходить по внешнему и внутреннему путям. Внешний путь апоптоза ассоциирован с работой внеклеточных лигандов (ФНО- $\alpha$  и Fas-лиганд) и активацией ими гомологичных рецепторов смерти. Внутренний путь активируется внутриклеточным стрессом (например, окислительный стресс, стресс ЭПР), что приводит к нарушению структуры и функции митохондрий и повышению уровня цитохрома С в результате дисбаланса между про- (Bax, BH3) и антиапоптотическими (Bcl-2, Bcl-xL) факторами. Оба пути запускают каскад реакций с активацией каспаз, вызывая, в конечном итоге, гибель клеток [Park W. et al., 2023]. При ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, происходит избыточная экспрессия апоптотической гибели сердечных миоцитов в ответ на хроническую гипергликемию [Dyntar D. et al., 2006]. Установлено, что в диабетическом сердце апоптоз КМЦ в 85 раз, а фибробластов – в 26 раз выше, чем у больных без диабета [Jankowski J. et al., 2024].

*Аутофагия* представляет собой процесс естественной деградации и переработки «поврежденных» цитоплазматических компонентов клетки с формированием аутофагосом, а при последующем слиянии с лизосомами – аутолизосом, где содержимое «переваривается» лизосомальными ферментами. Процесс завершается поглощением «переваренных» остатков клетки макрофагами [Galluzi L. et al., 2018]. Выделяют макро-, микро- и шапирон-опосредованную аутофагию. Кроме того, она может быть селективной (направленной на устранение определенной органеллы) и неселективной [Деев Р.В. и др., 2018]. Аутофагия контролируется комплексом белков семейства Atg, беклином-1, белком легкой цепи 3 (LC3) [Park W. et al., 2023] и регулируется 5-AMPK-, mTOR-, FOXO-1 и FOXO-3 (Forhead box 1 и 3)- зависимыми путями [Jankowski J. et al., 2024].

Аутофагия играет важную роль в сохранении нормальной функции и морфологии сердца. Однако в литературе представлены данные о возможном ее переключении с физиологической/защитной роли на патологическую с развитием аутофагической гибели клетки, молекулярные механизмы развития которой требуют дальнейшего детального изучения. Избыточная активация аутофагии через сигнальные пути FOXO-1 и FOXO-3 приводит к потере митохондрий (**митофагия**) и гибели КМЦ, что особенно важно при диабетическом поражении сердца [Jankowski J. et al., 2024]. Хроническая гипергликемия, гиперинсулинемия и другие метаболические сигналы при СД подавляет аутофагию, способствуя таким образом развитию и прогрессированию ХСН [Xie J. et al., 2016].

*Некроз* – это патологическая гибель клеток, отличительной чертой которой является отсутствие активации каких-либо специфических сигнальных путей [Деев Р.В. и др., 2018]. Данный тип клеточной смерти развивается под влиянием «экстремальных» стимулов и характеризуется развитием необратимых структурно-функциональных повреждений компонентов клетки. Следует отметить, что для синдрома ХСНсФВ некроз не характерен [Paulus W.J. et al., 2021].

Формой программируемого некроза, сочетающего признаки апоптоза и некротической гибели клеток, является *некроптоз* [Jankowski J. et al., 2024]. В индукции некроптоза важна роль лигандов (например, ФНО- $\alpha$  и FasL) с активацией ими гомологичных рецепторов смерти (ФНО-R1) [Деев Р.В. и др., 2018]. Известно, что гипергликемия активирует некроптоз через ФНО-R1 и FasL с последующей активацией рецепторов протеинкиназ 1 и 3 (RIPK-1 и RIPK-3) [Tang D. et al., 2019]. Роль данного типа клеточной смерти для СН изучается [Jankowski J. et al., 2024], а значение некроптоза в развитии ХСНсФВ остается практически не исследованным.

*Пироптоз* представляет собой тип запрограммированного некроза, ассоциированный с активацией *Toll*- и *Nod*-подобных рецепторов (TLR и NRL) [Park W. et al., 2023]. Они запускают каскад механизмов с образованием провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, -6) и активации caspase-1. Другой

сигнальный путь индукции пироптоза связан с активацией caspase-4, -5, -11 с участием AIM2-подобных рецепторов (ALR) и гасдермина-D [Wei J. et al., 2022]. Учитывая значимость хронического асептического воспаления в развитии ХСНсФВ (особенно в сочетании с ожирением и СД2Т), пироптоз может иметь весомое значение в патофизиологии данного синдрома, а его ингибирование может быть рассмотрено в качестве перспективной терапевтической мишени при ДФ ХСН. Однако на сегодняшний день в данном вопросе остается много «пробелов», требующих дальнейшего уточнения.

*Ферроптоз* – это вид ПКС, характеризующийся нарушением обмена железа и избыточным накоплением продуктов перекисного окисления липидов в клетках. Происходит рост числа АФК, повреждающих клеточные структуры (главным образом, митохондрии – снижается их объем, увеличивается плотность бислойной мембраны, исчезают митохондриальные крипты). Антиоксидантная активность клетки снижается, что, в конечном итоге, ведет к ее гибели [Jankowski J. et al., 2024]. Окончательная роль ферроптоза в ремоделировании миокарда при ХСНсФВ неясна. Однако есть ряд исследований, подтверждающих важность ингибирования данного типа клеточной гибели при диабетическом повреждении миокарда [Jankowski J. et al., 2024].

*Партанатоз* – это регулируемый процесс гибели клеток, ассоциированный с повреждением МТХ независимо от каспаз и характеризующийся активацией полигДФрибоза-полимеразы-1 (PARP-1) [Park W. et al., 2023]. В литературе представлены данные о том, что ингибирование PARP-1 сопровождается снижением уровня провоспалительных цитокинов, гипертрофии и фиброза миокарда [Jankowski J. et al., 2024]. Роль партанатоза в ремоделировании сердца при ХСНсФВ недостаточно изучена. Однако по некоторым литературным данным снижение экспрессии PARP-1 улучшает систолическую функцию сердца и предотвращает развитие патологического ремоделирования миокарда при СН [Wei J. et al., 2022].

Значение других видов клеточной гибели (энтоз, алкалиптоз, оксейптоз, эребоз и др.) на сегодняшний день остается неясным и требует дальнейших

исследований. Известно, что различные виды гибели клеток могут иметь перекрестные пути развития, могут сочетаться и влиять друг на друга при СН и диабетическом поражении сердца [Wei J. et al., 2022]. Ингибиование одного типа клеточной смерти может активировать другой. Например, подавление апоптоза может предотвратить избыточную гибель сердечных миоцитов, а ингибиование апоптотической доминанты в фибробластах - приведет к их аномальному накоплению в интерстиции и прогрессированию фиброза. Снижение числа КМЦ в результате активации различных форм клеточной гибели может привести к гипертрофическим изменениям в сохранившихся клетках, активации фибробластов и, как следствие, развитию и прогрессированию диастолической дисфункции сердца и ХСНсФВ [Jankowski J. et al., 2024].

#### **1.4.3. Участие окситоцинергической системы в патогенезе сердечной недостаточности и регуляции метаболических процессов**

Согласно литературным данным, структурно-функциональная реорганизация миокарда с развитием патологического/дезадаптивного ремоделирования сердца ассоциирована, в первую очередь, с избыточной активацией различных звеньев нейрогормональной системы, а также дисбалансом нейрогуморальных факторов [Обрезан А.Г. и др., 2017].

Окситоцин (Ох) – гипоталамический нанопептид, синтезируемый в паравентрикулярном (ПВЯ) и супраоптическом (СОЯ) ядрах, высвобождаемый в кровь из задней доли гипофиза. Ранее известный в качестве пептида-регулятора родовой деятельности, лактации и социального поведения [Jankowski M. et al., 2020], сегодня Ох рассматривается в качестве важного нейропептида, участвующего в кардиометаболическом и сосудистом гомеостазе [Wasserman A.H. et al., 2022].

На сегодняшний день в литературе представлено достаточно много данных о плейотропном потенциале нейромедиатора/нейромодулятора Ох при различных ССЗ [Jankowski M. et al., 2020]. Реализация эффектов Ох осуществляется через взаимодействие с одноименными цитоплазменными и мембранными рецепторами

(OxR) семейства G-белков [Jankowski M. et al., 2020]. Гены окситоцина и его рецепторов экспрессируются не только в гипоталамусе, но и широко за его пределами в большинстве клеток и тканей. Кроме того, некоторые авторы говорят о возможности локального синтеза и секреции Ox в различных органах (например, в сердце, желудочно-кишечном тракте, железах внутренней секреции) [Ding C. et al., 2019]. Так, методом количественного определения биологически активных веществ в биологических средах (радоиммунный анализ) была установлена наиболее высокая концентрация Ox в правом предсердии (сопоставимая с содержанием в гипоталамусе), а наиболее низкая – в желудочках [Jankowski M. et al., 1998].

Влияние окситоцина на миокард реализуется двумя путями. Первый – центральный – когда на миокард оказывает влияние Ox, синтезируемый в крупноклеточных ядрах гипоталамуса. Второй – через периферические механизмы – аутокринно и паракринно, о чем свидетельствует наличие окситоцина и его рецепторов в КМЦ и эндотелиоцитах [Jankowski M. et al., 2020; Wasserman A.H. et al., 2022]. Введение Ox оказывает положительное влияние на сосудистый тонус, кровоток, частоту и силу сердечных сокращений (отрицательный инотропный и хронотропный эффекты), системное артериальное давление [Jankowski M. et al., 2020; Pyner S., 2021].

Ox поддерживает жизнеспособность КМЦ, сохраняя их морфологическую целостность в условиях повреждения (воспаление, окисление, ишемия) путем антиапоптотического, антигипертрофического влияния и снижения жесткости сердечных миоцитов [Jankowski M. et al., 2020]. Среди возможных механизмов ингибирования окситоцином апоптоза описан запуск различных киназных путей в миокарде [Liu H. et al., 2015]. Снижение выраженности гипертрофии КМЦ под влиянием окситоцина идет по сигнальному пути цГМФ - протеинкиназа G, активируемому предсердным натрийуретическим пептидом (ANP) [Gutkowska J. et al., 2014]. Кроме того, Ox способствует сохранению/восстановлению структуры и функции сердечных миоцитов путем подавления воспаления в миокарде и

улучшения функции митохондриального аппарата клеток [Buemann B. et al., 2020; Jankowski M. et al., 2020].

Wsol A. et al. в 2016 году представили данные о том, что повышение активности эндогенной окситоцинергической системы сердца в постинфарктном периоде у экспериментальных животных тормозит прогрессирующее повреждение миокарда и развитие ХСН. В 2020 году на экспериментальной модели животных с CH Dyavanapalli J. et al. показали, что при длительной стимуляции нейронов окситоцина происходит повышение активности парасимпатической нервной системы, сопровождающееся подавлением воспаления и фиброза в миокарде, улучшением сократительной функции сердца. Wasserman A.H. et al. (2022) показали, что введение Ох стимулирует пролиферативные процессы в сердце через активацию TGF-β с последующим каскадом реакций, приводящих к повышению регенераторного потенциала миокарда и активации эпикардиальных клеток-предшественников. Ох стимулирует ангиогенез, улучшает васкуляризацию в условиях ишемического повреждения миокарда [Jankowski M. et al., 2020]. Новообразование сосудов, происходящее под влиянием окситоцина, обусловлено повышением синтеза эндотелиальных и гладкомышечных клеток [Wasserman A.H. et al., 2022].

Ох стимулирует синтез ANP, опосредованно регулируя активность РААС и снижая синтез ренина и альдостерона [Jankowski M. et al., 2020].

Установлено, что степень выраженности биологических эффектов Ох на миокард зависит от половой принадлежности, что, вероятно, обусловлено влиянием половых гормонов и уровнем экспрессии их генов [Jankowski M. et al., 2010]. Описано разнонаправленное влияние половых гормонов на уровень окситоцина крови: эстрогены – потенцируют, а андрогены – ингибируют его синтез и секрецию [Jankowski M. et al., 2020].

Роль Ох в развитии ХСН продолжает изучаться. Учитывая множественность эффектов окситоцина (антиоксидантное, противовоспалительное, защитное действие) и возможность его взаимодействия с различными кардиопротективными сигнальными путями [Garrott K. et al., 2017; Dyavanapalli J.

et al., 2020], окситоцинергическая система представляет собой перспективную терапевтическую мишень.

Защитные эффекты Ох продемонстрированы при сахарном диабете и ожирении [Jankowski M. et al., 2020]. Известно неблагоприятное влияние СД2Т на прогноз и выживаемость больных с ХСН, кроме того, диабет является независимым фактором риска развития данного синдрома [Dunlay S.M. et al., 2019]. Биомолекула Ох продемонстрировала антидиабетическое и анаболическое действия [Klement J. et al., 2017]: повышая усвоение глюкозы КМЦ (через киназный путь) [Florian M. et al., 2010], клетками скелетной мускулатуры [Zhang L. et al., 2017], адипоцитами жировой ткани [Gajdosechova L. et al., 2014], активируя экспрессию мРНК глюконеогенеза в печени [Altirriba J. et al., 2014]. В ряде работ показано его прямое сахароснижающее действие, обусловленное повышением секреции инсулина и снижением глюкагона островковыми клетками поджелудочной железы [Florian M. et al., 2010].

Gutkowska J. et al. (2009) в экспериментальной модели СД2Т у мышей установили значимое ( $>50\%$ ) снижение уровня окситоцина и экспрессии его рецепторов, концентрации натрийуретических пептидов (НУП) и эндотелиальной синтазы оксида азота в миокарде, что подтверждает ингибирование кардиопротективной функции системы Ох-НУП-NO в условиях гипергликемии. Plante E. et al. (2015) показали рост экспрессии OxR, а также предсердного и мозгового НУП, предотвращение развития систолической и диастолической дисфункции на фоне длительного введения окситоцина мышам с ожирением и диабетом.

Исследования последних лет продемонстрировали анорексигенное действие окситоцина, его регуляторное влияния на композиционный состав тела [Camerino C., 2023]. Также известно, что накопление жировой ткани в организме и развитие ожирения сопровождается угнетением активности окситоцинергической системы [Kerem L. et al., 2021].

## **1.5. Особенности диагностики, эффективности фармакотерапии и кардиохирургического лечения пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа**

Диагностирование ХСНсФВ основано на анамнестических данных, наличии характерных симптомов и признаков, данных физикального осмотра, лабораторно-инструментального исследования, подтверждающего нарушение структуры и/или функции сердца и увеличение уровней натрийуретических пептидов [Терещенко С.Н. и др., 2020].

ХСНсФВ является фенотипически гетероморфным синдромом ввиду высокой коморбидности, что нередко затрудняет ее диагностику и лечение [Терещенко С.Н. и др., 2020]. По мнению ряда авторов, диагностические критерии ХСНсФВ должны быть разработаны с учетом половых особенностей, для минимизации ошибок в диагностике, оценке ее распространенности и повышении эффективности лечения [Sorimachi H. et al., 2019; Pierre St. S. R. et al., 2022].

### **1.5.1. Сердечные биомаркеры: роль в диагностике и прогнозировании**

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, биомаркер – это биологический параметр (вещество, структура или процесс), поддающийся точному и объективному измерению, который может прогнозировать возникновение и/или развитие какого-либо патологического состояния [Castiglione V. et al., 2022].

В 2008 году Braunwald E. предложил разделение существующих биомаркеров на группы в соответствии с патофизиологическими механизмами развития СН. В нее вошли группы маркеров нейрогормональной активации (НУП, хромогранин А, копептин, эндотеллин и др.), воспаления (ФНО- $\alpha$ , С-реактивный белок, интерлейкины и др.), оксидативного стресса (миелопероксидаза), миокардиального повреждения (высокочувствительные тропонины) и ремоделирования (растворимый ST2, матрикные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы, GDF-15, галектин-3 и др.), а также маркеры коморбидной

патологии (отражающие дисфункцию почек, печени, эндокринно-метаболические и гематологические нарушения).

### *Натрийуретические пептиды*

Согласно российским клиническим рекомендациям, всем пациентам с подозрением на СН необходимо определять уровень натрийуретических пептидов [Терещенко С.Н. и др., 2020]. Существуют три фракции НУП: предсердный НУП (ANP), мозговой НУП (BNP) и НУП типа С. ANP вырабатывается в ответ на растяжение миокарда предсердий и имеет очень короткий период полураспада (в течение 2-5 минут расщепляется неприлизином), что не позволяет его широко использовать в клинической практике [Goetze J.P. et al., 2020]. В свою очередь, его предшественник (MR-proANP) с более длительным периодом полувыведения, может служить достаточно точным диагностическим маркером, но его применение рекомендовано только при острой СН [Maisel A. et al., 2010]. Общепризнанным маркером ХСН является BNP и его N-концевой предшественник [Wong L.L. et al., 2019]. BNP (активная фракция) и NT-proBNP (неактивный) синтезируются в ответ на растяжение миокарда ЛЖ при нагрузке давлением и/или объемом [Brunner-La Rocca H. P. et al., 2019]. В норме уровни BNP и NT-proBNP очень низкие, развитие СН сопровождается их значимым повышением. BNP обладает вазодилатирующим, диуретическим, натрийуретическим, антигипертензивным, антигипертрофическим действиями, а также ингибирует фиброз, активность РААС, СНС, препятствует развитию эндотелиальной дисфункции. BNP имеет достаточно короткий период полураспада (20 минут) в сравнении с NT-proBNP (120 минут) и в среднем в 6 раз ниже концентрацию в крови [Castiglione V. et al., 2022].

По данным зарубежных клинических исследований установлены различные пороговые значения НУП для диагностики ХСНсФВ [Bayes-Genis A. et al., 2022]. Это обусловлено, в первую очередь, клинической гетероморфностью и высокой коморбидной нагрузкой фенотипа ХСНсФВ [Терещенко С.Н. и др., 2020]. Согласно Российскими клиническими рекомендациями уровни NT-proBNP  $>125$

пг/мл и BNP >35 пг/мл соответствуют критериям диагностики СН [Терещенко С.Н. и др., 2020].

Высокий уровень НУП может служить предиктором неблагоприятных клинических исходов (в том числе летальных) как при ХСНиФВ, так и при ХСНсФВ. Также установлена связь между повышением уровня NT-proBNP и частотой госпитализаций по поводу декомпенсации СН [McDonagh, T.A. et al., 2021; Bayes-Genis A. et al., 2022].

Известна высокая вариабельность содержания НУП (NT-proBNP и BNP) в крови под влиянием различных факторов: например, при наличии ФП, кардиомиопатиях, миокардитах различной этиологии, тяжелом течении ХБП (С3б - С5) происходит повышение их концентрации в крови, а при ожирении – наоборот, снижение. Кроме того, что у женщин содержание NT-proBNP в крови превышает его содержание у мужчин [McDonagh, T.A. et al., 2021; Bayes-Genis A. et al., 2022] как в здоровой популяции, так и среди больных ХСН, что, вероятно, обусловлено влиянием половых гормонов. Причем наиболее очевидна эта разница при ХСНиФВ, чем при ХСНсФВ [Castiglione V. et al., 2020].

Уровень НУП существенно увеличивается с возрастом, имея разные значения в диапазоне <50 лет, 50-75 лет и >75 лет, что может создавать диагностическую неопределенность у очень пожилых людей [Lee D.J.W. et al., 2023]. Концентрация НУП отличается в зависимости от фенотипа ХСН, достигая более высоких значений у пациентов с ХСНиФВ.

#### *Растворимый неприлизин*

Неприлизин представляет собой фермент (класса цинк-зависимых металлопротеиназ), расщепляющий различные пептиды: НУП, брадикинин, ангиотензин I и II, эндолеллин-1, окситоцин, адреномодуллин и др. [Núñez J. et al., 2017]. Данные различных исследований, посвященных изучению неприлизина в качестве возможного маркера ХСНсФВ, весьма противоречивы [Goliasch G. et al., 2016]. Вероятно, неоднозначность имеющихся результатов обусловлена неправильным лабораторным определением его уровня в крови больных с СН [Bayes-Genis A. et al., 2016]. Роль неприлизина в качестве биомаркера

дискутабельна и на сегодняшний день не рекомендуется применять его для диагностики ХСНсФВ в клинической практике [Bayes-Genis A. et al., 2016].

### *Высокочувствительные тропонины*

Хорошо известна роль тропонинов в качестве диагностических маркеров ишемии/некроза миокарда. Однако по некоторым литературным данным высокочувствительные тропонины могут выступать в роли предикторов развития СН [Pandey A. et al., 2017]. Группой авторов была установлена прямая зависимость уровня тропонина с давлением в легочных артериях и обратная связь - с кровотоком в миокарде в период систолы и диастолы и объемом поступающего кислорода [Obokata M. et al., 2018]. По некоторым данным, содержание тропонина в крови коррелировало с декомпенсацией ХСНсФВ [Pandey A. et al., 2017; Suzuki S. et al., 2019]. Прогностическая ценность данного маркера зависит от половой принадлежности больных с ХСНсФВ. Gohar A. et al. (2017) установили более высокие уровни тропонина у мужчин в отличие от женщин. Ценность данного маркера для диагностики и прогнозирования развития ХСНсФВ во многом неясна и требует дальнейшего детального изучения.

### *Маркеры воспаления в диагностике ХСНсФВ*

Matsubara J. et al. (2011) в своем исследовании показали, что *C-реактивный белок* и *пентраксин-3*, белок острой фазы, значительно выше у пациентов с ХСНсФВ, чем у больных без СН. Кроме того, пентраксин-3 оказался независимым воспалительным маркером, коррелирующим с нарушением диастолической функции ЛЖ.

В качестве вероятного биологического маркера ХСНсФВ рассматривается *растворимый ST2* (растворимый ИЛ-1, подобный рецептору 1) [AbouEzzeddine O. F. et al., 2017]. По некоторым литературным данным, повышенный уровень растворимого ST2 коррелирует с развитием фиброза, гипертрофии, дезадаптивного ремоделирования миокарда ЛЖ в условиях его повреждения [Vark van L.C. et al., 2017]. AbouEzzeddine O.F. et al. (2017) изучая прогностическую ценность растворимого ST2 для ХСНсФВ, обнаружили прямую взаимосвязь его уровня с перегрузкой и нарушением функции правого желудочка,

а также с развитием системных застойных явлений. Полученные данные позволяют рассматривать растворимый ST2 в качестве возможного биомаркера ХСНсФВ, но необходимо более детальное исследование данного вопроса.

*Фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15)* был изучен с точки зрения перспективного биомаркера ХСНсФВ. Он представляет собой белок семейства цитокинов TGF-β, вырабатываемый в ответ на воспаление [Bayes-Genis A. et al., 2022]. Известно, что повышение уровня GDF-15 является предиктором неблагоприятного развития СН и коррелирует с дезадаптивным ремоделированием миокарда ЛЖ у больных после инфаркта миокарда. Chan M.M.Y. et al. (2016) показали, что его уровни сопоставимы и при ХСНсФВ, и при ХСНнФВ.

Учитывая значимость фиброза и диастолической функции в ремоделировании миокарда при ХСНсФВ, в качестве потенциальных маркеров были предложены предшественники коллагена: *N*-концевой пептид проколлагена III типа (PIINP) и *C*-концевой пропептид проколлагена I типа (PIP) [Bayes-Genis A. et al., 2022]. Cunningham J.W. et al. (2020) в своем исследовании показали, что биомаркеры гомеостаза внеклеточного матрикса значимо повышались при ХСНсФВ и могут иметь важное прогностическое значение.

Ключевыми регуляторами состава внеклеточного матрикса являются *металлопротеиназы (MMP)* и их *тканевые ингибиторы (TIMP)*. В некоторых клинических и экспериментальных исследованиях авторы используют MMP и TIMP в качестве прогностических факторов [Krebber M.M. et al., 2020]. Более того, известно, что в зависимости от причин и сопутствующих заболеваний ХСНсФВ преобладает экспрессия различных типов MMPs. Например, при метаболическом фенотипе ХСНсФВ наблюдается сверхэкспрессия MMP-2, -8, -9, -11, -14, -15, мРНК TIMP-1, -2, -3 [Krebber M.M. et al., 2020].

Еще одним важным регулятором воспаления и фиброза является представитель семейства галектинов - *галектин-3* [Bayes-Genis A. et al., 2022]. В проведенных ранее экспериментальных и клинических исследованиях установлено повышение его экспрессии при диабетической кардиомиопатии,

гипертрофической кардиомиопатии, гипертонии, острой и хронической СН [de Boer R.A. et al., 2009]. Максимальная его экспрессия наблюдается на пике фиброза [Bayes-Genis A. et al., 2022]. Повышение уровня галектина-3 ассоциировано с увеличением риска смертности от всех причин и госпитализаций по поводу СН [French B. et al., 2016]. Галектин-3 может быть перспективным маркером ранней диагностики, фенотипирования, стратификации риска, контроля терапевтического воздействия у больных с «галектин-3-ассоциированным» фенотипом ХСНсФВ [De Boer R.A. et al., 2013]. Знания о возможности применения галектина-3 в качестве биомаркера ХСНсФВ первой линии ограничены.

По некоторым литературным данным *адреномедуллин* (пептид с мощным вазодилатирующим, а также антипролиферативным и антигипертрофическим действием) оценивался в качестве маркера впервые возникшей ХСНсФВ. В некоторых источниках имеются данные о его связи с тяжестью течения и прогнозом СН [Bayes-Genis A. et al., 2022].

В ряде работ изучался *ИФР-связывающий белок-7* (*IGFBP-7*), ассоциированный со старением, развитием воспаления в клетках и тканях [Bayes-Genis A. et al., 2022]. По некоторым данным, повышение *IGFBP-7* ассоциировано с развитием диастолической дисфункции. Кроме того, была установлена прямая связь между ростом его концентрации в крови и неблагоприятными исходами ХСНсФВ [Gandhi P.U. et al., 2016; Hage C. et al., 2018].

Особый интерес в качестве перспективного биомаркера ХСНсФВ представляют микроРНК. По данным исследования Wong L.L. et al. (2019) установлено, что циркулирующие микроРНК могут быть эффективными диагностическими биомаркерами СН, сопоставимыми с *NT-proBNP*.

Важно отметить, что комбинированное использование мультимаркерной панели микроРНК и *NT-proBNP* показало более высокую специфичность и точность в диагностике СН. Авторами была представлена мультимаркерная модель из 8 микроРНК, позволяющая отличить ХСНсФВ и ХСНнФВ. Эти данные указывают на потенциальную пользу микроРНК в выявлении ХСНсФВ, повышая

точность значений NT-proBNP и обеспечивая более дифференциированную диагностику ХСН [Wong L.L. et al., 2019]. Несмотря на полученные данные, требуются дальнейшие исследования, посвященные изучению роли микроРНК в патофизиологии, диагностике и прогнозировании фенотипа ХСНсФВ.

Интересным направлением в изучении фенотипа ХСНсФВ является *целевой количественный анализ группы белков*. Вероятно, протеомный анализ поможет более точно диагностировать и прогнозировать течение различных фенотипов СН [Hanff T.C. et al., 2021]. Например, в исследовании TOPCAT, посвященном изучению эффективности антагониста альдостерона при ХСНсФВ, с использованием технологии SomaScan было выявлено 10 белков с преобладающей экспрессией в группе больных с ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т [Hanff T.C. et al., 2021]. Однако применение данной технологии в реальной клинической практике пока ограничено.

В литературе представлено множество клинических и экспериментальных исследований поиска отдельных молекул или мультипанелей при ХСНсФВ (NO, эндотелин-1, ингибитор активатора плазминогена-1, белок, связывающий жирные кислоты (FABP), резистин, NGAL (липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой), цистатин С и др.). Однако прогностическая ценность данных биомаркеров для ХСНсФВ крайне сомнительна.

Мультимаркерный подход представляет собой многообещающую стратегию диагностики и стратификации рисков при ХСНсФВ [Chirinos J.A. et al., 2020]. Например, по данным Фрамингемского исследования за 11 лет наблюдения установлено, что у людей с максимально высокими уровнями растворимого ST2, GDF-15 и высокочувствительного тропонина I риски развития СН оказались выше в 6 раз, а летальных исходов - в 3 раза [Wang T.J. et al., 2012]. Учитывая сложный патогенез ХСНсФВ, мультимаркерная диагностическая панель могла бы улучшить понимание прогноза отдельных субфенотипов ХСНсФВ, в том числе диабетического, как одного из самых распространенных.

### 1.5.2. Современная фармакотерапия

Основными критериями эффективности лечения ХСН являются снижение эпизодов госпитализаций, улучшение выживаемости и качества жизни больных. Исследования последних десятилетий говорят о необходимости разработки персонализированного лечения с учетом половых особенностей, возраста, национальной принадлежности пациентов и сопутствующей патологии [Kittleson M.M. et al., 2023; Клинические рекомендации ХСН, 2024].

В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями (2024) для лечения больных с ХСНсФВ необходимо использовать *диуретики* (не только для устранения застойных явлений, но и при эволюционном состоянии при выраженной дисфункции сердца, обусловленной тяжелой ДД). Также рекомендовано применение *ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2)* и *рецепторов ангиотензина/неприлизина (АРН)*, а при повышении уровня NT-proBNP более 360 пг/мл – *антагонистов альдостерона* с целью снижения частоты госпитализаций и летальности. Также говорится о возможном использовании *ингибиторов АПФ* (ангиотензинпревращающий фермент), *блокаторов рецепторов ангиотензина II* и *β-блокаторов* [Клинические рекомендации ХСН, 2024] с целью ингибирования активности РААС. Однако данная стратегия лечения больных с ХСНсФВ, оказалась значительно менее эффективной, чем при ХСНнФВ [Lumbers R.T. et al., 2019]. Блокаторы β-адренергических рецепторов и кальциевых каналов, нитраты также оказались менее эффективными в общей популяции больных с ХСНсФВ [Henning R.J., 2020] и не показали значимого влияния на качество жизни и выживаемость больных с диабетическим фенотипом СН [Dunlay S.M. et al., 2019; Tomasoni D. et al., 2019; Abudureyimu M. et al., 2022].

Известно, что СД2Т, ухудшающий прогноз и повышающий риски летальных исходов при ХСНсФВ, является независимым фактором риска ее развития. Описанная в литературе общность патогенетических механизмов диабета и ХСНсФВ, доказывает необходимость комплексного терапевтического

воздействия при данной сочетанной патологии [Драпкина О.М. и др., 2024; Dunlay S. M. et al., 2019].

По данным Martin N. et al. (2021) антагонисты альдостерона оказывали гипогликемический эффект у больных с диабетическим фенотипом ХСНсФВ, однако значимого влияния на улучшение качества жизни и снижение летальных исходов установлено не было. В исследовании *TOPCAT*, посвящённом изучению фармакологических эффектов спиронолактона при ХСНсФВ, установлено улучшение диастолической функции сердца, связанное с ингибирированием фиброза миокарда, обусловленного альдостероном. Marco de C. et al. (2021) показали, что спиронолактон снижал уровень проколлагена и повышал экспрессию телопептидов коллагена. Как оказалось, улучшение ДД приводило к снижению числа госпитализаций, но не летальности. Кроме того, чаще чем в контрольной группе развивались симптомы гиперкалиемии и повышение уровня креатинина крови [Edelmann F. et al., 2013]. Также были установлены значительные региональные различия в эффективности лечения больных ХСНсФВ спиронолактоном, что, вероятно, обусловлено особенностями критериев отбора [Kittleson M.M. et al., 2023].

Ингибирирование неприлизина стало перспективной терапевтической мишенью и привело к разработке нового класса препаратов – АРНИ [Núñez J. et al., 2017]. В 2012 году Solomon S.D. et al. (*PARAMOUNT-HF*) сравнили эффективность применения валсартана и комбинированного ингибитора неприлизина/валсартана у больных с ХСНсФВ. Было установлено более значимое снижение уровня NT-проБНР на комбинированной терапии. Продолжением исследования *PARAMOUNT-HF* стало исследование *PARAGON-HF*, где оценивали гендерные особенности влияния ингибитора неприлизина/валсартана на течение СН и прогноз. Применение данного препарата приводило к снижению частоты госпитализаций преимущественно у женщин с ХСНсФВ [McMurray J.J. et al., 2020]. Улучшение диастолической функции сердца у больных с ХСНсФВ на фоне приема сакубитрила/валсартана ассоциировано с благоприятным воздействием на внеклеточный матрикс: снижение активности TIMP-1,

растворимого ST-2, N-концевого пропептида коллагена III типа и повышение карбоксильного концевого телопептида коллагена I типа [Cunningham J.W. et al., 2020]. В ряде работ установлено улучшение гликемического контроля у больных с ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, при лечении АРНИ [Dunlay S.M. et al., 2019]. В настоящее время АРНИ показали эффективность в снижении риска развития сердечно-сосудистой смертности и случаев госпитализаций по поводу ХСН, но преимущественно при низкой ФВ ЛЖ [Kittleson M.M. et al., 2023].

По данным экспериментальных и клинических исследований применение ингибиторов НГЛТ-2 является перспективным у больных с ХСНсФВ независимо от наличия СД2Т [Abudureyimu M. et al., 2022; Chatur S. et al., 2023]. Изначально иНГЛТ-2 были разработаны в качестве сахароснижающей терапии. Однако в ряде исследований было установлено их позитивное влияние на гемодинамику, нормализацию энергетического дисбаланса сердца (вместо СЖК и глюкозы основным питательным субстратом для миокарда становится более энергетически эффективные кетоны) [Abudureyimu M. et al., 2022], улучшение функции эндотелия, подавление воспаления и фиброза [Anker S.D. et al., 2019; Solomon S.D. et al., 2021]. Кроме того, ингибирование  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  обменника КМЦ способствует снижению содержания ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоле, увеличению  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондриях, что представляет собой возможный антигипертрофический механизм влияния на миокард [Tomasoni D. et al., 2022]. иНГЛТ-2 демонстрируют благоприятное воздействие на ремоделирование миокарда при ХСНсФВ [Anker S.D. et al., 2019; Solomon S.D. et al., 2021; Chatur S. et al., 2023]. Исследование *EMPEROR-Preserved*, посвящённое оценке эффективности применения эмпаглифлозина у больных с ХСНсФВ, продемонстрировало снижение частоты госпитализаций у больных с симптомным течением и высоким уровнем натрия в крови, без влияния на развитие смертности [Anker S.D. et al., 2021]. По данным исследования *DELIVER* применение дапаглифлозина снижает частоту госпитализаций по поводу СН и риск развития летальных исходов от сердечно-сосудистых причин [Chatur S. et al., 2023]. Но необходимо помнить и о потенциально возможных побочных эффектах при назначении иНГЛТ-2

пациентам с ХСН (кандидоз наружных половых органов, эугликемический диабетический кетоацидоз, переломы и ампутации нижних конечностей и др.) [Dunlay S.M. et al., 2019; Tomasoni D. et al., 2022].

Метформин, представитель класса бигуанидов, является препаратом первой линии в терапии СД2Т (при скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $\geq 30$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). В литературе представлены сведения о том, что данное лекарственное средство улучшает диастолическую функцию сердца, однако точный механизм этого остается не изученным. Более того, метформин улучшает функцию эндотелия и ингибирует воспаление [Luo F. et al., 2019; Abudureyimu M. et al., 2022]. Xie Z. et al. (2011) показали положительное влияние метформина на аутофагию при диабетическом поражении сердца экспериментальных животных. По данным клинических наблюдений метформин снижает риск летальных исходов на 20% у больных с ХСН (в том числе, и с сохраненной ФВ ЛЖ) [Kittleson M.M. et al., 2023]. Имеющиеся данные говорят о пользе его применения в лечении диабетического фенотипа ХСНсФВ, однако механизмы кардиопротективного влияния метформина требуют дальнейших исследований.

Роль других сахароснижающих препаратов (агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), препараты из группы сульфонилмочевины) в развитии ХСНсФВ до конца не изучена. По мнению ряда авторов, аГПП-1 (семаглутид, тирзепатид) могут быть использованы в лечении ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т и ожирением. Данные препараты весьма эффективны в снижении веса, что поможет увеличить толерантность к физической нагрузке и улучшить качество жизни больных с ХСНсФВ [Kittleson M.M. et al., 2023]. Согласно консенсусному решению американской ассоциации кардиологов по лечению ХСНсФВ, тиазолидиндионы и иДПП-4 следует избегать в ведении пациентов с ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, ввиду риска прогрессирования СН [Kittleson M.M. et al., 2023].

Важную роль в развитии и прогрессировании ХСНсФВ и ее диабетического фенотипа, как одного из самых распространенных, играют различные виды клеточной смерти, хроническое воспаление и фиброз. Стратегии, направленные

на снижение гибели КМЦ, ингибирование провоспалительных сигнальных путей и фиброза, улучшение функции эндотелия, могут быть перспективными для профилактики и фармакотерапии ХСНсФВ [Jankowski J. et al., 2024].

Описано благоприятное влияние подавления апоптоза КМЦ на развитие экспериментальной диастолической сердечной недостаточности при применении эмпаглифлозина [Yang C.C. et al., 2019], сакубитрил/валсартана [Yeh J.N. et al., 2021], мелатонина [Liu Y. et al., 2018], ингибиторов фосфодиэстеразы-5 типа (варденафил) [Dai B. et al., 2018]. Mátyás C. et al. (2017) предотвратили развитие ХСНсФВ у крыс с диабетическим поражением сердца путем дотации иФДЭ-5 варденафилом вследствие активации молекулярного пути цГМФ-протеинкиназа G. Улучшение функции сердца на фоне угнетения ферроптоза канаглифлозином [Ma S. et al., 2022], левосименданом [Zhang L. et al., 2024] описано при экспериментальной СН у крыс. Xia Y.Y. et al. (2022) продемонстрировали угнетение пироптоза и аутофагии в эпикарде мышей с метаболическим фенотипом ХСНсФВ на фоне терапии спиронолактоном и розувастатином.

По данным ряда исследований активация воспаления, молекулярных механизмов апоптоза и фиброза при ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, связаны с нарушением работы микроРНК [Dai B. et al., 2018]. Lorenzen J.M. et al. (2015) обнаружили, что подавление активности микроРНК-21 способствует ингибированию фиброза и улучшению функции сердца экспериментальных животных. Более того, Liu Y.L. et al. (2013) установили при этом снижение активности воспалительных процессов в миокарде исследуемых животных. Полученные результаты делают перспективными терапевтические стратегии, направленные на модификацию работы микроРНК.

Интересны исследования лекарственных средств, нацеленных на ингибирование провоспалительной сигнализации при ХСНсФВ: блокирование ФНО- $\alpha$  (этарнекепт), ИЛ-1 $\beta$  (анакинра), ИЛ-1 (канакинумаб), ИЛ-6 (тоцилизумаб). Однако данные, касающиеся их эффективности, в настоящее время весьма противоречивы и ограничены [Paulus W.J. et al., 2021].

### 1.5.3. Возможности кардиохирургического лечения

Среди хирургических способов коррекции ХСН наиболее часто применяются методы, направленные на улучшение/восстановление кровотока в миокарде (реваскуляризация): чрескожное коронарное вмешательство (баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий), коронарное шунтирование либо в условиях искусственного кровообращения (ИК), либо на работающем сердце без ИК. Основным показанием к проведению данного лечения является ХСН, ассоциированная с ИБС при наличии многососудистого поражения, особенно, в сочетании с сахарным диабетом [Клинические рекомендации по ХСН, 2024]. Согласно литературным данным, реваскуляризация миокарда должна быть рассмотрена у больных ХСНсФВ при наличии обструкции коронарных артерий [Henning R.J., 2020].

По данным исследования REDUCE LAP-HF, применение устройства для формирования одностороннего межпредсердного шунта 8 мм в диаметре (interatrial shunt device) «разгружает» левое предсердие и, таким образом, способствует снижению давления в легочных капиллярах, повышая толерантность к физической нагрузке при ХСНсФВ [Feldman T. et al., 2018].

Borlaug B.A. et al. (2018) выполнили резекцию перикарда из миниинвазивного доступа с целью снижения давления наполнения ЛЖ. Перикардиотомия является потенциальным способом хирургического лечения ХСН, однако требует дальнейшего детального изучения.

Применение искусственных систем поддержки кровообращения (Jarvik-7, Novacor, HeartMate и др.), модуляция сократимости сердца с использованием специального устройства (Optimizer), трансплантация сердца – хирургические способы лечения ХСН, применяющиеся преимущественно при ее терминальной стадии [Коцоева О.Т. и др., 2020]. Данные о необходимости и возможности их использования у больных с ХСНсФВ весьма ограничены.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполненное исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, протокол № 256 от 25 сентября 2020 года и состояло из клинической и экспериментальной частей. Набор пациентов для клинической части работы проводился на базе кардиохирургического отделения ГАУЗ «ООКБ им. В.И. Войнова» (основная группа) и Клиники адаптационной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (группа контроля). Экспериментальная часть исследования осуществлялась на базе кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Оренбургского медицинского университета.

### 2.1. Клиническая часть работы

#### 2.1.1. Общая характеристика пациентов

В одноцентровое проспективное исследование было включено 60 мужчин и 60 женщин, страдающих ХСНсФВ I - IIА стадий, I - III ФК (по NYHA), имеющих многососудистое поражение коронарных артерий атеросклеротического генеза и поступающих на плановое аортокоронарное шунтирование (АКШ), 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 осуществлялся в период с января 2021 года по июнь 2022 года. Клиническая характеристика пациентов основной группы с ХСНсФВ представлена в таблицах 2.1 – 2.2.

Таблица 2.1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ХСНсФВ в зависимости от наличия СД2Т, абс (%);  $M \pm SD$ , Me [Q1; Q3]

Параметр	ХСНсФВ и СД2Т, n=60	ХСНсФВ без СД2Т, n=60	p (ХСНсФВ с/без СД2Т)
1	2	3	4
<i>Клинико-демографические показатели</i>			
<b>Возраст, лет</b>	66,5 [62,0; 70,5]	65,0 [60,0; 69,0]	0,116
<b>АГ, n (%): 1 степень</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	-

## Продолжение таблицы 2.1

1	2	3	4
<b>2 степень</b>	0 (0,0)	4 (7,0)	<b>0,043</b>
<b>3 степень</b>	60 (100,0)	56 (93,0)	<b>0,022</b>
<b>ИБС, n (%)</b> : <b>ФК II</b>	10 (17,0)	12 (20,0)	0,638
<b>ФК III</b>	50 (83,0)	48 (80,0)	0,137
<b>ИМ + повторный, n (%)</b>	41 + 6 (68,0 + 10,0)	31 + 3 (52,0 + 5,0)	<b>0,046</b>
<b>ХСН, n (%)</b> : <b>I стадия</b>	14 (23,0)	18 (30,0)	0,411
<b>IIА стадия</b>	46 (77,0)	42 (70,0)	0,410
<b>ХСН, n (%)</b> : <b>ФК I</b>	2 (3,0)	3 (5,0)	0,649
<b>ФК II</b>	37 (62,0)	44 (73,0)	0,174
<b>ФК III</b>	21 (35,0)	13 (22,0)	0,106
<b>ШОКС, балл</b>	4,8±1,2	4,6±1,2	0,442
<b>Миннесотский опросник, балл</b>	31,2±13,4	27,4±13,7	0,077
<b>ТШХ, м</b>	315,8±47,7	325,7±59,6	0,178
<i>Сопутствующие заболевания и факторы риска</i>			
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	31,4 [27,7; 34,4]	28,8 [26,0; 31,2]	<b>0,006</b>
<b>Нормальная масса тела, n (%)</b>	3 (5,0)	7 (12,0)	0,188
<b>Избыточная масса тела, n (%)</b>	19 (32,0)	28 (47,0)	<b>0,044</b>
<b>Ожирение 1 ст., n (%)</b>	26 (43,0)	17 (28,0)	<b>0,048</b>
<b>Ожирение 2 ст., n (%)</b>	10 (17,0)	7 (12,0)	0,434
<b>Ожирение 3 ст., n (%)</b>	2 (3,0)	1 (2,0)	0,560
<b>ФП, n (%)</b>	12 (20,0)	9 (15,0)	0,473
<b>ХБП: С1, n (%)</b>	16 (27,0)	11 (18,0)	0,277
<b>С2, n (%)</b>	22 (37,0)	24 (40,0)	0,174
<b>С3а, n (%)</b>	19 (32,0)	13 (22,0)	0,106
<b>ОНМК, n (%)</b>	4 (7,0)	4 (7,0)	1,00
<b>ДЭП, n (%)</b>	20 (33,0)	16 (27,0)	0,427
<b>ВБНК, n (%)</b>	6 (10,0)	6 (10,0)	0,951
<b>Язвенная болезнь, n (%)</b>	4 (7,0)	6 (10,0)	0,511
<b>ЗЖВП, n (%)</b>	18 (30,0)	20 (33,0)	0,696
<b>Продолжительность СД2Т, лет</b>	7,0 [6,0; 9,5]	-	-
<b>ИК Charlson</b>	7,0 [5,5; 8,0]	5,0 [4,0; 6,0]	<b>0,000002</b>

Примечание к табл. 2.1 – 2.2: АГ – артериальная гипертония, ВБНК – варикозная болезнь нижних конечностей, ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия, ЗЖВП – заболевания желчевыводящих путей, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИК – индекс коморбидности, ИМ

– инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД2Т – сахарный диабет 2 типа, ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ШОКС – шкала оценки клинического состояния; **различия достоверны при  $p<0,05$ .**

Таблица 2.2

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ХСНсФВ в зависимости от наличия СД2Т и пола, абс (%);  $M\pm SD$ , Me [Q1; Q3]

Параметр	ХСНсФВ и СД2Т (n=60)			ХСНсФВ без СД2Т (n=60)			р	
	Муж. (n=30) {1}	Жен. (n=30) {2}	p {1-2}	Муж. (n=30) {3}	Жен. (n=30) {4}	p {3-4}	p {1-3}	p {2-4}
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Клинико-демографические показатели</i>								
<b>Возраст, лет</b>	65,0 [62,0;69,0]	68,0 [63,0;71,0]	<b>0,045</b>	62,0 [58,0; 67,0]	67,5 [65,0; 70,0]	<b>0,002</b>	0,076	0,504
<b>АГ, n (%): 1 степень</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	-	1 (3,33)	0 (0,0)	0,989	0,977	-
<b>2 степень</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	-	4 (13,33)	0 (0,0)	0,954	0,844	-
<b>3 степень</b>	30 (100,0)	30 (100,0)	1,00	25 (83,33)	30 (100,0)	0,788	0,338	1,00
<b>ИБС, n (%) (%): ФК II</b>	6 (20,0)	4 (13,33)	0,958	10 (33,33)	5 (16,67)	0,499	0,500	0,769
<b>ФК III</b>	24 (80,0)	26 (86,67)	0,705	20 (66,67)	25 (83,33)	0,733	0,382	0,622
<b>ИМ + повторны й, n (%)</b>	23 (76,67) + 4 (13,33)	18 (60) + 2 (6,7)	0,434	18 (60,0) + 3 (10,0)	13 (43,3) + 0	0,951	0,505	0,479
<b>ХСН, n (%): I стадия</b>	10 (33,33)	4 (13,33)	0,083	11 (36,67)	7 (23,3)	0,487	0,906	0,915
<b>IIА стадия</b>	20 (66,67)	26 (86,67)	0,084	19 (63,33)	23 (76,7)	0,486	0,905	0,816
<b>ХСН, n (%): ФК I</b>	2 (6,67)	0	-	3 (10,0)	0	-	0,325	-
<b>ФК II</b>	19 (63,33)	18 (60,0)	0,929	23 (76,67)	21 (70,0)	0,669	0,487	0,209
<b>ФК III</b>	9 (30,0)	12 (40,0)	0,722	4 (13,33)	9 (30,0)	0,113	0,134	0,332
<b>ШОКС, балл</b>	4,60±1,07	5,92±1,35	0,232	4,43±1,2 8	4,88±1,0 8	0,243	0,586	0,593

## Продолжение таблицы 2.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Миннесот. опросник, балл</b>	24,50±12, 53	37,58±11, 81	<b>0,00004</b>	18,40±4, 75	37,12±14, 77	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,016</b>	0,438
<b>ТШХ, м</b>	318,83±51, 22	329,58±50, 86	0,620	343,17±4, 8,18	301,80±6, 5,2	<b>0,022</b>	0,063	0,946
<i>Сопутствующие заболевания и факторы риска</i>								
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	31,75 [27,8;33,5 ]	31,2 [27,5;34,7 ]	0,857	26,4 [25,2;29, 4]	30,8 [28,8;34, 6]	<b>0,0000 08</b>	<b>0,0000 5</b>	0,958
<b>Избыточная масса тела, n (%)</b>	10 (33,33)	9 (30,0)	0,879	17 (56,67)	11 (36,67)	0,881	0,789	0,883
<b>Ожирение 1 ст., n (%)</b>	13 (43,33)	13 (43,33)	1,00	5 (16,67)	12 (40,0)	0,147	0,131	0,692
<b>Ожирение 2 ст., n (%)</b>	5 (16,67)	5 (16,67)	1,00	1 (3,33)	6 (20,0)	<b>0,0000 5</b>	<b>0,002</b>	0,488
<b>Ожирение 3 ст., n (%)</b>	0 (0,0)	2 (6,67)	0,959	0 (0,0)	1 (3,33)	0,987	-	0,784
<b>ФП, n (%)</b>	6 (20,0)	6 (20,0)	1,00	2 (6,67)	7 (23,33)	<b>0,006</b>	<b>0,013</b>	0,958
<b>ХБП: С1, n (%)</b>	8 (26,67)	8 (26,67)	1,00	8 (26,67)	3 (10,0)	<b>0,041</b>	1,00	0,249
<b>С2, n (%)</b>	14 (46,67)	8 (26,67)	0,520	13 (43,33)	11 (36,67)	0,882	0,981	0,618
<b>С3а, n (%)</b>	7 (23,33)	12 (40,0)	0,434	8 (26,67)	11 (36,67)	0,891	0,962	0,861
<b>ОНМК, n (%)</b>	3 (10,0)	1 (3,33)	<b>0,007</b>	3 (10,0)	1 (3,33)	<b>0,007</b>	1,00	1,00
<b>ДЭП, n (%)</b>	5 (16,67)	15 (50,0)	<b>0,0006</b>	5 (16,67)	11 (36,67)	0,172	1,00	0,331
<b>ВБНК, n (%)</b>	1 (3,33)	5 (16,67)	<b>0,0005</b>	0 (0,0)	6 (20,0)	<b>0,004</b>	0,987	0,937
<b>Язвенная болезнь, n (%)</b>	3 (10,0)	1 (3,33)	<b>0,007</b>	5 (16,67)	1 (3,33)	<b>0,0002</b>	0,249	1,00
<b>ЗЖВП, n (%)</b>	6 (20,0)	12 (40,0)	0,281	8 (26,67)	12 (40,0)	0,584	0,592	1,00

## Продолжение таблицы 2.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Продолжительность менопаузы, лет</b>	-	18 [13; 23]	-	-	17,5 [15;21]	-	-	0,504
<b>Продолжительность СД2Т, лет</b>	7,0 [5,0;8,0]	8 [6; 10]	<b>0,015</b>	-	-	-	-	-
<b>ИК Charlson</b>	6,0 [5,0;8,0]	7 [6; 8]	0,091	4,0 [3,0;5,0]	6 [4; 7]	<b>0,0002</b>	<b>0,000001</b>	<b>0,0141</b>

*Примечание.* Различия достоверны при  $p<0,05$ .

Набор пациентов основной группы осуществлялся в соответствии с критериями включения: возраст 45-74 года (средний и пожилой согласно классификации ВОЗ; пациенты мужского и женского (в постменопаузе) пола, фенотип ХСНсФВ (т.е. с  $\Phi В \geq 50\%$ ), I - III ФК (по NYHA), протекающей на фоне ИБС, АГ с/без СД 2 типа, наличие показаний для выполнения планового коронарного шунтирования (многососудистое поражение с критическими стенозами коронарных артерий), добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Из группы наблюдения исключались пациенты с первичными кардиомиопатиями, клапанной болезнью сердца в стадии декомпенсации, инфекционным эндокардитом, миокардитом, ХБП С3б-С5, тяжелым поражением печени и желчевыводящих путей, острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) 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 СН в соответствии с классификацией Стражеско-

Василенко, фенотип с учетом ФВ ЛЖ, ФК по NYHA [Клинические рекомендации ХСН, 2020].

### **2.1.2. Дизайн клинической части**

Для анализа результатов клинической части исследования пациенты были объединены в группы в соответствии с половой принадлежностью - мужчины и женщины, наличием/отсутствием в анамнезе 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 ШОКС в модификации В.Ю. Мареева [Мареев В.Ю. и др., 2018] и проведение 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 (CCI) [Charlson M.E. et al., 2022]. Всем пациентам проводились общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, запись ЭКГ, эхокардиографическое исследование, а также забор крови для определения методом иммуноферментного анализа (ИФА) уровней NT-proBNP и окситоцина, а пациентам с СД2Т – гликированного гемоглобина (НвА1С).

Биоптаты миокарда ушка правого предсердия (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, морфометрический и иммуногистохимический анализ с оценкой экспрессии caspase-3, bcl-2, ki-67, OxR).

Все пациенты, включенные в исследование, на этапе подготовки к оперативному вмешательству и после госпитализации в кардиохирургическое отделение получали стандартное лечение ХСНсФВ [Терещенко С.Н. и др., 2020], СД2Т [Дедов И.И. и др., 2022] и сопутствующих заболеваний в соответствии с существующими клиническими рекомендациями (табл. 2.3).

Анализ фармакотерапии пациентов с ХСНсФВ (табл. 2.3) продемонстрировал, что наиболее часто применяемыми гипотензивными препаратами были бета-блокаторы (75%), иАПФ (47,5%) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (45,8%). 98,3% пациентов принимали антиагреганты (аспирин), 55,8% - нитраты короткого действия. Гиполипидемическую терапию получали 90,8% больных: статины в дозе 5-10 мг – 6,7% (8 человек), 10-20 мг – 37,5% (45 человек), 40-80 мг – 46,7% (56 человек). Мужчины с ДФ ХСН чаще использовали нитраты, чем мужчины без диабета ( $p=0,030$ ). В группах женщин с ХСН установлено, что блокаторы кальциевых каналов ( $p=0,044$ ), нитраты ( $p=0,0017$ ) и статины ( $p=0,046$ ) чаще получали пациентки без диабета в сравнении с женщинами с СД2Т.

Таблица 2.3

Характеристика лекарственной терапии пациентов с ХСНсФВ, абс (%)

Группа препаратов	Мужчины с ХСНсФВ, n=30	Мужчины с ХСНсФВ и СД2Т, n=30	Женщины с ХСНсФВ, n=30	Женщины с ХСНсФВ и СД2Т, n=30
1	2	3	4	5
<b>Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента</b>	18 (60,0)	13 (43,3)	11 (36,7)	15 (50,0)
<b>Блокаторы рецепторов ангиотензина II</b>	<b>10 (33,3)</b>	13 (43,3)	18 (60,0)	14 (46,7)
<b>Бета-блокаторы</b>	<b>16 (53,3)</b>	<b>20 (66,7)<sup>^</sup></b>	27 (90,0)	27 (90,0)
<b>Блокаторы кальциевых каналов</b>	9 (30,0)	<b>6 (20,0)<sup>^</sup></b>	14 (46,7)	<b>13 (43,3)<sup>×</sup></b>
<b>Диуретики</b>	<b>5 (16,7)</b>	3 (10,0)	11 (36,7)	4 (13,3)
<b>Антагонисты альдостерона</b>	3 (10,0)	5 (16,7)	9 (30,0)	8 (26,7)
<b>Моксонидин</b>	3 (10,0)	<b>2 (6,7)<sup>^</sup></b>	2 (6,7)	<b>8 (26,7)<sup>×</sup></b>
<b>Нитраты</b>	16 (53,3)	<b>24 (80,0)*<sup>^</sup></b>	15 (50,0)	<b>12 (40,0)<sup>×</sup></b>
<b>Сердечные гликозиды</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)
<b>Антиагреганты (аспирин)</b>	29 (96,7)	30 (100,0)	30 (100,0)	28 (93,3)
<b>Тиенопиридины</b>	1 (3,3)	10 (33,3)	9 (30,0)	6 (20,0)
<b>Антикоагулянты</b>	2 (6,7)	3 (10,0)	2 (6,7)	1 (3,3)
<b>Статины</b>	26 (86,7)	<b>29 (96,7)<sup>^</sup></b>	29 (96,7)	<b>24 (80,0)<sup>×</sup></b>
<b>Бигуаниды (метформин)</b>	-	28 (93,3)	-	25 (83,3)

## Продолжение таблицы 2.3

1	2	3	4	5
<b>Сульфонилмочевина</b>	-	16 (53,3)	-	16 (53,3)
<b>иДПП-4</b>	-	3 (10,0)	-	2 (6,7)
<b>иНГЛТ-2</b>	-	5 (16,7)	-	2 (6,7)

*Примечание:* \*-  $p <0,05$  различия между мужчинами с/без СД2Т; \* -  $p <0,05$  различия между женщинами с/без СД2Т; ^ -  $p <0,05$  различия между мужчинами и женщинами с СД2Т;  $\Delta$  -  $p <0,05$  различия между мужчинами и женщинами без СД2Т.

Сравнительная оценка терапии у исследуемых пациентов с учетом половой принадлежности показала, что женщины с ДФ ХСНсФВ чаще мужчин принимали моксонидин ( $p=0,039$ ), бета-блокаторы ( $p=0,030$ ) и статистически значимо реже – нитраты ( $p=0,0017$ ) и статины ( $p=0,046$ ). В группе пациентов без диабета женщины достоверно чаще лечились бета-блокаторами ( $p=0,0018$ ) и блокаторами рецепторов ангиотензина II ( $p=0,040$ ), чем мужчины (табл. 2.3).

Среди гипогликемической терапии у пациентов с СД2Т ведущие позиции занимали бигуаниды (88,3%) и препараты сульфонилмочевины (53,3%), препараты из группы глифлозинов и иДПП-4 получали 11,7% и 8,3% соответственно (табл. 2.3).

### 2.1.3. Характеристика методов исследования пациентов

#### *Клиническое обследование пациентов*

На каждого участника исследования была заполнена индивидуальная карта. Она включала разделы: жалобы, данные анамнеза заболевания, наследственности по сердечно-сосудистой патологии и СД2Т, анамнеза жизни, наличие сопутствующих заболеваний, ранее перенесенных оперативных вмешательствах, информацию о принимаемых лекарственных средствах, а также результаты физикального и лабораторно-инструментального обследования.

У всех пациентов был проведен осмотр с измерением антропометрических данных: рост (см), вес (кг), с последующим расчетом индекса массы тела ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) по формуле Кетле. Выполнены аускультация, перкуссия и пальпация согласно общепринятым правилам. Измерение АД проводилось согласно клиническим

рекомендациям по ведению пациентов с артериальной гипертонией (2020г) [Кобалава Ж.Д. и др., 2020].

Разработанные и представленные в национальных клинических рекомендациях медицинских сообществ (ОССН, РКО и РМОТ) критерии по диагностике и лечению ХСН применяли для оценки стадии ХСНсФВ [Клинические рекомендации ХСН, 2020].

Определение ФК ХСН осуществляли по критериям Нью-Йоркской классификации кардиологов NYHA (1994) и с использованием ТШХ (метры): ФК I – 426-550, ФК II – 301-425, ФК III – 151-300, ФК IV – менее 151, а также ШОКС (баллы): ФК I менее 3,5, ФК II 3,5-5,5, ФК III 5,5-8,5, ФК IV более 8,5.

Для оценки качества жизни пациентов с ХСНсФВ, включенных в исследование, использовали Миннесотский опросник «Жизнь пациента с ХСН» (1987). Результат трактовался так: чем выше балл, тем ниже качество жизни и, наоборот, чем ниже балл, тем выше качество жизни (0 баллов – наивысшее качество жизни, 105 баллов – наиболее низкое).

Для комплексной оценки роли сопутствующей патологии у пациентов с ХСНсФВ использовался индекс коморбидности Charlson. Данный калькулятор включает 19 пунктов, соответствующих различным сопутствующим заболеваниям. Каждая патология имеет собственный весовой коэффициент. Общий балл представляет собой сумму коэффициентов. Более высокий балл указывает на большее количество сопутствующих заболеваний, на их более тяжелое течение, а также на больший риск смертности [Charlson M.E. et al., 2022].

### *Лабораторная диагностика*

Накануне планового АКШ всем пациентам проводили общий (с подсчетом клеток крови на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XN-350 (Япония)) и биохимический анализ крови. Биохимический анализ крови включал оценку липидного профиля (с определением уровней общего холестерина (ОХС), ммоль/л, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), ммоль/л, триацилглицеридов (ТГ), ммоль/л), глюкозы (ммоль/л), креатинина

(мкмоль/л), мочевины (ммоль/л), аланинаминотранферазы (АЛАТ) (Ед/л), аспартатаминотрансферазы (АСАТ) (Ед/л), общего белка (г/л), общего билирубина (ммоль/л), показателей коагулограммы крови (МНО, ПВ, ПТИ, д-димер). У пациентов с СД2Т также определяли содержание гликированного гемоглобина (%).

Уровень NT-proBNP определяли методом, основанном на одностадийном «сэндвич»-варианте твердофазного ИФА с применением одноименных моноклональных антител («Вектор-Бест», Россия). Забор крови осуществлялся накануне проведения оперативного вмешательства натощак из кубитальной вены (в объеме 8-10 мл), после чего пробирки 2-3 раза переворачивали и центрифугировали на 1000-1200 оборотах в минуту (10 минут). Отцентрифужированную сыворотку замораживали в морозильной камере при минус 20°C. Минимальная определяемая концентрация (чувствительность) - 20 пг/мл.

Для количественного определения содержания окситоцина (высокочувствительный набор, «Cloud-Clone Corp.», КНР) в сыворотке крови методом конкурентного ИФА осуществляли забор крови из кубитальной вены в объеме 8-10 мл накануне проведения КШ натощак. Пробирки с материалом 2-3 раза переворачивали, затем подвергали центрифугированию в течение 10-12 минут на 1000-1200 оборотах в минуту. После чего полученную сыворотку подвергали замораживанию при температуре - 20°C. Диапазон определения: 1,37 – 1000 пг/мл; минимальная определяемая концентрация (чувствительность) – 0,53 пг/мл.

Через 90 дней пробирки с сывороткой крови (окситоцин и NT-proBNP) были пассивно разморожены при комнатной температуре (~ +22°C) в течение 15-20 минут. Исследование содержания данных биомаркеров в крови пациентов проводилось на базе клинико-диагностической лаборатории оренбургского медицинского университета с использованием анализатора БиоРад 6.1.1 в строгом соответствии инструкциям, предоставленным производителями.

*Инструментальное обследование*

Регистрацию ЭКГ 12 стандартных отведений осуществляли по общепринятой методике на аппарате SCHILLER «Cardiovit AT-1» (Германия) накануне оперативного лечения, а также в динамике после АКШ.

Трансторакальная эхокардиография выполнялась всем пациентам накануне оперативного лечения (за 1 сутки) на аппарате ACUSON Sequoia (Германия) в трех режимах: в одномерном (М), двухмерном (В) и доплеровском (Д) (в соответствии с действующими клиническими рекомендациями от 2015 года) [Lang R.V. et al., 2015]. Данный диагностический метод применялся для оценки линейных и объемных параметров камер сердца:

1) ЛЖ: определение толщины МЖП и ЗС (мм), конечного диастолического (КДР) и систолического (КСР) (мм) размеров, конечного диастолического (КДО) и систолического объемов (КСО) (мл); ударного объема ( $УО = КДО - КСО$ , мл); массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) по формуле  $0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ТМЖПд + ТЗСд)^3 - (КДР)^3]) + 0,6$  грамм [Devereux R.B. et al., 1977]; исходя из соотношения ММЛЖ к площади поверхности тела рассчитывался индекс ММЛЖ (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>); индекс относительной толщины (ИОТ) по формуле (толщина ЗС ЛЖ диаст. x 2)/ КДР

2) Фракция выброса ЛЖ рассчитывалась автоматически по формуле:  $ФВ = (КДО - КСО)/КДО$ , %. Фракция укорочения переднезаднего размера ЛЖ в период систолы (ФУ, %) рассчитывалась автоматически;

- 3) ПЖ: средний размер (мм);
- 4) ЛП: переднезадний размер (мм), объем (мл) и объем ЛП, индексированный к площади поверхности тела (ИОЛП, мл/м<sup>2</sup>);
- 5) ПП: переднезадний размер (мм);
- 6) Оценивалось состояние клапанного аппарата (аортального, митрального, трикуспидального и клапана легочного ствола);
- 7) Рассчитывалось систолическое давление в легочной артерии (СДЛА, мм рт.ст.).

Исходя из соотношения показателей ИОТ ЛЖ, ИММ ЛЖ, были выделены четыре типа ремоделирования миокарда ЛЖ [Lang R.V. et al., 2015]:

1. Нормальная геометрия (ИММЛЖ $\leq$ 115 г/м<sup>2</sup>,  $\leq$  95 г/м<sup>2</sup> – у мужчин и женщин соответственно; ИОТ $\leq$ 0,42);
2. Концентрическое ремоделирование (ИММЛЖ $\leq$ 115 г/м<sup>2</sup>,  $\leq$  95 г/м<sup>2</sup> – у мужчин и женщин соответственно; ИОТ $>$ 0,42);
3. Концентрическая гипертрофия (ИММЛЖ $>$ 115 г/м<sup>2</sup>,  $>$ 95 г/м<sup>2</sup> – у мужчин и женщин соответственно; ИОТ $>$ 0,42);
4. Эксцентрическая гипертрофия (ИММЛЖ $>$ 115 г/м<sup>2</sup>,  $>$ 95 г/м<sup>2</sup> – у мужчин и женщин соответственно; ИОТ $\leq$ 0,42).

Расчет индекса глобальной функции (ИГФ) ЛЖ осуществляли по формуле [Nwabuo C.C. et al., 2019]:

$$\text{ИГФ ЛЖ} = [\text{УО} / [(\text{КДО ЛЖ} + \text{КСО ЛЖ}) / 2 + \text{Объем миокарда ЛЖ}]] \times 100\%$$

Объем миокарда ЛЖ определяли, как отношение ММЛЖ/плотность ЛЖ, где плотность ЛЖ равнялась 1,05 г / мл [Mewton N. Et al., 2013].

Нарушение диастолической функции было диагностировано в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического сообщества и Европейской ассоциации кардиологов (ASE/EACVI) (2015) [Lang R.V. et al., 2015], а также в соответствии с клиническими рекомендациями «Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020» [Клинические рекомендации XCH, 2020]. При оценке трансмитрального кровотока определялись скорость пика E (см/с) и A (см/с), соотношение E/A, скорость e' (максимальная скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу, см/сек), соотношение E/e', время изоволюмического расслабления миокарда ЛЖ (IVRT, мс), пиковая скорость трикуспидальной регургитации (TP, м/с).

На основании полученных данных были выделены три типа нарушений диастолической функции [Клинические рекомендации XCH, 2020]:

Типы диастолической дисфункции	Характеристика
1-й тип - «замедленного расслабления»	E/A $\leq$ 0,8, скорость пика A $\leq$ 50 см/с; IVRT $>$ 100 м/с

2-й тип - «псевдонормальный»	$E/e' > 14$ , ИОЛП $> 34 \text{ мл/м}^2$ , максимальная скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8 \text{ м/с}$ ; IVRT 70-100 м/с, E/A $> 1$
3-й тип - «рестриктивный типа наполнения»	$E/A > 2$

Если полученные данные не соответствовали указанным выше критериям, то тип нарушения диастолической функции определяли по дополнительным показателям ( $e'$  и  $E/e'$ ):

- $E/e' > 14$ ;
- ИОЛП  $\geq 34 \text{ мл/м}^2$ ;
- Скорость ТР  $> 2,8 \text{ м/с}$ .

При наличии 2-х критериев диагностировали ДД 2-го типа.

## 2.2. Экспериментальная часть работы

Животные для экспериментальной части исследования (половозрелые 12-месячные крысы обоего пола линии Вистар,  $n=60$ ) были получены из питомника «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Условия содержания крыс соответствовали требованиям, изложенным в «Санитарно-эпидемиологических требованиях к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (утверждены Главным государственным санитарным врачом РФ от 29.08.2014г., № 2.2.1.3218-14). Все этапы работы с животными 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). Утилизация биологического материала и останков животных после их выведения из исследования 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»).

После транспортировки в виварий Оренбургского государственного медицинского университета и прохождения 2-недельного карантина, животные были осмотрены и разделены на три группы (рис. 2).

*Первую группу (A)* составили 12 интактных животных, из них 6 самцов и 6 самок (контроль). Крысы группы А находились под наблюдением и получали стандартное питание вивария на протяжении всего эксперимента.

*Вторая группа (B)* включала 24 животных (12 самцов и 12 самок) для моделирования экспериментальной сердечной недостаточности (ЭСН), которое осуществлялось путем подкожного введения в течение 14 сут 0,1 мл 1% раствора мезатона с последующим плаванием до глубокого утомления [Лискова Ю.В. и др., 2013, 2014]. 12 животным с ЭСН группы В (6 самцам и 6 самкам) с 7 по 14 сутки эксперимента вводили раствор окситоцина («Гедеон Рихтер», Венгрия) в дозе 0,5 Ед/кг внутримышечно (в течение 7 дней).

*Третья группа (C)* - 24 животных (12 самцов и 12 самок) были использованы для моделирования комбинированной патологии – ЭСН в сочетании с ЭСД2Т по методике, разработанной Старченко А.Д. и соавт. (2024) [Патент на изобретение №2817822]. Кроме того, 12 животных группы С (6 самцов и 6 самок) с 35 по 42 сутки получали окситоцин («Гедеон Рихтер», Венгрия) в дозе 0,5 Ед/кг внутримышечно (в течение 7 дней).

В процессе эксперимента у животных оценивали клинические признаки развития моделируемой патологии, проводили регулярное взвешивание с целью определения прироста массы тела.

Всем животным определяли уровень NT-proBNP и окситоцина методом ИФА, а крысам группы С дополнительно в динамике оценивали уровень гликемии глюкометром «One Touch Select plus» с использованием одноименных тест-полосок («LifeScan», США).

С целью определения структурно-функциональных параметров сердца и ФВ ЛЖ животным проводили трансторакальную эхокардиографию (ультразвуковой сканер «Chinson», Китай).

На завершающем этапе эксперимента животных декапитировали под эфирным рауш-наркозом, осуществляли забор биологического материала (сердце, аорта, поджелудочная железа). Сердце взвешивали, определяли толщину ЗС ЛЖ. Миокард ЛЖ экспериментальных животных был подвергнут стандартной гистологической обработке [Ноздрин В.И. и др., 2006] для последующего комплексного изучения методами световой микроскопии, иммуногистохимии [Франк Г.А. и др., 2011] и морфометрии [Автандилов Г.Г., 1990].

### **2.2.1. Экспериментальные модели**

При выполнении экспериментальной части исследования организм животного был рассмотрен в качестве единой целостной системы, подобно организму человека.

*Группа В. Моделирование экспериментальной сердечной недостаточности* было проведено по описанной Лисковой Ю.В. и соавт. методике [Лискова Ю.В. и др., 2013, 2014].

12-месячным животным обоего пола (n=24) в течение 14 суток подкожно вводили 0,1 мл 1% раствора мезатона с последующим плаванием до глубокого утомления (в течение 20 - 30 минут). Ежедневно оценивались клинические признаки развития ЭСН (одышка, акроцианоз, отеки, снижение физической активности). Начиная с 7-х суток эксперимента 12-ти животным (6 самцам и 6 самкам) ежедневно вводили 0,5 ЕД/кг раствора окситоцина внутримышечно в течение 7 суток.

На 7-е и 14-е сутки исследования животным выполняли трансторакальную эхокардиографию и были взяты образцы крови для определения уровня окситоцина и NT-proBNP.

Данный способ моделирования ЭСН доступен, не требует высоких экономических затрат. Модель патогенетически и патоморфологически соответствует развитию ХСН у человека.

*Группа С.* Моделирование ЭСН в сочетании с ЭСД2Т проводилось на 12-месячных крысах обоего пола линии Вистар (n=24) по методике, разработанной Старченко А.Д. и соавт. (2024).

В течение 42 суток с целью набора массы тела животные обоего пола (n=24) содержались на высокожировой диете (ВЖД), включающей в себя основной корм + 50 г/кг свиного сала + 10 г/кг сливочного масла.

На 21-е сутки эксперимента однократно для поэтапного формирования комбинированной патологии животным 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]. СТЗ предварительно растворяли в цитратном буфере. Для приготовления раствора цитратного буфера смешивали 53 мл 0,1 М раствора тринатриевой соли лимонной кислоты и 47 мл 0,1 М раствора лимонной кислоты, доводили до объема 950 мл путем добавления дистиллированной воды, все перемешивали. pH приготовленного раствора составлял 4,5. Ежедневно оценивали клинические признаки моделируемой патологии (увеличение массы тела, одышка, снижение физической активности, увеличение потребности в воде и еде).

С 28-х по 42-е сут 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 целью моделирования ЭСН). Ежедневно оценивались клинические признаки развития ЭСН (одышка, акроцианоз, отеки, снижение физической активности).

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 течение 7 суток).

В процессе экспериментальной работы животных взвешивали (оценка прироста массы тела): до начала исследования, 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е и 42-е сутки ВЖД. Всем животным 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 эксперимента у животных были взяты образцы крови для определения уровня окситоцина («Cloud-Clone Corp», Китай) и NT-proBNP («Вектор-Бест», Россия) методом ИФА и выполнялась трансторакальная эхокардиография.

Данная экспериментальная модель максимально соответствует реальной клинической практике и учитывает многофакторность (старение, алиментарное ожирение, инсулинерезистентность, хроническая гипергликемия, артериальная гипертензия) развития ХСН, ассоциированной с СД2Т. Она относительно проста в воспроизведении, не требуют значимых финансовых затрат и имеет важное практическое значение: возможность изучать новые сигнальные пути и молекулярные мишени патогенеза диабетического фенотипа ХСН на доклиническом этапе и апробировать новые средства и способы ее профилактики и лечения.

### **2.2.2. Методы гистологического анализа миокарда (световая микроскопия, морфометрия, иммуногистохимия)**

В качестве объектов комплексного гистологического исследования были использованы биоптаты миокарда УПП, полученные на этапе канюляции правого предсердия и нижней полой вены в процессе выполнения АКШ, от пациентов с различными ФК ХСНсФВ с/без СД2Т и миокард ЛЖ экспериментальных животных. Каждый изучаемый образец был зашифрован персональным кодом.

Проводилась стандартная гистологическая проводка полученного миокарда: фиксация в 10% забуференном нейтральном растворе формалина с последующим обезвоживанием ткани. После чего материал заливали в парафин и изготавливали серийные срезы толщиной 4-5 мкм на микротоме «Leica SM2000 R» (Германия). Затем депарафинированные образцы фиксировали на стекла с поли-L-лизиновым покрытием.

Для проведения световой микроскопии срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином, а также пикрофуксином по Ван-Гизону для изучения соединительнотканых структур [Ноздрин В.И. и др., 2006].

Иммуногистохимическое окрашивание для оценки экспрессии проапоптотического белка caspase-3, антиапоптотического белка bcl-2, маркера пролиферации ki-67 («Cloud-Clone Corp», Китай) и уровня экспрессии рецепторов Ох в цитоплазме и на мемbrane клеток («Cloud-Clone Corp», Китай) проводили по общепринятой методике [Франк Г.А. и др., 2011]. Для проведения ИГХ реакции использовали стандартные протоколы фирмы изготовителя.

Для определения уровня экспрессии белков caspase-3, bcl-2, ki-67 срезы были инкубированы с соответствующими кроличьими поликлональными антителами («Affinity Biosciences», Китай) в разведении 1:50 с использованием стрептавидин-биотиновой пероксидазной системы для проведения ИГХ реакций «IS086 IHC Support Pack» («Cloud-Clone Corp», Китай) с докрашиванием 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.

ИГХ экспрессия окситоциновых рецепторов на клеточной мемbrane и в цитоплазме КМЦ производилась согласно протоколу фирмы изготовителя. 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 стрептавидин-биотиновой пероксидазной системы детекции («IS086 IHC Support Pack», «Cloud-Clone Corp», Китай) с последующим докрашиванием водным раствором гематоксилина Майера. КМЦ с окрашиванием в коричневый цвет определялись как иммунопозитивные.

Комплексное изучение изготовленных микропрепараторов проводили на микроскопе MX-300T «MikroOptix» (тринокулярный) (Австрия) при увеличении ×400. Выведение изображения на экран внешнего компьютера и фотографирование осуществлялось с помощью видеонасадки «Touptek Photonics» (Китай). Морфометрический [Автандилов Г.Г., 1990] и ИГХ [Франк Г.А. и др., 2011] анализ микропрепараторов выполняли в соответствии с существующими стандартами с использованием программы «ImageJ 1.48v» (США).

Предварительно выполнялась калибровка электронной линейки (величина деления 50 мкм).

Уровень экспрессии проапоптотического белка caspase-3, антиапоптотического белка bcl-2, маркера пролиферации клеточных популяций ki-67 определяли, как соотношение числа иммунопозитивных (окрашенных) 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 экспрессия (при окрашивании почти всех КМЦ).

Количественный анализ морфометрических параметров миокарда включал измерение диаметра (d) КМЦ и d их ядер (мкм), ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО), площади (S) ядер КМЦ ( $\text{мкм}^2$ ), площади (S) цитоплазмы КМЦ ( $\text{мкм}^2$ ), 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 просвета артериол (мкм), расчет трофического индекса (ТИ = ОП капилляров / ОП стромы), индекса Керногана (толщина стенки артериол / радиус просвета артериол), определение числа двуядерных КМЦ. Объем выборки при морфометрическом исследовании составлял не менее 20 полей зрения для каждого наблюдения (увеличение  $\times 400$ , тестовая площадь  $0,25 \text{ мм}^2$ ). Оценка ОП структур миокарда производилась путем наложения квадратной сетки Г.Г. Автандилова Pt=225 на микрофотографии при стандартном увеличении ( $\times 400$ ).

### 2.3. Статистические методы исследования

Статистический анализ полученных данных проводили 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  $\chi^2$  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  $p<0,05$ .

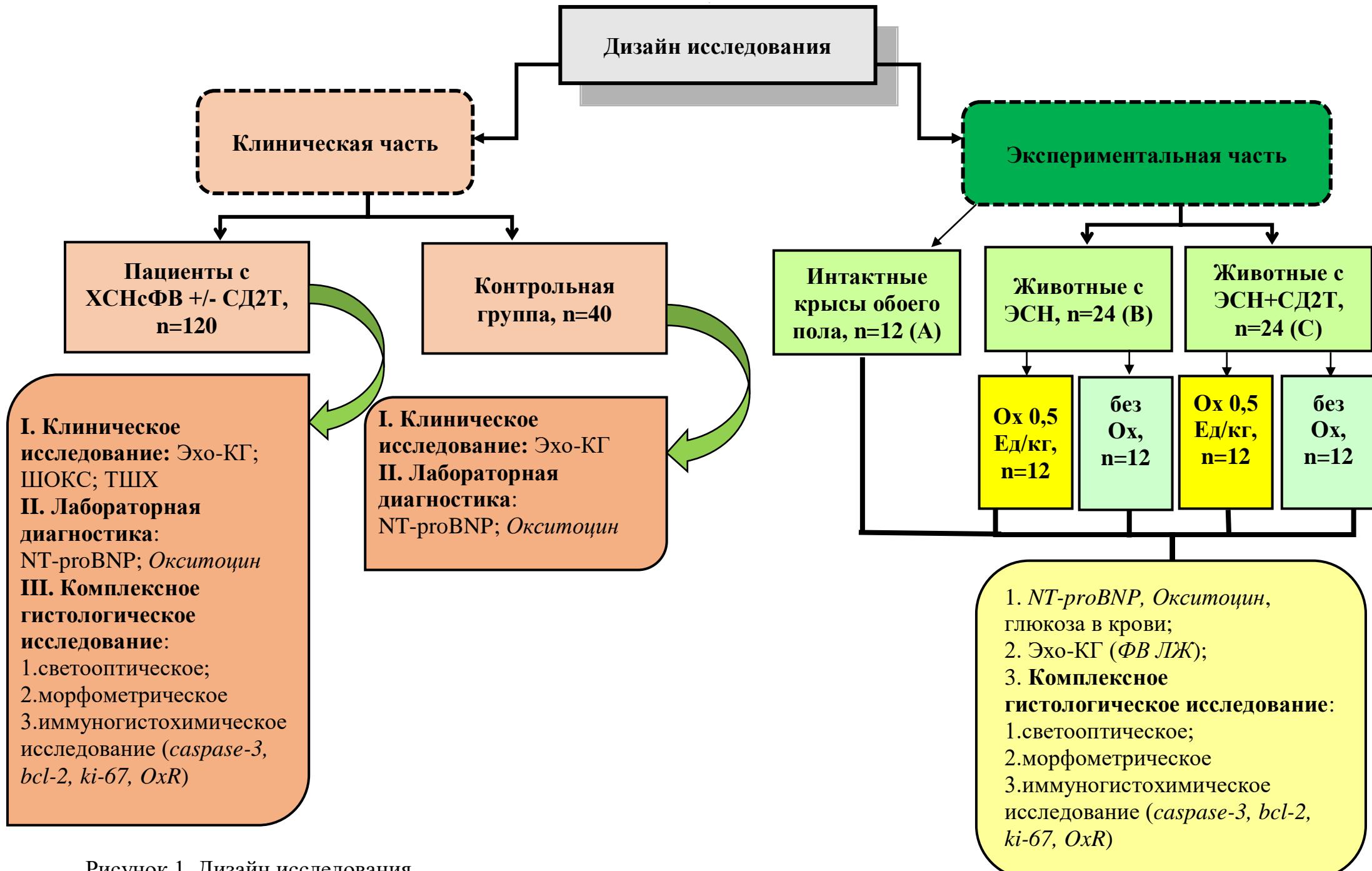


Рисунок 1. Дизайн исследования

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частое сочетание в клинической практике ХСН и СД2Т создает необходимость выделять важный субфенотип, с особыми до конца неизученными патогенетическими механизмами, посредством которых взаимодействуют эти две патологии. И хотя наличие СД связано с худшим исходом для пациентов с ХСНсФВ, влияние гликемического контроля на прогноз в данной когорте остается все еще неясным.

Изучение ДФ ХСНсФВ крайне важно для определения потенциальных фенотип-специфических целей, разработки терапевтических стратегий и инструментов стратификации риска. В связи с этим нами исследованы фенотипические и патогенетические различия между пациентами диабетического и недиабетического фенотипов ХСНсФВ.

### **3.1. Анализ данных клинического профиля пациентов с диабетическим фенотипом сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса**

В данном разделе диссертации представлены в сравнительном аспекте результаты клинических данных, лабораторно-инструментального обследования пациентов с ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, с учетом половой принадлежности и тяжести течения заболевания.

#### **3.1.1. Результаты клинических, лабораторно-инструментальных данных пациентов обоего пола с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа**

Клиническая характеристика, данные лабораторного и инструментального обследования больных с ХСНсФВ отражены в таблицах 2.1 – 2.2, 3.1 - 3.4.

У всех пациентов основной группы развитие ХСНсФВ ассоциировано с ИБС и АГ (табл. 2.1-2.2). Пациенты с ДФ ХСНсФВ имели тенденцию к более тяжелому течению ХСН (чаще ФК III, меньшее расстояние при ТШХ), ухудшению качества жизни (по данным Миннесотского опросника) и значимо выше бремя сопутствующей патологии в сравнении с пациентами без СД2Т. В группе пациентов с ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, статистически чаще

диагностировался ИМ (в том числе повторный), АГ имела более тяжелое течение (у всех больных с диабетом АГ 3 степени). Кроме того, ИМТ у пациентов с диабетом оказался достоверно более высоким, чаще встречалось ожирение и реже избыточная и нормальная масса тела (табл. 2.1).

При исследовании ХСН в соответствии с половой принадлежностью установлено, что женщины с/без диабета были старше и все имели АГ 3 степени (табл. 2.2). При этом АГ у мужчин в группе с диабетом имела более тяжелое течение (чаще АГ 3 степени), чем без СД2Т. Распространенность ИБС ФК III была выше у пациенток с ХСНсФВ независимо от СД2Т, чем в группе мужчин. Анамнез инфаркта миокарда (в том числе повторного) – наоборот, был чаще у мужчин в сравнении с женщинами. Тем не менее ХСНсФВ характеризовалась более тяжелым течением у женщин (частота ФК III, данные ШОКС) независимо от наличия СД2Т.

При изучении распространенности сопутствующей патологии в группах выявлено, что варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК), хроническая дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП), чаще встречались у женщин с диабетом, чем у мужчин (табл. 2.2). А язвенная болезнь (ЯБ) – чаще у мужчин с ДФ ХСНсФВ в сравнении с женщинами. Избыточная масса тела и ожирение оказались в большей степени распространены у женщин. Мужчины без диабета имели достоверно более низкий ИМТ, чем с СД2Т. Также следует отметить, что распространенность ФП и ожирения 2 степени выше у мужчин с ДФ ХСН в сравнении с группой без диабета.

По данным Миннесотского опросника качество жизни в женской популяции было значимо ниже, чем у мужчин с/без диабета (табл. 2.2). Оценка ИК по Charlson показала, что в условиях хронической гипергликемии его значение было статистически выше в сравнении с группами мужчин и женщин без СД2Т.

Анализ лабораторных показателей пациентов обоего пола с ХСНсФВ с/без диабета представлен в таблицах 3.1-3.2. У пациентов с ДФ ХСН уровень гликемии, общего билирубина, мочевины и общего белка оказались статистически выше, чем в группах без диабета (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Сравнительный анализ данных лабораторного исследования пациентов с ХСНсФВ в зависимости от наличия/отсутствия СД2Т, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Пациенты с ХСНсФВ и СД2Т, (n=60)	Пациенты с ХСНсФВ, (n=60)	p
Глюкоза крови, ммоль/л	9,0 [7,0; 11,1]	5,0 [4,5; 5,4]	<0,001
НВА1С, %	7,1 [6,3; 8,2]	-	-
ОХС, ммоль/л	3,9 [3,1; 4,7]	3,8 [3,2; 4,8]	0,966
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,7 [1,3; 2,3]	1,9 [1,4; 2,8]	0,416
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,8; 1,2]	1,0 [0,9; 1,2]	0,994
Триглицериды, ммоль/л	1,5 [1,2; 2,3]	1,6 [1,3; 2,0]	0,813
Креатинин, мкмоль/л	86,1 [73,3; 103,5]	81,4 [74,0; 91,5]	0,315
СКФ, мл/мин/1,73м2	74,6 [61,3; 95,4]	81,4 [66,4; 96,2]	0,221
Билирубин общий, ммоль/л	14,0 [10,9; 17,4]	11,0 [9,7; 15,0]	0,008
Общий белок, г/л	70,2 [66,7; 72,5]	66,5 [61,5; 70,0]	0,0009
Мочевина, ммоль/л	6,6 [5,4; 8,3]	5,3 [4,5; 6,8]	0,0002
АЛАТ, Ед/л	20,6 [14,6; 31,6]	20,9 [14,2; 32,7]	0,696
АСАТ, Ед/л	21,5 [17,4; 31,2]	21,6 [17,2; 29,4]	0,743

Примечание: различия достоверны при p<0,05.

При оценке лабораторных данных в группах ХСНсФВ с учетом половой принадлежности установлено (табл. 3.2), что у мужчин с диабетом уровни общего билирубина, мочевины, креатинина, общего белка оказались достоверно более высокими в сравнении с мужчинами без СД2Т. При измерении уровня глюкозы крови установлено более высокое ее содержание у пациентов обоего пола с СД2Т.

Таблица 3.2

Сравнительный анализ данных лабораторного исследования пациентов с ХСНсФВ в зависимости от наличия/отсутствия СД2Т и пола, Ме [Q1; Q3]

Показатель	ХСНсФВ и СД2Т (n=60)			ХСНсФВ без СД2Т (n=60)			p	
	Муж. (n=30) {1}	Жен. (n=30) {2}	p {1-2}	Муж. (n=30) {3}	Жен. (n=30) {4}	p {3-4}	p {1-3}	p {2-4}
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Глюкоза крови, ммоль/л	8,0 [6,0;10,2]	9,8 [7,1;11,7]	0,13 0	4,7 [4,0;5,4]	5,15 [4,8;5,5]	0,036	<0,001	<0,01
НВА1С, %	7,1 [6,3;8,1]	7,1 [6,3;8,2]	1,00	-	-	-	-	-
ОХС, ммоль/л	4,0 [3,1;4,1]	3,9 [3,1;4,7]	0,30 3	3,5 [3,1;4,4]	4,0 [3,6;5,2]	0,031	0,399	0,366

## Продолжение таблицы 3.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>ХС ЛПНП, ммол/л</b>	1,7 [1,2;2,3]	1,8 [1,3;2,2]	0,76 1	1,7 [1,0;2,3]	2,0 [1,5;3,1]	<b>0,043</b>	0,873	0,10 6
<b>ХС ЛПВП, ммол/л</b>	0,95 [0,8;1,2]	1,1 [0,9;1,2]	0,24 6	1,0 [0,9;1,2]	1,0 [0,9;1,2]	0,868	0,509	0,51 3
<b>Триглицериды, ммоль/л</b>	1,5 [1,2;2,5]	1,5 [1,2;2,2]	0,25 0	1,6 [1,4;1,9]	1,6 [1,2;2,0]	0,943	0,204	0,87 8
<b>Креатинин, мкмоль/л</b>	89,3 [76,2;107,0]	84,3 [72,5; 96,3]	0,13 6	81,0 [74,0;94,0]	82,8 [74,6;90,8]	0,570	<b>0,015</b>	0,91 2
<b>СКФ, мл/мин/1,73м<sup>2</sup></b>	80,8 [63,8;98,5]	67,8 [56,2;84,3]	0,08 3	92,1 [76,1;101,2]	70,0 [59,3;84,0]	<b>0,000 2</b>	0,072	0,94 7
<b>Билирубин общий, ммоль/л</b>	14,4 [10,8;16,5]	14,0 [11,0; 17,8]	0,56 6	10,7 [9,8;14,8]	11,3 [9,7;16,3]	0,275	<b>0,008</b>	0,27 4
<b>Общий белок, г/л</b>	71,2 [66,9;72,7]	68,8 [66,1;72,1]	0,76 9	63,0 [60,0;70,0]	66,9 [63,8;71,3]	<b>0,027</b>	<b>0,007</b>	0,16 0
<b>Мочевина, ммоль/л</b>	7,2 [5,9;8,3]	5,75 [5,4;8,8]	0,88 5	5,2 [4,7;6,4]	5,4 [4,4;6,8]	0,475	<b>0,001</b>	0,13 4
<b>АЛАТ, Ед/л</b>	22,0 [18,2;31,3]	19,0 [13,3;31,9]	0,30 3	24,5 [17,6;34,1]	17,8 [12,2;28,2]	0,544	0,586	0,28 7
<b>ACAT, Ед/л</b>	22,0 [18,0;31,1]	20,9 [16,8;34,1]	0,89 1	23,9 [21,6;31,7]	19,0 [16,1;23,4]	<b>0,024</b>	0,903	0,19 2

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

У мужчин с ХСН без диабета уровни ОХС, ЛПНП, общего белка, глюкозы ниже, а ACAT, СКФ выше в сравнении с женщинами этой же группы. При анализе показателей липидного профиля у больных с ХСН и диабетом достоверных различий не выявлено.

Согласно данным эхокардиографии в группе пациентов с ДФ ХСНсФВ получены значимо меньшие значения ФВ ЛЖ, ИГФ ЛЖ, ИОЛП, а размеры ПП, ПЖ, системическое давление в легочной артерии – достоверно больше, чем у больных без СД2Т (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Сравнительный анализ эхокардиографических параметров у пациентов с ХСНсФВ в зависимости от наличия/отсутствия СД2Т,  $M \pm SD$

Показатель	Пациенты с ХСНсФВ и СД2Т, n=60	Пациенты с ХСНсФВ, n=60	p
<b>МЖП, мм</b>	13,5±1,9	13,1±2,0	0,099
<b>ЗСЛЖ, мм</b>	10,1±1,4	10,3±1,8	0,549
<b>ММЛЖ, г</b>	231,2±79,7	221,1±72,3	0,560
<b>ИММ ЛЖ, г/м<sup>2</sup></b>	118,1±36,9	114,8±35,0	0,628
<b>ФВ ЛЖ, %</b>	51,7±8,2	61,9±8,4	<b>0,002</b>
<b>ФУ, %</b>	31,7±5,0	33,0±5,3	0,308
<b>КДО ЛЖ, мл</b>	131,8±44,6	122,8±37,7	0,385
<b>КСО ЛЖ, мл</b>	58,3±30,3	48,5±19,6	0,120
<b>КДР ЛЖ, мм</b>	51,4±7,7	49,9±6,8	0,442
<b>КСР ЛЖ, мм</b>	35,5±6,8	33,3±6,2	0,204
<b>УО, мл</b>	74,0±21,2	74,7±23,8	0,735
<b>Объем ЛЖ, мл</b>	219,8±75,6	211,1±68,8	0,578
<b>ИГФ ЛЖ</b>	24,5±6,3	25,4±4,5	<b>0,042</b>
<b>ЛП, мм</b>	40,6±5,5	38,8±4,6	0,108
<b>Объем ЛП, мм</b>	72,3±18,6	66,8±18,7	0,101
<b>ИОЛП, мл/м<sup>2</sup></b>	37,1±8,4	34,6±9,7	<b>0,043</b>
<b>ПЖ, мм</b>	28,0±3,3	26,6±3,9	<b>0,044</b>
<b>ПП 1, мм</b>	41,2±4,3	40,9±4,1	0,350
<b>ПП 2, мм</b>	50,1±8,1	48,6±5,4	<b>0,037</b>
<b>СДЛА, мм рт. ст.</b>	29,3±6,1	27,1±4,9	<b>0,031</b>
<b>max скорость ТР, м/с</b>	0,54±0,08	0,51±0,1	0,412
<b>Пик Е</b>	0,9±0,2	0,8±0,2	0,336
<b>E/ e'</b>	14,3±0,08	7,4±1,1	0,082
<b>E/A</b>	0,94±0,2	1,0±0,2	0,112
<b>IVRT</b>	108,4±14,1	107,1±15,4	0,321
<b>DT, м/с</b>	192,7±21,8	189,1±22,0	0,107

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

Сравнительный анализ результатов ЭХО-КГ в группах ХСН с учетом половой принадлежности и диабета показал, что у мужчин с СД2Т значения КСР, КСО, толщины МЖП, размера ПЖ, СДЛА были достоверно больше. При этом ФВ, ФУ, ИГФ ЛЖ значимо меньше, чем у мужчин без диабета. У женщин с ДФ ХСНсФВ наблюдалось более высокое соотношение E/A, чем у женщин без диабета (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Сравнительный анализ эхокардиографических показателей у пациентов с ХСНсФВ в зависимости от наличия/отсутствия СД2Т и пола,  $M \pm SD$

Показатель	ХСНсФВ и СД2Т (n=60)			ХСНсФВ без СД2Т (n=60)			p	
	Муж. (n=30) {1}	Жен. (n=30) {2}	p {1-2}	Муж. (n=30) {3}	Жен. (n=30) {4}	p {3-4}	p {1-3}	p {2-4}
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>МЖП, мм</b>	14,2±1,7	12,5±1,6	<b>0,010</b>	12,8±1,6	13,4±2,3	0,257	<b>0,002</b>	0,647
<b>ЗСЛЖ, мм</b>	10,5±1,3	9,7±1,5	<b>0,009</b>	10,6±1,7	10,1±1,9	0,341	0,932	0,391
<b>ММЛЖ, г</b>	267,2±77, 4	191,7±61, 4	<b>0,0003</b>	251,5±70, 8	191,7±61, 4	<b>0,0009</b>	0,414	0,790
<b>ИММ ЛЖ, г/м<sup>2</sup></b>	130,4±35, 4	105,9±34, 7	<b>0,009</b>	127,8±35, 3	101,9±29, 9	<b>0,003</b>	0,771	0,836
<b>ФВ ЛЖ, %</b>	53,2±1,9	61,1±7,4	<b>0,00008</b>	62,8±9,4	61,0±7,2	0,401	<b>0,000 03</b>	0,246
<b>ФУ, %</b>	29,2±4,4	34,2±4,2	<b>0,00004</b>	33,2±5,1	32,8±5,5	0,754	<b>0,002</b>	0,099
<b>КДО ЛЖ, мл</b>	154,3±40, 0	102,4±31, 4	<b>0,00003</b>	143,3±32, 4	109,3±37, 6	<b>0,00000 6</b>	0,244	0,569
<b>КСО ЛЖ, мл</b>	73,9±28,2	42,4±14,4	<b>0,00002</b>	54,6±22,2	43,3±13,7	<b>0,014</b>	<b>0,005</b>	0,728
<b>КДР ЛЖ, мм</b>	55,0±7,6	46,1±6,01	<b>0,0001</b>	53,6±5,4	47,8±5,9	<b>0,00000 3</b>	0,425	0,363
<b>КСР ЛЖ, мм</b>	39,4±7,1	32,0±4,9	<b>0,00000 1</b>	34,5±6,8	32,0±5,3	0,116	<b>0,008</b>	0,958
<b>УО, мл</b>	81,8±19,1	60,1±19,7	<b>0,004</b>	89,3±18,1	66,2±20,6	<b>&lt;0,001</b>	0,122	0,258
<b>Объем ЛЖ, мл</b>	253,6±73, 5	185,9±62, 1	<b>0,0003</b>	239,5±67, 4	182,6±58, 5	<b>0,0009</b>	0,442	0,790
<b>ИГФ ЛЖ</b>	22,7±3,5	26,2±7,8	<b>0,027</b>	27,0±4,3	23,7±4,2	<b>0,005</b>	<b>0,000 08</b>	0,399
<b>ЛП, мм</b>	41,8±6,2	39,5±4,7	0,107	40,6±4,4	37,0±4,1	<b>0,002</b>	0,381	0,065
<b>Объем ЛП, мм</b>	77,0±18,3	67,6±18,0	<b>0,048</b>	68,4±20,3	65,1±17,2	<b>0,499</b>	0,089	0,695
<b>ИОЛП, мл/м<sup>2</sup></b>	38,5±7,9	35,7±8,8	0,192	35,2±10,8	33,9±8,7	<b>0,635</b>	0,174	0,478
<b>ПЖ, мм</b>	28,5±3,1	27,5±3,4	0,249	24,4±3,9	28,7±2,4	<b>0,00000 3</b>	<b>0,000 04</b>	0,193
<b>ПП 1, мм</b>	42,8±4,4	41,0±4,0	0,109	42,0±3,2	39,7±4,6	<b>0,026</b>	0,467	0,315
<b>ПП 2, мм</b>	49,9±10,1	50,2±5,6	0,875	48,8±5,0	48,4±5,8	0,774	0,604	0,162
<b>СДЛА, мм рт. ст.</b>	28,3±5,0	30,4±7,1	0,188	25,4±4,8	28,8±4,4	<b>0,005</b>	<b>0,025</b>	0,425
<b>max скорость TP, м/с</b>	0,50±0,2	0,58±0,06	0,685	0,55±0,1	0,60±0,05	0,091	0,714	0,471
<b>Пик Е</b>	0,78±0,2	1,01±1,08	0,234	0,84±0,14	0,81±0,14	0,382	0,148	0,453
<b>E/ e'</b>	14,8±1,1	14,2±0,05	0,112	7,3±0,6	6,8±0,2	0,554	0,06	0,071
<b>E/A</b>	1,1±0,2	0,98±0,19	0,821	0,94±0,21	0,89±0,23	0,393	0,206	<b>0,038</b>

## Продолжение таблицы 3.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>IVRT</b>	106,2±14, 4	105,04±15 ,3	0,806	107,7±16, 1	113,9±13, 2	0,132	0,595	0,062
<b>DT, м/с</b>	188,0±21, 8	187,8±23, 1	0,792	190,2±22, 1	198,1±21, 7	0,125	0,987	0,219

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

В ходе исследования нами выявлены половые различия в параметрах ЭХО-КГ. В мужской субпопуляции ХСНсФВ без диабета установлены значимо большие значения КДР, КДО, КСО, УО, ММЛЖ, ИММЛЖ, объема ЛЖ, ИГФ ЛЖ, размеры ЛП, ПП1, ПЖ, тогда как СДЛА ниже в сравнении с женщинами этой же группы (табл. 3.4).

В группах с ХСНсФВ и диабетом у мужчин установлены существенно большие показатели КДР, КСР, КДО, КСО, УО, толщина МЖП и ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ, объем ЛЖ и ЛП, вместе с тем значения ФВ ЛЖ, ФУ и ИГФ ЛЖ меньше, чем у женщин с ХСН, ассоциированной с СД2Т (табл. 3.4).

При анализе данных эхокардиографии у пациентов исследуемых групп были определены типы нарушений диастолической функции и ремоделирования миокарда ЛЖ. В группе с ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, ДД 1-го типа встречалась достоверно реже ( $p=0,022$ ), а ДД 2-го типа – чаще ( $p=0,028$ ), чем у больных с ХСН без диабета (рис. 2).

Анализ распространенности нарушений диастолической функции с учетом пола и наличия диабета не показал достоверных различий в группах мужчин с ХСН: ДД 1-й тип – 20/19, ДД 2-й тип – 10/11 с/без СД2Т соответственно. При этом когорта женщин с ХСН характеризовалась преобладанием ДД 2-го типа (16/5 с/без СД2Т соответственно,  $p=0,003$ ), а без диабета – ДД 1-го типа (14/25 человек с/без СД2Т соответственно,  $p=0,003$ ) (рис. 3).

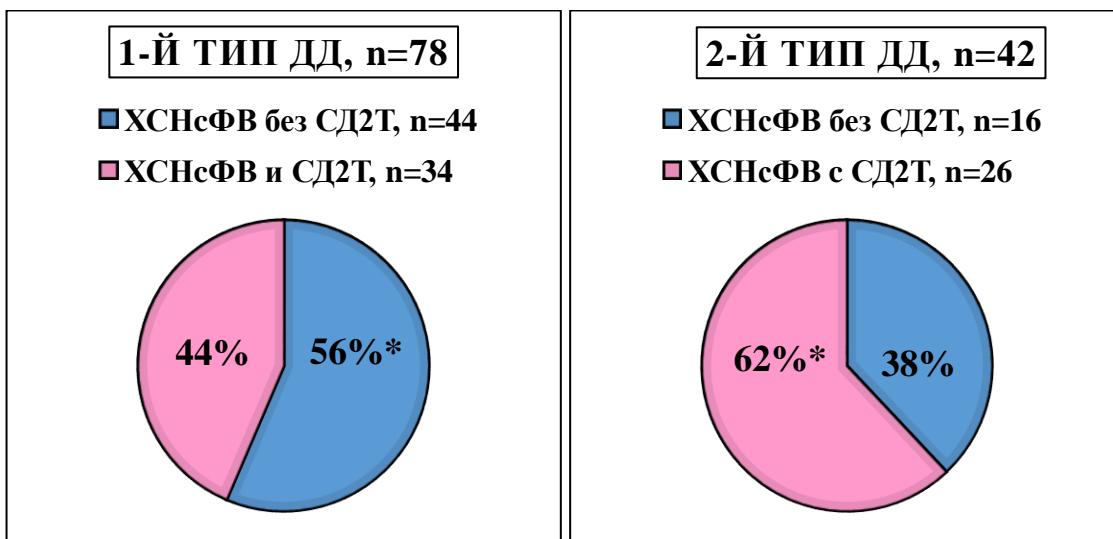


Рисунок 2. Типы диастолической дисфункции у пациентов с ХСНсФВ в зависимости от анамнеза СД2Т. Примечание: \*- $p<0,05$  различия в группах пациентов с/без СД2Т.

При сравнении распространенности типов ДД у мужчин/женщин выявлены значимые различия только у пациентов с ХСН без диабета в группе с ДД 2-го типа, которая достоверно чаще встречалась у мужчин в сравнении с женщинами ( $p=0,043$ ), на фоне преобладающего 1 типа ДД у пациентов обоего пола. У мужчин и женщин с ДФ ХСНсФВ достоверных различий по типам ДД не установлено, однако наблюдалась тенденция к более высокой распространенности ДД 2-го типа в женской субпопуляции (рис. 3).

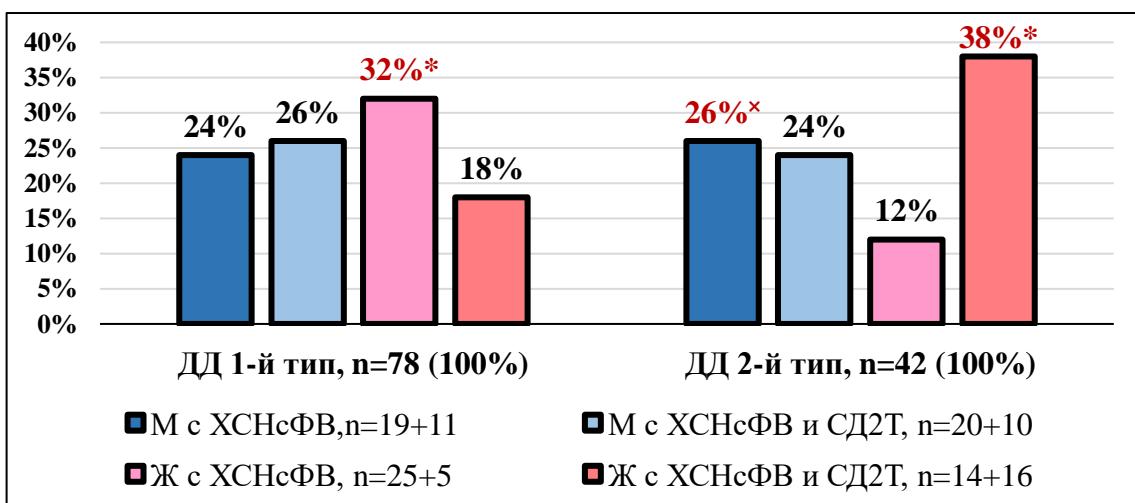


Рисунок 3. Сравнительный анализ типов диастолической дисфункции у пациентов с ХСНсФВ в зависимости от пола и СД2Т. Примечание: \*-  $p<0,05$  различия между женщинами с/без СД2Т;  $\times$ -  $p<0,05$  различия между женщинами и мужчинами без СД2Т.

Нами установлено, что у пациентов с ХСН в группах встречались все типы ремоделирования миокарда ЛЖ, доминирующим оказалось эксцентрическая гипертрофия независимо от наличия СД2Т (26/24 человека с/без СД2Т соответственно) (рис. 4).

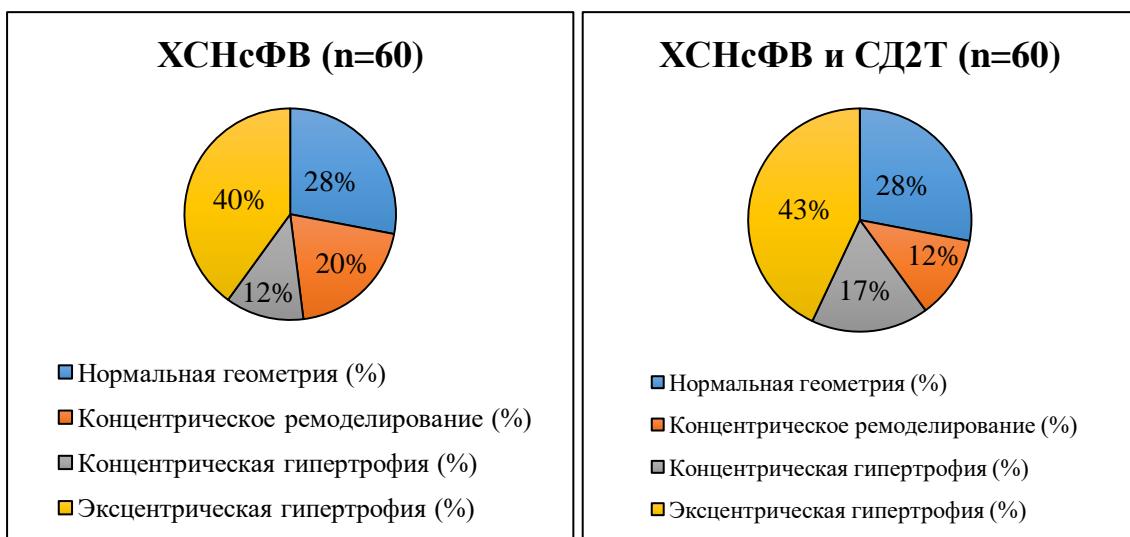


Рисунок 4. Типы ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с ХСНсФВ в зависимости от наличия/отсутствия СД2Т.

Сравнительный анализ распространенности типов ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов в зависимости от половой принадлежности и наличия СД2Т показал, что в группах как женщин с/без диабета (14/11 человек соответственно), так и мужчин с/без СД2Т (15/13 человек соответственно) наблюдалась тенденция к более высокой распространенности эксцентрической гипертрофии (рис. 5).

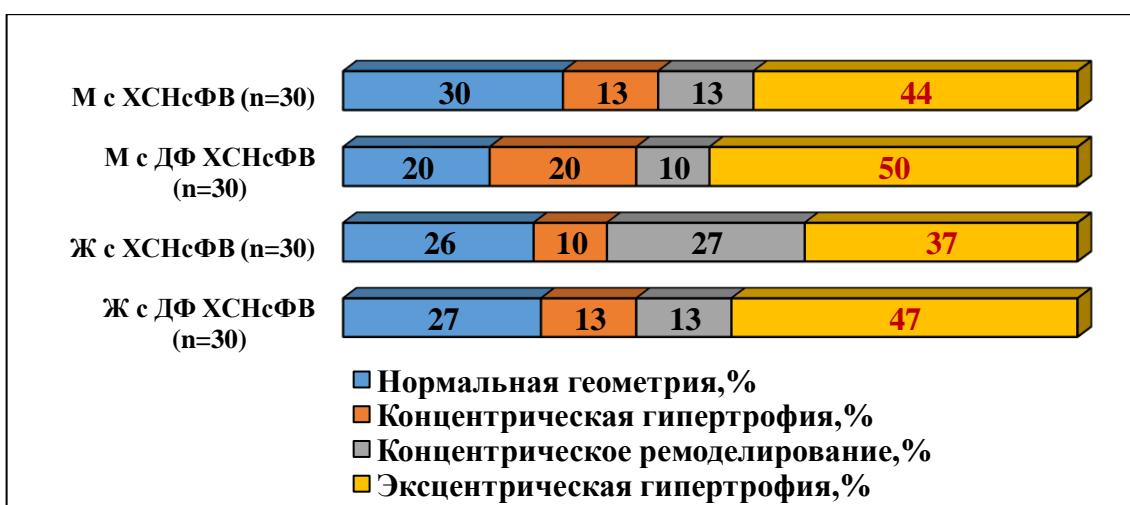


Рисунок 5. Влияние пола на распределение типов ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с ХСНсФВ с/без СД2Т. *Примечание:* Ж – женщины, М – мужчины.

**3.1.2. Влияние тяжести течения хронической сердечной недостаточности на данные клинического профиля, лабораторно-инструментальной диагностики в исследуемой когорте пациентов**

С целью выявления предикторов прогрессирования ХСНсФВ, ассоциированных с наличием СД2Т и половой принадлежностью, нами сопоставлялись данные клинического исследования, результатов лабораторно-инструментальной диагностики с тяжестью течения ХСНсФВ в изучаемых группах. Анализ клинических и лабораторных данных в группах мужчин с учетом анамнеза СД2Т и ФК ХСНсФВ представлен в таблице 3.5.

Таблица 3.5

Сравнительная характеристика данных клинического и лабораторного исследования мужчин в зависимости от ФК

ХСНсФВ и диабета,  $M \pm SD$ ,  $Me [Q1; Q3]$ 

Показатель	ХСНсФВ и СД2Т (n=30)						ХСНсФВ без СД2Т (n=30)						p		
	ФК I {1}, n=2	ФК II {2}, n=19	ФК III {3}, n=9	p {1- 2}	p {1- 3}	p {2- 3}	ФК I {4}, n=3	ФК II {5}, n=23	ФК III {6}, n=4	p {4- 5}	p {4- 6}	p {5- 6}	p {1- 4}	p {2- 5}	p {3- 6}
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Возраст, лет	65,5 [65,0;66,0]	65,0 [59,0;69,0]	66,0 [62,0;69,0]	0,87 8	0,87 5	0,91 5	63,0 [62,0;74,0]	62,0 [54,0;68,0]	60,0 [56,0;62,5]	0,27 6	0,13 9	0,49 5	0,87 8	0,11 9	0,23 7
ШОКС, балл	3,5±0,7	4,3±0,8	5,4±1,2	0,15 8	0,06 6	0,00 6	2,3±0,6	4,4±0,8	6,5±0,6	0,00 05	0,00 02	0,00 004	0,13 3	0,89 7	0,13 7
ТШХ, м	365,0±91,9	335,3±32,4	273,9±51,5	0,30 5	0,07 3	0,00 07	428,3±27,5	342,2±35,5	285,0±30,0	0,00 05	0,00 1	0,00 6	0,31 5	0,51 2	0,69 9
Миннесотский опросник, балл	15,0±0,0	25,8±15,2	23,9±4,7	0,33 9	0,02 9	0,72 0	21,0±7,8	17,7±4,6	20,8±2,1	0,28 0	0,95 2	0,20 2	0,37 9	0,01 9	0,22 9
Длительность СД2Т, лет	5,5 [5,0;6,0]	6,0 [5,0;8,0]	7,0 [7,0;8,0]	0,38 6	0,23 5	0,95 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ИК Charlson	5,5 [5,0;6,0]	6,0 [5,0;7,0]	6,0 [6,0;9,0]	0,55 3	0,04 2	0,43 3	5,0 [4,0;5,0]	4,0 [3,0;5,0]	4,5 [4,0;5,5]	0,47 9	0,90 0	0,35 7	0,23 9	0,00 003	0,09 0
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,6 [30,1;33,1]	31,4 [27,4;34,2]	33,3 [27,8;33,5]	0,78 1	0,85 2	0,38 9	25,7 [24,0;26,4]	26,4 [24,2;29,4]	28,6 [25,9;31,3]	0,52 2	0,16 2	0,34 6	0,02 3	0,00 2	0,22 1
Глюкоза крови, ммоль/л	7,2 [5,0;9,3]	8,9 [6,0;11,0]	7,8 [6,2;9,4]	0,40 2	0,70 2	0,22 2	4,8 [4,4;4,9]	4,7 [4,0;5,5]	5,3 [4,4;5,4]	0,91 8	0,74 8	0,76 4	< 0,00 1	< 0,00 1	0,01 0

## Продолжение таблицы 3.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
<b>НвА1С, %</b>	6,9 [6,4;7,3]	7,1 [6,1;8,1]	7,9 [7,0;8,7]	0,67 4	0,42 3	0,45 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>ОХС, ммол/л</b>	3,0 [2,7;3,3]	4,4 [3,5;4,8]	3,7 [3,1;4,2]	0,13 5	0,37 8	0,19 1	3,3 [3,2;3,5]	3,6 [3,1;4,4]	4,4 [2,5;5,9]	0,53 4	0,48 6	0,37 1	0,30 8	0,10 3	0,47 1
<b>ХС ЛПНП, ммол/л</b>	1,2 [0,6;1,7]	1,9 [1,3;2,8]	1,6 [1,0;2,2]	0,20 7	0,48 1	0,17 7	1,7 [0,5;1,8]	1,6 [1,1;2,3]	1,7 [0,5;3,5]	0,36 3	0,60 4	0,86 7	0,80 4	0,47 1	0,57 9
<b>ХС ЛПВП, ммол/л</b>	1,0 [0,7;1,2]	0,9 [0,8;1,2]	1,1 [0,8;1,3]	0,29 0	1,00 6	0,12 6	1,2 [1,0;1,3]	1,0 [0,9;1,1]	1,0 [0,8;1,6]	0,21 7	0,88 2	0,19 1	0,45 9	0,51 1	0,65 5
<b>Триглицериды, ммол/л</b>	2,0 [1,0;3,0]	1,5 [1,2;2,5]	1,4 [1,1;2,0]	0,82 1	0,87 1	0,95 8	1,1 [0,5;3,8]	1,6 [1,5;2,1]	1,8 [1,3;1,9]	0,99 5	0,81 5	0,53 6	0,91 5	0,25 7	0,57 3
<b>Креатинин, мкмоль/л</b>	70,3 [68,6;72,0]	89,6[62,6;111,0]	101,1[81,8;105,0]	0,26 6	0,08 4	0,51 2	73,0 [60,3;106,0]	80,0 [74,0;90,0]	92,0 [76,3;104,5]	0,65 9	0,54 2	0,42 2	0,62 9	0,25 0	0,55 9

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

Мужчины с разными ФК ХСНсФВ с/без диабета были сопоставимы по возрасту. При сравнении данных ШОКС и ТШХ у мужчин в группах с разными ФК ХСН обращает на себя внимание, что наличие диабета приводило к худшей переносимости физической нагрузки, особенно, при сравнении ФК I и III. Интересно, что качество жизни мужчин при СД2Т при ХСН ФК I было лучше, чем без диабета, однако при нарастании тяжести течения ХСН существенно ухудшалось в группе с СД2Т. ДФ ХСНсФВ характеризовался у мужчин высокой распространенностью ожирения, преимущественно, при ФК I и II при сопоставлении с группой без диабета. Коморбидная нагрузка у мужчин с ХСН и диабетом была существенно выше, особенно, в группах с ФК I и II в сравнении с группой без СД2Т (табл. 3.5).

Данные лабораторного исследования показали более выраженную гипергликемию в группе с ДФ ХСНсФВ у мужчин при ФК II, результаты других стандартных биохимических показателей достоверно не отличались, при этом наблюдалась тенденция к повышению уровня креатинина с увеличением тяжести ХСН в группах.

В связи с редкой встречаемостью в изучаемой когорте ХСНсФВ женщин с ФК I нами выполнен сравнительный анализ результатов клинического и лабораторного исследования пациенток с ФК II и III (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Сравнительная характеристика данных клинического и лабораторного исследования женщин в зависимости от ФК ХСНсФВ,  $M \pm SD$ , Me [Q1;Q3]

Показатель	ХСНсФВ и СД2Т (n=30)			ХСНсФВ без СД2Т (n=30)			p	
	ФК II {1}, n=18	ФК III {2}, n=12	p {1- 2}	ФК II {3}, n=21	ФК III {4}, n=9	p {3- 4}	p {1- 3}	p {2- 4}
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Возраст, лет	69,5 [62,0;73,0]	66,0 [63,5; 70,5]	0,55 0	67,0 [65,0;70,0]	69,0 [64,0;71,0]	0,87 5	0,469	0,900
ШОКС, балл	4,5±1,1	5,7±1,2	<b>0,01</b> 1	4,3±0,9	5,9±0,8	<b>0,00</b> 01	0,608	0,642
ТШХ, м	322,8±42, 3	258,9±56, 0	0,13 0	329,3±58, 0	297,5±45, 2	<b>0,00</b> 5	0,695	<b>0,046</b>
Миннесотский опросник, балл	37,2±11,2	41,0±14,9	<b>0,00</b> 6	34,4±13,2	38,8±10,3	0,23 8	0,492	0,686

## Продолжение таблицы 3.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Длительность СД2Т, лет</b>	8,0 [6,0;10,0]	9,0 [5,5;11,0]	0,88 6	-	-	-	-	-
<b>ИК Charlson</b>	7,0 [6,0;8,0]	8,0 [6,0; 9,0]	0,15 1	6,0 [4,0;7,0]	6,0 [5,0; 6,0]	0,90 8	0,172	<b>0,043</b>
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	31,3 [27,5;34,6]	31,2 [28,2;35,8]	0,69 1	29,8 [28,7;32,5]	33,7 [30,8;36,3]	0,06 7	0,666	0,440
<b>Глюкоза крови, ммоль/л</b>	10,8 [7,0;12,4 ]	9,2 [7,1; 9,8]	0,41 9	5,2 [4,8;5,5]	5,1 [4,8; 5,3]	0,76 7	<b>&lt;0,00 1</b>	<b>0,000 3</b>
<b>HbA1C, %</b>	7,4 [7,0;8,2]	6,8 [6,1; 8,1]	0,81 1	-	-	-	-	-
<b>ОХС, ммоль/л</b>	3,9 [3,1;4,7]	3,9 [3,3; 4,3]	0,37 3	4,3 [3,4;5,4]	3,8 [3,7; 4,0]	0,18 1	0,387	0,840
<b>ХС ЛПНП, ммоль/л</b>	1,7 [1,2;2,4]	2,0 [1,4; 2,2]	0,91 5	2,1 [1,5;3,4]	1,9 [1,8; 2,1]	0,19 6	0,108	0,878
<b>ХС ЛПВП, ммоль/л</b>	1,1 [0,9;1,3]	1,1 [0,8; 1,2]	0,32 3	1,0 [0,9;1,3]	1,0 [0,9; 1,1]	0,39 7	0,791	0,096
<b>Триглицериды, ммоль/л</b>	1,5 [1,2;2,4]	1,7 [1,4; 2,1]	0,52 7	1,4 [1,1;1,8]	2,0 [1,8; 2,2]	0,60 8	0,628	0,255
<b>Креатинин, мкмоль/л</b>	81,1 [67,1;89,9]	86,0 [76,6;102, 1]	0,33 0	86,0 [75,3;90,8]	78,0 [63,6;87,0]	0,22 0	0,438	0,240

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

Субпопуляция женщин с разными ФК ХСН в нашем исследовании была сопоставима по возрасту и ИМТ. Динамика значений ШОКС и ТШХ в группах соответствовала нарастанию тяжести ХСН у пациенток как с СД2Т, так и без него (табл. 3.6). Худшее качество жизни наблюдалось у женщин в группе с ДФ ХСН при ФК III, что сопровождалось самым высоким ИК Charlson. Анализ лабораторных данных выявил значимую гипергликемию, что закономерно для пациенток с СД2Т в сравнении с женщинами с ХСН без диабета, достоверных изменений в других биохимических показателях в группах не установлено (табл. 3.6).

Изучение клинико-лабораторных данных у пациентов с разными ФК ХСН в аспекте половой принадлежности показало более никое качество жизни у женщин с диабетом в сравнении с мужчинами ( $p=0,014$  /  $p=0,0008$  – для ФК II и ФК III соответственно) (табл. 3.5 – 3.6).

Сравнительный анализ данных эхокардиографического исследования у пациентов в зависимости тяжести ХСНсФВ показал, что в *мужской субпопуляции при ДФ ХСН ФК I* ремоделирование миокарда характеризовалось достоверно большими значениями линейных (толщина МЖП, ММЛЖ) и объемных параметров (КДО), размера и объема ЛП, при этом более низкой ФВ ЛЖ, чем у мужчин с ФК I без диабета (табл. 3.7). Данная тенденция сохранялась и в группе мужчин при *ФК II ДФ ХСН*: диагностировались значимо большие показатели КСР, КСО, МЖП, объема ЛП, размера ПЖ и давления в ЛА на фоне снижения ФВ ЛЖ, ФУ, ИГФ ЛЖ в сравнении с мужчинами без СД. При этом в группе мужчин с *ХСН ФК III и диабетом* реорганизация миокарда характеризовалась существенно большим размером ПЖ и значимым уменьшением ФВ ЛЖ по сравнению с мужчинами без диабета.

Внутригрупповая оценка параметров ЭХО-КГ у *мужчин ДФ ХСН* выявила, что с нарастанием тяжести ХСН (от I к III ФК) отмечается тенденция к постепенному уменьшению как линейных, так и объемных показателей ЛЖ, особенно значимое в ЛП, и существенное увеличение размера ПЖ и давления в ЛА (табл. 3.7). При этом в группах мужчин с *ХСНсФВ без диабета* различия в ЭХО-КГ данных с учетом тяжести заболевания оказались минимальны, характеризуясь, в основном, значимым увеличением параметров ЛП и ПП при ФК III (табл. 3.7).

Таблица 3.7

Сравнительная характеристика ЭХО-КГ данных мужчин в зависимости от ФК ХСНсФВ,  $M \pm SD$ 

Показатель	ХСНсФВ и СД2Т (n=30)						ХСНсФВ без СД2Т (n=30)						p		
	ФК I {1}, n=2	ФК II {2}, n=19	ФК III {3}, n=9	p {1- 2}	p {1- 3}	p {2- 3}	ФК I {4}, n=3	ФК II {5}, n=23	ФК III {6}, n=4	p {4- 5}	p {4- 6}	p {5- 6}	p {1- 4}	p {2- 5}	p {3- 6}
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
<b>МЖП, мм</b>	14,5±0,7	14,5±1,7	13,4±1,8	0,98 2	0,19 4	0,14 6	13,0±1,0	12,8±1,7	12,3±1,7	0,86 5	0,53 3	0,53 7	<b>0,01 6</b>	<b>0,00 3</b>	0,28 9
<b>ЗСЛЖ, мм</b>	11,0±0,0	10,7±1,3	10,1±1,4	0,74 7	0,40 0	0,30 2	10,0±1,0	10,6±1,8	10,8±1,5	0,58 1	0,49 1	0,88 5	0,27 2	0,88 2	0,46 4
<b>ММЛЖ, г</b>	335,6±14 5,4	268,3±76 ,9	249,8±65 ,2	0,28 3	0,19 4	0,53 8	252,5±46, 7	248,2±78, 5	269,9±34, 82	0,92 7	0,59 5	0,59 7	<b>0,03 9</b>	0,40 9	0,57 9
<b>ИММ ЛЖ, г/м<sup>2</sup></b>	158,9±65 ,0	131,7±34 ,8	121,5±31 ,6	0,33 3	0,22 5	0,46 3	131,7±22, 1	125,8±38, 9	136,1±22, 5	0,79 9	0,80 6	0,61 2	0,52 6	<b>0,61 1</b>	0,42 4
<b>ФВ ЛЖ, %</b>	57,0±9,9	52,6±7,6	53,6±5,0	0,45 3	0,46 5	0,73 1	61,7±15,3	63,6±8,4	59,3±12,8	0,73 9	0,82 8	0,38 7	<b>0,00 7</b>	<b>0,00 008</b>	<b>0,02 6</b>
<b>ФУ, %</b>	32,5±0,7	28,4±5,2	30,2±2,1	0,28 8	0,17 9	0,31 8	32,7±2,5	34,0±5,2	29,0±4,1	0,67 1	0,23 3	0,08 2	0,93 6	<b>0,00 1</b>	0,48 1
<b>КДО ЛЖ, мл</b>	174,5±55 ,9	157,6±42 ,9	142,8±31 ,1	0,60 9	0,27 2	0,36 2	144,7±54, 0	140,0±30, 0	161,8±31, 9	0,81 3	0,61 8	0,19 4	<b>0,04 9</b>	0,12 3	0,33 5
<b>КСО ЛЖ, мл</b>	75,5±38, 9	75,1±28, 6	70,9±29, 1	0,98 6	0,85 0	0,72 0	61,3±40,2	51,6±18,6 4	67,3±29,2 0	0,46 9	0,82 3	0,16 2	0,72 3	<b>0,00 3</b>	0,83 9
<b>КДР ЛЖ, мм</b>	58,5±7,8	55,1±7,6	54,0±8,2	0,55 7	0,50 0	0,73 0	53,3±9,3	53,2±5,0	56,5±5,1	0,96 2	0,58 2	0,23 1	0,56 6	0,32 9	0,59 0
<b>КСР ЛЖ, мм</b>	40,5±9,2	40,0±6,7	38,0±8,3	0,92 3	0,71 2	0,50 0	34,0±13,5	34,0±5,8	38,0±7,5	0,99 2	0,63 4	0,22 4	0,60 2	<b>0,00 3</b>	1,00
<b>Объем ЛЖ, мл</b>	319,6±13 8,5	255,5±73 ,2	235,0±60 ,4	0,28 3	0,17 3	0,47 1	240,5±44, 4	236,4±74, 8	257,0±33, 2	0,92 7	0,59 4	0,59 7	0,39 6	0,40 9	0,51 4
<b>ИГФ ЛЖ</b>	23,4±6,1	22,7±3,6	22,5±3,2	0,78 8	0,75 3	0,91 2	24,2±1,8	27,6±4,5	25,5±3,3	0,21 1	0,55 8	0,38 6	0,85 2	<b>0,00 4</b>	0,15 4
<b>УО, мл</b>	98,5±16, 3	82,5±19, 5	76,6±18, 2	0,27 9	0,15 3	0,45 1	83,3±21,7	89,2±18,5	94,5±15,8	0,61 8	0,46 3	0,59 4	0,46 9	0,26 2	0,11 7

## Продолжение таблицы 3.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
<b>ЛП, мм</b>	41,0±5,7	43,5±5,9	38,0±5,9	0,57 8	0,53 3	<b>0,03 7</b>	38,7±0,6	40,3±4,6	43,5±4,0	0,54 9	0,10 1	0,20 3	<b>0,04 2</b>	0,05 6	0,12 6
<b>Объем ЛП, мм</b>	65,0±31,1	79,5±17,2	74,6±19,3	0,29 9	0,57 3	<b>0,04 5</b>	54,0±13,1	66,6±19,0	90,0±18,2	0,28 3	<b>0,03 5</b>	<b>0,03 1</b>	<b>0,00 6</b>	<b>0,02 7</b>	0,20 3
<b>ИОЛП, мл/м<sup>2</sup></b>	36,2±6,4	39,3±8,0	37,5±8,3	0,60 4	0,83 9	0,58 9	28,3±7,2	34,3±10,3	45,5±10,7	0,33 9	0,06 3	0,05 6	0,30 4	0,09 2	0,16 7
<b>ПЖ, мм</b>	23,5±2,1	28,7±2,8	29,1±3,0	<b>0,02 1</b>	<b>0,03 8</b>	0,75 0	21,7±2,9	24,5±4,2	25,8±1,5	0,26 7	0,05 6	0,57 2	0,50 4	<b>0,00 06</b>	<b>0,00 6</b>
<b>ПП 1, мм</b>	41,0±2,8	42,8±3,9	43,0±5,9	0,52 4	0,66 4	0,93 3	<b>38,0±1,7</b>	42,3±2,7	43,8±4,9	<b>0,01 5</b>	0,11 6	0,38 1	0,22 6	0,57 2	0,83 1
<b>ПП 2, мм</b>	45,0±2,8	50,0±12,0	50,9±5,7	0,57 7	0,20 0	0,82 6	<b>42,7±2,9</b>	49,2±4,9	<b>51,3±3,9</b>	<b>0,03 3</b>	<b>0,02 4</b>	0,43 6	0,43 8	0,79 1	0,91 1
<b>СДЛА, мм рт. ст.</b>	<b>20,5±0,7</b>	<b>29,5±4,9</b>	27,4±3,9	<b>0,02 1</b>	<b>0,04 0</b>	0,28 9	25,0±5,0	25,0±5,1	27,5±2,9	0,98 9	0,43 7	0,36 5	0,31 6	<b>0,00 7</b>	0,98 0

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

Интересным оказался факт того, что в *группах женщин с ХЧН с учетом ее тяжести и наличия в анамнезе СД2Т* статистически значимых различий в структурно-функциональных показателях сердца нами не обнаружено (табл. 3.8).

Таблица 3.8

Сравнительная характеристика ЭХО-КГ данных женщин в зависимости от ФК ХЧНсФВ и СД2Т,  $M \pm SD$

Показатель	ХЧНсФВ и СД2Т (n=30)			ХЧНсФВ без СД2Т (n=30)			p	
	ФК II {1}, n=18	ФК III {2}, n=12	p {1- 2}	ФК II {3}, n=21	ФК III {4}, n=9	p {3- 4}	p {1- 3}	p {2- 4}
<b>МЖП, мм</b>	12,9±2,3	12,8±1,7	0,806	13,1±1,9	13,9±3,1	0,359	0,825	0,267
<b>ЗСЛЖ, мм</b>	9,6±1,4	9,7±1,3	0,830	9,9±1,6	10,6±2,6	0,367	0,481	0,283
<b>ММЛЖ, г</b>	197,1±78,7	192,2±40,3	0,843	193,2±62,3	188,2±62,8	0,841	0,863	0,859
<b>ИММ ЛЖ, г/м<sup>2</sup></b>	106,2±41,4	105,3±22,9	0,947	102,9±29,6	99,4±32,4	0,776	0,775	0,631
<b>ФВ ЛЖ, %</b>	59,8±7,6	62,9±7,1	0,273	61,7±7,7	59,2±5,9	0,396	0,450	0,220
<b>ФУ, %</b>	33,7±3,6	34,9±5,1	0,456	33,4±6,1	31,2±3,7	0,326	0,859	0,082
<b>КДО ЛЖ, мл</b>	115,6±45,3	99,9±19,7	0,269	105,7±29,7	94,6±35,6	0,381	0,418	0,663
<b>КСО ЛЖ, мл</b>	45,8±29,4	38,3±11,3	0,407	44,1±12,7	38,3±18,1	0,320	0,818	0,989
<b>КДР ЛЖ, мм</b>	48,4±7,2	47,0±3,6	0,541	46,8±6,0	44,3±5,9	0,309	0,459	0,215
<b>КСР ЛЖ, мм</b>	31,7±3,6	31,5±3,5	0,867	32,4±5,2	31,0±5,7	0,509	0,629	0,808
<b>Объем ЛЖ, мл</b>	187,7±74,9	183,1±38,4	0,844	184,0±59,4	179,2±59,8	0,841	0,863	0,860
<b>ИГФ ЛЖ</b>	27,5±9,1	24,3±5,1	0,277	23,8±2,3	23,6±7,2	0,910	0,078	0,795
<b>УО, мл</b>	69,8±23,3	60,8±14,9	0,247	61,8±20,2	56,0±19,0	0,468	0,256	0,520
<b>ЛП, мм</b>	39,8±4,5	39,0±5,1	0,662	37,2±4,6	36,7±2,8	0,753	0,083	0,231
<b>Объем ЛП, мм</b>	69,6±21,1	64,5±12,2	0,455	64,0±19,0	67,9±12,5	0,575	0,384	0,542
<b>ИОЛП, мл/м<sup>2</sup></b>	36,8±9,4	34,0±8,0	0,408	34,0±9,0	33,8±8,6	0,952	0,356	0,960
<b>ПЖ, мм</b>	28,1±3,2	26,6±3,7	0,234	28,6±2,6	29,1±1,8	0,575	0,621	0,073
<b>ПП 1, мм</b>	41,3±3,8	40,5±4,4	0,583	39,5±5,0	40,2±3,5	0,690	0,206	0,878
<b>ПП 2, мм</b>	49,9±4,8	50,7±6,9	0,690	48,7±6,1	47,9±5,2	0,741	0,496	0,313
<b>СДЛА, мм рт. ст.</b>	28,7±4,0	32,8±9,8	0,120	28,6±4,1	29,4±5,2	0,627	0,908	0,359

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

При сопоставлении эхокардиографических данных в *группах мужчин* (табл. 3.7) и *женщин* (табл. 3.8) с ХЧНсФВ с учетом тяжести ее течения установлено следующее (табл. 3.9).

Таблица 3.9

Анализ различий ЭХО-КГ данных у пациентов с ХСНсФВ в зависимости от половой принадлежности, р

Показатель	ХСНсФВ и СД2Т, n=58		ХСНсФВ без СД2Т, n=57	
	ФК II (n=19 М + 18 Ж)	ФК III (n= 9 М + 12 Ж)	ФК II (n=23 М + 21 Ж)	ФК III (n=4 М + 9 Ж)
<b>МЖП, мм</b>	<b>0,027</b>	0,381	0,621	0,327
<b>ЗСЛЖ, мм</b>	<b>0,018</b>	0,458	0,184	0,922
<b>ММЛЖ, г</b>	<b>0,009</b>	<b>0,022</b>	<b>0,014</b>	<b>0,035</b>
<b>ФВ ЛЖ, %</b>	<b>0,007</b>	<b>0,003</b>	0,452	0,995
<b>ФУ, %</b>	<b>0,0009</b>	<b>0,019</b>	0,740	0,352
<b>КДО ЛЖ, мл</b>	<b>0,006</b>	<b>0,001</b>	<b>0,0005</b>	<b>0,007</b>
<b>КСО ЛЖ, мл</b>	<b>0,004</b>	<b>0,002</b>	0,132	<b>0,048</b>
<b>КДР ЛЖ, мм</b>	<b>0,009</b>	<b>0,016</b>	<b>0,0004</b>	<b>0,005</b>
<b>КСР ЛЖ, мм</b>	<b>0,00004</b>	<b>0,024</b>	0,362	0,089
<b>ИГФ ЛЖ</b>	<b>0,038</b>	0,372	<b>0,001</b>	0,628
<b>УО, мл</b>	0,082	<b>0,042</b>	<b>0,00003</b>	<b>0,005</b>
<b>ЛП, мм</b>	<b>0,039</b>	0,689	<b>0,029</b>	<b>0,005</b>
<b>Объем ЛП, мм</b>	0,127	0,160	0,651	<b>0,026</b>
<b>ИОЛП, мл/м<sup>2</sup></b>	0,394	0,346	0,933	0,059
<b>ПЖ, мм</b>	0,530	0,119	<b>0,0004</b>	<b>0,008</b>
<b>ПП 1, мм</b>	0,237	0,281	<b>0,025</b>	0,166
<b>ПП 2, мм</b>	0,985	0,961	0,741	0,274
<b>СДЛА, мм рт. ст.</b>	0,614	0,137	<b>0,016</b>	0,506

Примечание: Ж – женщины, М – мужчины; различия достоверны при  $p < 0,05$ .

В группе пациентов с *диабетом и ХСНсФВ* ФК II обнаружено значимое увеличение линейных (МЖП, ЗСЛЖ, КДР, КСР, ЛП) и объемных (КДО, КСО) показателей, а также ММЛЖ у мужчин в сравнении с женщинами. Кроме того, важным различием оказалось достоверное уменьшение ФВ ЛЖ, ФУ и ИГФ ЛЖ в группе больных мужского пола (табл. 3.9).

Схожие изменения наблюдались у мужчин и женщин с *ДФ ХСНсФВ* ФК III. КДО, КСО, КДР, КСР, ММЛЖ, УО оказались значимо выше у мужчин, а ФВ ЛЖ и ФУ – у женщин (табл. 3.9).

При *ХСНсФВ* ФК II и ФК III без *диабета* показатели ММЛЖ, КДО, КДР, размера ЛП, УО были достоверно большими в мужской субпопуляции. ИГФ ЛЖ также оказался более высоким, чем у женщин, но только в группе мужчин с ФК II. Важной особенностью гендерных различий стало достоверное увеличение

размеров ПЖ (при ФК II и ФК III), ПП и давления в ЛА (при ФК II) у женщин в сравнении с мужчинами (табл. 3.9).

### **3.1.3. Клиническое значение биомаркеров NT-proBNP и окситоцина у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа**

Биомаркер – это измеряемый параметр/биологический признак, который может выступать в роли диагностического, прогностического индикатора, а также использоваться для оценки эффективности различных методов терапевтического воздействия [Biomarkers Definitions Working Group et al., 2011]. Использование биомаркеров при ХСН является важным инструментом диагностики, мониторинга течения заболевания, анализа эффективности лечения, а также изучения ее сложной патофизиологии. Согласно клиническим рекомендациям, определение NT-proBNP остается «золотым стандартом» для диагностики СН. 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 маркеров.

В рамках проведенного исследования анализировались данные NT-proBNP и окситоцина в крови у пациентов с ХСНсФВ с учетом их половой принадлежности, наличия СД2Т и тяжести течения заболевания (табл. 3.10-3.12).

В группе контроля (без ХСН) концентрация NT-proBNP была достоверно ниже в сравнении с группами пациентов с ХСНсФВ. Уровень Ох при этом оказался достоверно выше в контрольной группе, чем у больных с ХСНсФВ без СД2Т и с диабетом (табл. 3.10).

Таблица 3.10

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

Показатель	Контроль n=40 {1}	ХСНсФВ n=60 {2}	ДФ ХСНсФВ 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  $p<0,05$

Интересным представляется факт того, что в условиях хронической гипергликемии не произошло значимых изменений содержания NT-proBNP в крови пациентов с ХСНсФВ, наблюдалась лишь тенденция к его росту при диабете. При этом уровень Ох достоверно снижался у пациентов с ДФ ХСНсФВ в сравнении с больными, страдающими ХСН без СД2Т (рис. 6).

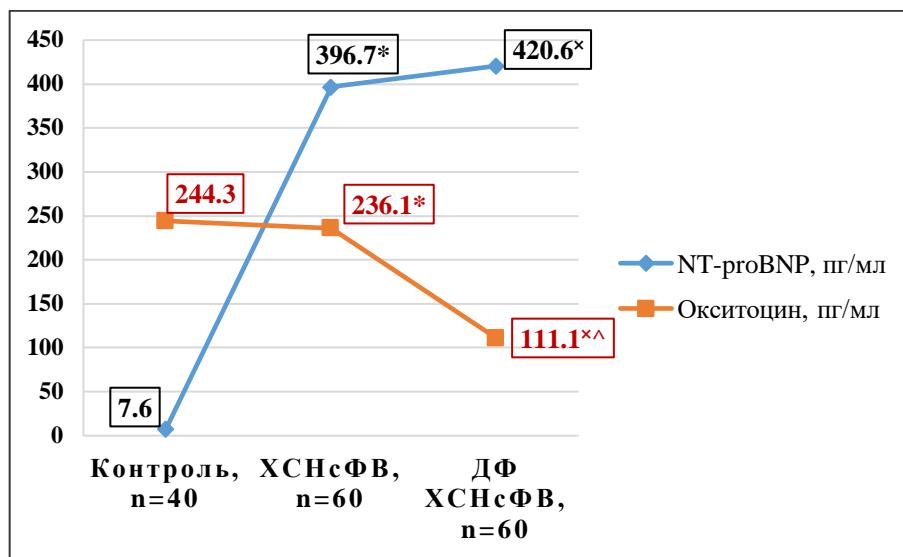


Рисунок 6. Уровни NT-proBNP и окситоцина у пациентов исследуемых групп. Примечание: достоверность различий  $p<0,05$  в группах: \* - «контроль» - «ХСНсФВ»,  $\times$  - «контроль» - «ДФ ХСНсФВ»,  $\wedge$  - «ХСНсФВ» - «ДФ ХСНсФВ».

Определение концентрации маркеров с учетом половой принадлежности показало, что уровень NT-proBNP был достоверно более высоким как у мужчин, так и женщин с ХСНсФВ независимо от СД2Т в сравнении с группой контроля (табл. 3.11). В группе женщин с ХСНсФВ, ассоциированной и не ассоциированной с СД2Т, уровень Ох крови оказался значимо ниже, чем у пациенток без ХСН. У мужчин наблюдалась аналогичная картина: значение Ох было достоверно выше в группе контроля, чем при ХСНсФВ с/без СД2Т (рис. 7).

Между мужчинами и женщинами в группах без ХСН достоверных различий уровня Ох не выявлено. Анализ группы с ДФ ХСНсФВ продемонстрировал достоверно более низкое содержание Ох в крови у женщин, чем у мужчин. Значимых различий уровня NT-proBNP с учетом пола при ДФ ХСН не получено (табл. 3.11).

Таблица 3.11

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

Пол	Контроль n=20М+20Ж {1}	ХСНсФВ n=30М+30Ж {2}	ДФ ХСНсФВ n=30М+30Ж {3}	p {1-2}	p {1-3}	p {2-3}
<i>NT-proBNP, пг/мл</i>						
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
<i>Окситоцин, пг/мл</i>						
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]^	0,0000 3	0,049	<0,001

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

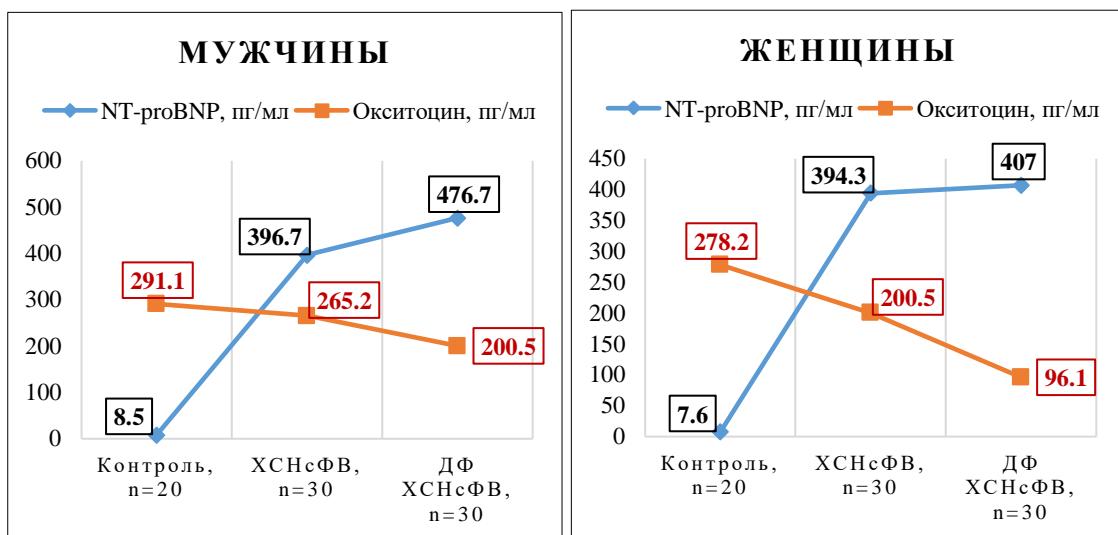


Рисунок 7. Содержание NT-proBNP и окситоцина в крови исследуемых пациентов с учетом половой принадлежности.

Оценка уровней маркеров в зависимости от тяжести течения ХСН показала: у мужчин с ДФ ХСНсФВ при ФК I - II отмечались более низкие значения Ох крови в сравнении с пациентами без диабета, а при ФК III уровни Ох оказались сопоставимы независимо от наличия/отсутствия СД2Т. Значение NT-proBNP достоверно не различалось у мужчин с ДФ ХСН в сравнении с мужчинами без диабета с учетом тяжести заболевания. Вместе с тем наблюдалась тенденция к увеличению уровня NT-proBNP в крови при СД2Т (табл. 3.12).

Изучение внутригрупповых различий в уровнях биомаркеров у мужчин с ДФ ХСНсФВ в зависимости от ФК показало: при ФК II и III уровень Ох был выше в сравнении с ФК I, при этом достоверных различий содержания NT-proBNP не выявлено. Обращает на себя внимание, что у мужчин с ХСН без диабета при нарастании тяжести концентрация Ох снижается, а при наличии СД2Т, наоборот, увеличивается (рис. 8).

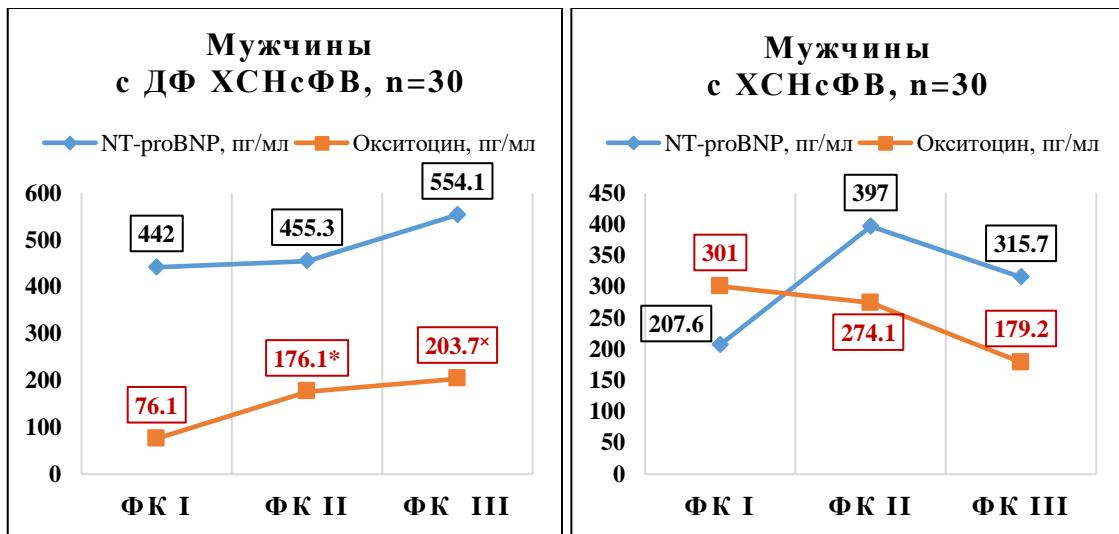


Рисунок 8. Влияние тяжести ХСНсФВ на содержание NT-proBNP и окситоцина в крови у мужчин. Примечание: \* - достоверность различий  $p < 0,05$  в группах: \* - «ФК I» - «ФК II», ^ - «ФК I» - «ФК III», ^ - «ФК II» - «ФК III».

Таблица 3.12

Анализ показателей NT-proBNP и окситоцина в крови пациентов в зависимости от тяжести течения ХСНсФВ, Me [Q1; Q2]

Показатель	ДФ ХСНсФВ (n=60)						ХСНсФВ (n=60)						p		
	ФК I, n=2м {1}	ФК II, n=19м+1 8ж {2}	ФК III, n=9м+12 ж {3}	p {1- 2}	p {1- 3}	p {2- 3}	ФК I, n=3м {4}	ФК II, n=23м+21 ж {5}	ФК III, n=4м+9ж {6}	p {4- 5}	p {4- 6}	p {5- 6}	p {1- 4}	p {2- 5}	p {3- 6}
<i>Мужчины</i>															
NT- proBNP, пг/мл	442,0 [371,0;51 3,0]	455,3 [277,8;61 8,3]	554,1 [268,9;56 6,1]	0,91 2	0,67 2	0,28 6	207,6 [125,3;116 2,4]	397,0 [222,8;670 ,0]	315,7 [159,5;720 ,5]	0,83 1	0,87 7	0,81 9	0,90 5	0,99 9	0,57 1
Окситоцин, пг/мл	76,1 [72,0;80, 3]	176,1 [133,3;22 9,6]	203,7 [111,1;22 2,2]	<b>0,02</b> 2	<b>0,04</b> 3	0,78 4	301,0 [131,4;331 ,3]	274,1 [182,4;311 ,1]	179,2 [152,5;280 ,9]	0,99 6	0,64 7	0,44 1	<b>0,01</b> 3	<b>0,00</b> 2	0,55 6
<i>Женщины</i>															
NT- proBNP, пг/мл	-	346,6 [309,4;40 7,0]	464,8 [330,2;75 9,5]	-	-	0,60 5	-	388,5 [331,0;461 ,4]	433,1 [307,7;513 ,7]	-	-	<b>0,04</b> 6	-	0,48 7	0,53 5
Окситоцин, пг/мл	-	88,3 [84,4;109 ,1] *	102,9 [92,3;133 ,3] ×	-	-	0,25 0	-	198,8 [186,4;288 ,9]	261,6 [188,6;555 ,6]	-	-	0,51 8	-	<b>0,00</b> 3	<b>0,00</b> 5

Примечание: достоверность различий p<0,05 в группах мужчин и женщин: \* - с ДФ ХСНсФВ ФК II, × - с ДФ ХСНсФВ ФК III, ^ - с

ХСНсФВ ФК II, ▲ - с ХСНсФВ ФК III.

В когорте женщин с ДФ ХСНсФВ ФК II и III содержание Ох в крови оказалось статистически значимо ниже, чем у женщин без диабета. Уровень NT-proBNP достоверно не различался, однако наблюдалась тенденция к его повышению при ХСН ФК III, ассоциированной с СД2Т, в отличие от с женщин без диабета (рис. 9).

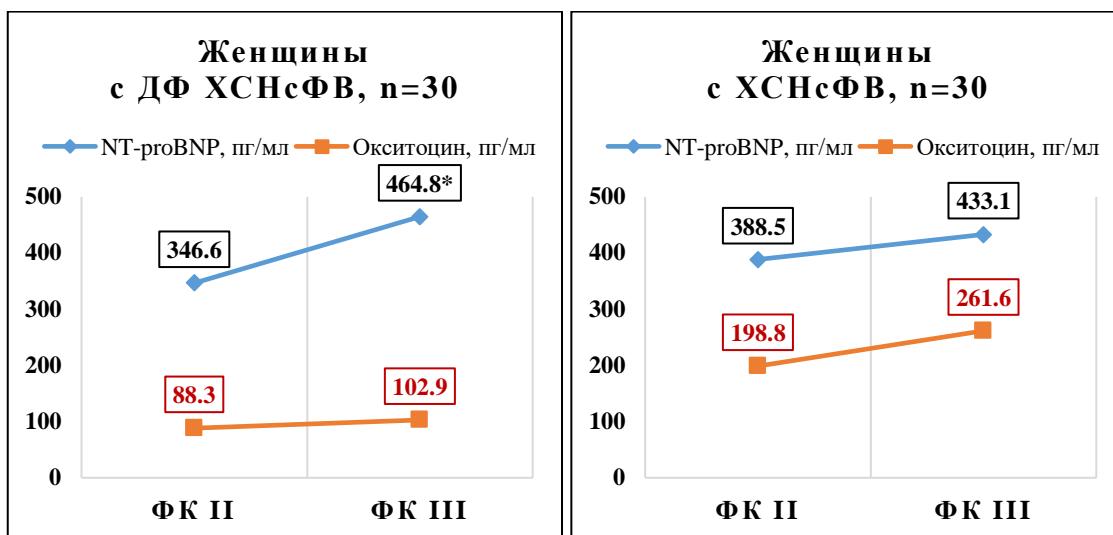


Рисунок 9. Влияние тяжести ХСНсФВ на содержание NT-proBNP и окситоцина в крови у женщин. Примечание: \* - достоверность различий  $p<0,05$  в группах «ФК II» - «ФК III».

При исследовании уровней биомаркеров в крови внутри группы пациенток с диабетом установлено, что прогрессирование ХСН от ФК II к ФК III сопровождалось статистически значимым увеличением уровня NT-proBNP. Достоверных различий уровня Ох крови не выявлено, однако также наблюдалась тенденция к его росту при прогрессировании ХСН (рис. 9).

Анализ влияния пола на уровни биомаркеров в крови с учетом ФК ХСН показал значимое снижение содержания Ох у женщин в сравнении с мужчинами с ДФ ХСНсФВ ФК II и III (табл. 3.12). Вместе с тем наблюдалась тенденция к более высокому уровню NT-proBNP у мужчин с ХСНсФВ ФК II и III в сравнении с женщинами аналогичной группы.

### **3.2. Морфологический профиль миокарда пациентов обоего пола с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа**

Развитие ХСН независимо от ее фенотипа неизбежно связано с патологическим ремоделированием сердца. Структурно-функциональная реорганизация миокарда, включающая гибель КМЦ, гипертрофию и фиброз, рассматривались в последние три десятилетия, как основные терапевтические цели ее лечения. Инновационные препараты, демонстрирующие эффекты обратного ремоделирования сердца, внесли значительный вклад в ведении больных ХСН. Вместе с тем, почти у 50% пациентов с фенотипом ХСНсФВ, по-прежнему, фармакотерапия не имеет достаточную доказательную базу по эффективности и прогнозу, что представляет собой серьезную проблему для здравоохранения во всем мире. Особенности этиологии и патогенеза ХСНсФВ, связанные с метаболическими нарушениями и эндотелиальной дисфункцией миокарда, создают необходимость в поиске новых терапевтических мишеней.

В представленном разделе диссертации изложены результаты комплексного гистологического исследования (данные световой микроскопии, морфометрии и иммуногистохимического анализа) миокарда УПП пациентов с ХСНсФВ.

#### **3.2.1. Влияние пола и гипергликемии на ремоделирование миокарда ушка правого предсердия пациентов с сердечной недостаточностью**

Изучение миокарда УПП пациентов с ХСНсФВ выявило ряд значимых структурно-функциональных различий в зависимости от наличия СД2Т и половой принадлежности (табл. 3.13 - 3.14, рис. 10-12).

Общие морфологические изменения миокарда УПП при ХСНсФВ были обнаружены независимо от наличия/отсутствия СД2Т (рис. 10 А, В) и характеризовались реорганизацией всех его компонентов: КМЦ, стромы и сосудов МЦР.

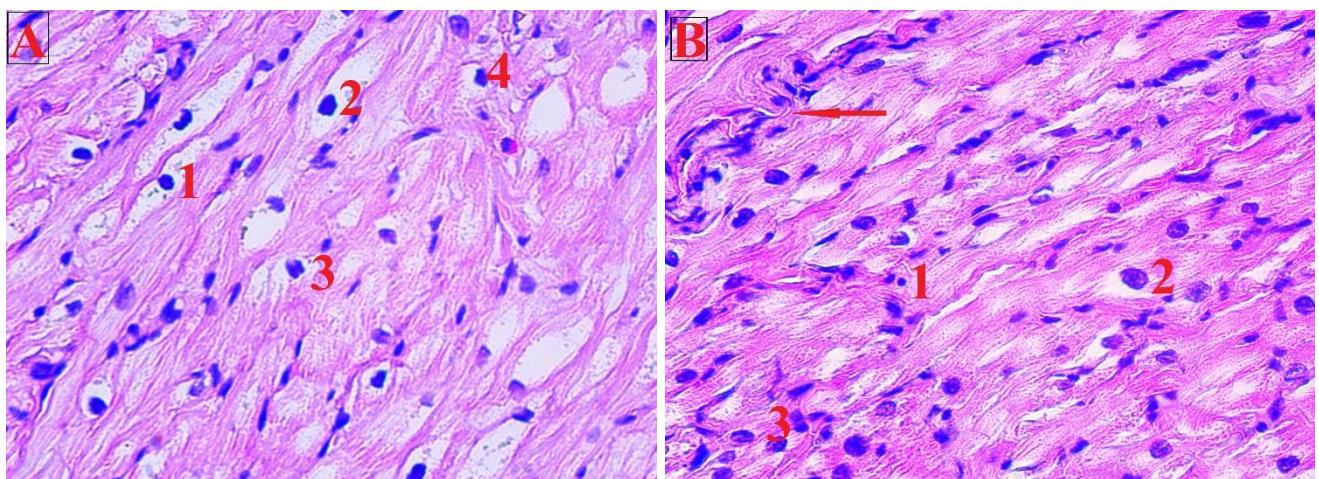


Рисунок 10. Фрагмент миокарда УПП: А – мужчины с ХСНсFB ФК III без СД2Т – 1 – КМЦ с просветлением цитоплазмы, 2 – гипертрофия ядра КМЦ, 3 – двуядерный КМЦ, 4 – КМЦ с периферическим расположением ядра; В - женщины с ХСНсFB ФК III и СД2Т – 1 – атрофированный КМЦ, кариопикноз, 2 – гипертрофированное ядро КМЦ, 3 – двуядерный КМЦ, стрелкой указан участок мышечного пересокращения; окраска – гематоксилин Майера и эозин, ув.  $\times 400$ .

При морфометрии миокарда УПП у *пациентов с ДФ ХСН* выявлены сердечные миоциты с меньшей S ядра, достоверно большей S цитоплазмы ( $p=0,018$ ) и меньшим ЯЦО ( $p=0,008$ ), при этом ОП капилляров оказалась существенно выше ( $p=0,006$ ), чем в миокарде пациентов без диабета (табл. 3.13).

ИГХ-анализ показал преобладание апоптотической доминанты, caspase-3-позитивных КМЦ было в 2 раза больше ( $p<0,001$ ), над экспрессией антиапоптотического белка bcl-2 ( $p=0,0004$ ) в миокарде пациентов с диабетом. Данные изменения сопровождались существенной активацией маркера пролиферации ki-67 в КМЦ ( $p=0,049$ ) больных с СД2Т в отличие от группы сравнения. Различия наблюдались и в экспрессии OxR, высокий уровень которых наблюдался в миокарде у пациентов с ХСН и СД2Т ( $p <0,001$ ) в отличие от легкой ( $p <0,001$ ) и умеренной экспрессии ( $p=0,000002$ ) в КМЦ без диабета (табл. 3.13).

Таблица 3.13

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

Параметр	Пациенты с ХСНсФВ и СД2Т, n=60	Пациенты с ХСНсФВ без СД2Т, n=60
<b>Морфометрические данные</b>		
d КМЦ, мкм	12,6 [10,7; 15,0]	12,4 [10,6; 14,5]
d ядер КМЦ, мкм	5,2 [4,4; 6,2]	5,2 [4,4; 6,4]
S ядер КМЦ, мкм <sup>2</sup>	30,8 [24,6; 40,6]	31,5 [22,8; 40,5]
S цитоплазмы, мкм <sup>2</sup>	<b>163,1 [137,4; 212,4]*</b>	156,9 [120,9; 194,3]
ЯЦО, %	<b>0,19 [0,16; 0,22]*</b>	0,20 [0,16; 0,24]
2-ядерные КМЦ, %	4,4 [2,9; 6,6]	4,7 [2,7; 6,3]
ОП КМЦ, %	41,8 [35,5; 48,2]	40,6 [32,7; 46,2]
ОП стромы, %	51,8 [44,6; 60,0]	50,4 [47,3; 61,0]
ПСО (ОП кмц / ОП стромы)	0,86 [0,62; 1,04]	0,75 [0,57; 0,96]
ОП капилляров, %	<b>10,0 [5,5; 14,6]*</b>	8,6 [5,7; 10,9]
ТИ (ОП кап/ОП стромы)	0,24 [0,14; 0,44]	0,23 [0,15; 0,35]
d синусоиды, мкм	10,5 [8,1; 15,8]	11,3 [7,9; 14,6]
d артериолы, мкм	26,0 [21,9; 34,7]	26,4 [22,1; 33,6]
Толщина стенки артериол, мкм	8,8 [6,6; 11,8]	7,9 [6,1; 10,9]
r просвета артериол, мкм	4,0 [3,0; 6,2]	4,2 [3,2; 5,9]
Индекс Керногана	2,1 [1,4; 2,7]	1,8 [1,3; 3,0]
<b>Иммуногистохимические данные</b>		
Caspase-3, %	<b>2,1 [1,0; 3,1]*</b>	1,0 [0,0; 2,0]
Bcl-2, %	<b>0,88 [0,0; 1,7]*</b>	0,94 [0,0; 1,9]
Ki-67, %	<b>2,3 [1,1; 4,0]*</b>	2,2 [1,1; 3,3]
OxR легкая экспрессия, %	<b>0,0 [0,0; 6,3]*</b>	46,5 [20,9; 60,6]
OxR умеренная экспрессия, %	<b>26,4 [16,7; 42,9]*</b>	45,8 [33,3; 66,7]
OxR высокая экспрессия, %	<b>66,7 [44,4; 80,0]*</b>	0,0 [0,0; 0,0]

Примечание: \*- p <0,05 различия между пациентами с/без СД2Т.

Анализ особенностей ремоделирования миокарда УПП в зависимости от наличия СД2Т и половой принадлежности в группах ХСН установил, что у женщин с ДФ ХСНсФВ в миокарде преобладали гипертрофированные КМЦ (рис. 11 В), характеризующиеся большим диаметром клеток (p=0,013), площадью их ядер (p=0,018) и цитоплазмы (p=0,001) в отличие от женщин без СД2Т (табл. 3.10). Кроме того, в биоптатах УПП женщин с диабетом были обнаружены двуядерные КМЦ (рис. 11 А).

Таблица 3.14

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

Параметр	Группа ХСНсФВ и СД2Т		Группа ХСНсФВ без СД2Т	
	Мужчины (n=30)	Женщины (n=30)	Мужчины (n=30)	Женщины (n=30)
<b>Морфометрический анализ</b>				
d КМЦ, мкм	12,0 [10,3; 13,8] <sup>^</sup>	12,8 [10,9; 15,3] <sup>×</sup>	11,7 [10,3; 13,2] <sup>¤</sup>	12,4 [10,3; 14,9]
d ядер КМЦ, мкм	5,0 [4,1; 5,6] <sup>^</sup>	5,2 [4,5; 6,2]	5,0 [4,2; 5,7]	5,1 [4,1; 6,5]
S ядер КМЦ, мкм <sup>2</sup>	29,2 [22,3; 36,2] <sup>^</sup>	30,8 [24,2; 41,6] <sup>×</sup>	29,4 [22,3; 36,8]	30,2 [20,6; 41,3]
S цитоплазмы, мкм <sup>2</sup>	149,0 [119,6; 185,2] <sup>^</sup>	168,1 [140,5; 238,4] <sup>×</sup>	143,0 [115,4; 178,1] <sup>¤</sup>	161,2 [118,4; 212,6]
ЯЦО, %	0,19 [0,16; 0,22]*	0,18 [0,15; 0,22] <sup>×</sup>	0,20 [0,17; 0,23] <sup>¤</sup>	0,19 [0,15; 0,23]
2-ядерные КМЦ, %	4,8 [3,1; 6,4]	4,5 [3,0; 6,7]	5,3 [3,0; 6,4]	3,9 [2,4; 5,4]
ОП КМЦ, %	40,0 [34,1; 47,0]*	40,0 [30,9; 45,5]	37,3 [31,0; 45,5] <sup>¤</sup>	41,8 [36,4; 48,2]
ОП стромы, %	55,2 [49,1; 61,8]	50,9 [44,5; 60,0]	55,5 [51,6; 65,8] <sup>¤</sup>	51,3 [43,6; 58,2]
ПСО (ОП кмц / ОП стромы)	0,7 [0,6; 0,9]	0,8 [0,5; 1,0] <sup>×</sup>	0,7 [0,5; 0,8] <sup>¤</sup>	0,9 [0,6; 1,0]
ОП капилляров, %	7,3 [4,6; 10,0] <sup>^</sup>	11,4 [6,4; 17,3]	8,8 [5,5; 10,0]	10,9 [6,4; 20,9]
ТИ (ОП кап/ОП стромы)	0,22 [0,11; 0,30]	0,31 [0,15; 0,57]	0,23 [0,13; 0,30]	0,23 [0,15; 0,60]
d синусоиды, мкм	14,6 [10,1; 20,8] <sup>^</sup>	9,6 [7,9; 12,3]	14,4 [10,7; 23,8]	10,7 [7,6; 30,4]
d артериолы, мкм	24,0 [22,0; 30,5]	24,1 [18,5; 38,0]	24,3 [22,1; 31,1]	27,9 [20,3; 36,0]
Толщина стенки артериол, мкм	7,8 [5,8; 9,2] <sup>^</sup>	9,1 [7,2; 11,8]	7,5 [5,8; 9,2]	10,0 [6,6; 12,2]
r просвета артериол, мкм	4,8 [3,4; 6,2] <sup>^</sup>	3,3 [2,6; 6,1]	5,1 [4,1; 6,9] <sup>¤</sup>	3,3 [2,2; 4,5]
Индекс Керногана	1,5 [1,2; 2,2] <sup>^</sup>	2,3 [1,5; 3,6] <sup>×</sup>	1,4 [1,0; 1,8] <sup>¤</sup>	3,0 [1,9; 4,8]
<b>Иммуногистохимический анализ</b>				
Caspase-3, %	2,0 [0,0; 2,1]* <sup>^</sup>	2,1 [1,0; 3,1] <sup>×</sup>	1,0 [0,0; 2,0]	0,98 [0,0; 2,0]
Bcl-2, %	0,9 [0,0; 1,8] <sup>^</sup>	0,0 [0,0; 0,9] <sup>×</sup>	0,93 [0,0; 2,0]	0,94 [0,0; 1,9]
Ki-67, %	2,3 [1,1; 4,1]	2,2 [1,1; 3,4]	2,2 [1,1; 3,3]	2,2 [1,1; 3,3]
OxR легкая экспрессия, %	5,6 [0,0; 42,9]* <sup>^</sup>	0,0 [0,0; 8,3] <sup>×</sup>	50,0 [7,1; 60,0]	33,3 [12,5; 60,0]
OxR умеренная экспрессия, %	33,3 [20,0; 50,0] <sup>^</sup>	27,8 [18,2; 37,5] <sup>×</sup>	40,0 [28,6; 55,6]	50,0 [33,3; 66,7]
OxR высокая экспрессия, %	43,3 [0,0; 73,3]* <sup>^</sup>	65,0 [44,4; 80,0] <sup>×</sup>	0,0 [0,0; 37,5]	0,0 [0,0; 0,0]

Примечание: \*-  $p < 0,05$  различия между мужчинами с/без СД2Т;  $\times$  –  $p < 0,05$  различия между женщинами с/без СД2Т;  $\wedge$  -  $p < 0,05$  различия между мужчинами и женщинами с СД2Т;  $\bowtie$  -  $p < 0,05$  различия между мужчинами и женщинами без СД2Т.

Выявлялись участки атрофированных, безъядерных КМЦ, КМЦ с парануклеарным просветлением цитоплазмы (рис. 11 В). Значимые нарушения наблюдались в сосудах МЦР: утолщение стенок артериол и венул, переполнение их форменными элементами крови, участки сладжа эритроцитов (рис. 11 А), участки локального сужения синусоидных капилляров (рис. 11 В). При этом отмечалась тенденция к увеличению стромальных компонентов и снижению числа функционирующих КМЦ, о чем свидетельствует статистически значимое снижение паренхиматозно-стромального отношения ( $p=0,048$ ) у пациенток с ДФ СН (табл. 3.14).

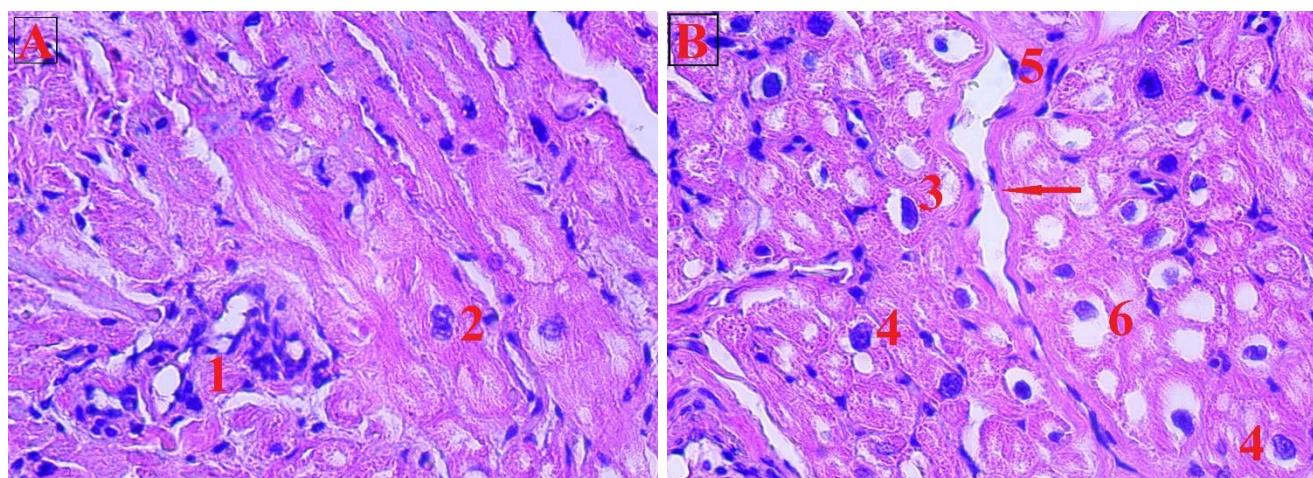


Рисунок 11. Фрагменты миокарда УПП женщин с СД2Т: А – с ХСНсФВ ФК III - 1 утолщение сосудистой стенки артериол, 2 - двуядерный КМЦ; В – с ХСНсФВ ФК II - 3 – гипертрофия ядра КМЦ, 4 – ядра с конденсацией гетерохроматина, 5 - сосуд Тебезия, стрелкой указано локальное сужение синусоиды, 6 - КМЦ с парануклеарным просветлением цитоплазмы; окраска – гематоксилин Майера и эозин, ув.  $\times 400$ .

Анализ результатов морфометрии миокарда УПП *мужчин с ДФ ХСНсФВ* (рис. 12) показал, что параметры миоцитов не отличались от группы без диабета (табл. 3.14). При этом ЯЦО оказалось достоверно более низким ( $p=0,034$ ), а ОП КМЦ более высокой в миокарде пациентов при СД2Т (табл. 3.14).

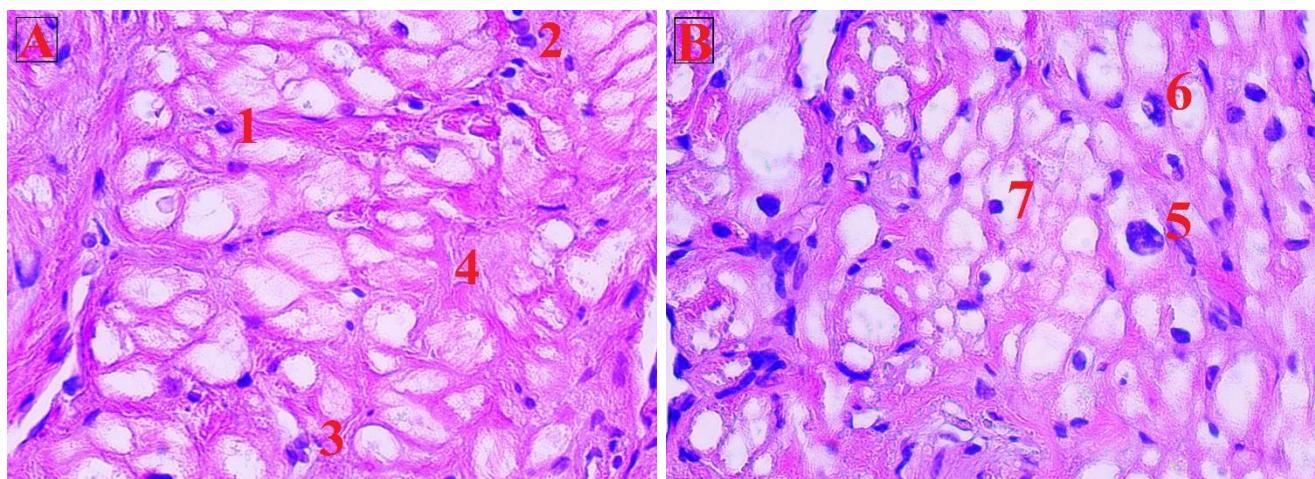


Рисунок 12. Фрагменты миокарда УПП мужчин с СД2Т: А - с ХСНсФВ ФК III - 1 - полиплоидизация ядра КМЦ, 2 - двуядерный КМЦ; 3 - КМЦ с признаками фрагментации ядра, 4 - участки интерстициального фиброза; В - с ХСНсФВ ФК II - 5 - гипертрофированный КМЦ с полиплоидным ядром, 6 – гипертрофированное ядро с периферическим расположением, 7 - парануклеарное просветление цитоплазмы КМЦ; окраска - гематоксилин Майера и эозин, ув.  $\times 400$ .

При проведении иммуногистохимического анализа в исследуемых *группах женщин* в зависимости от наличия/отсутствия диабета статистически значимых отличий в активации регенераторного потенциала, по оценке числа ki-67-позитивных КМЦ в миокарде УПП, не обнаружено (табл. 3.14, рис. 13 А, В).

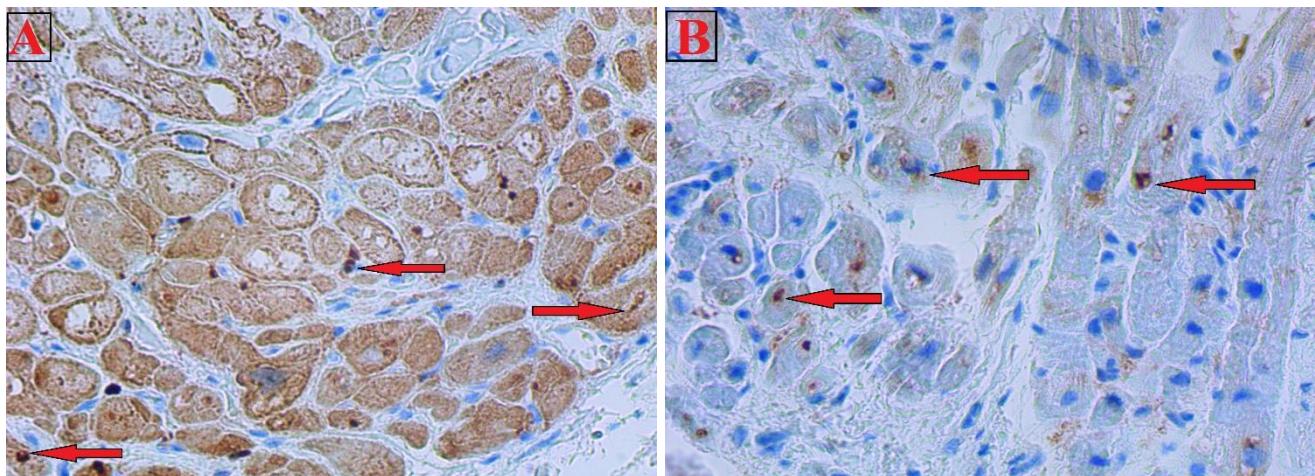


Рисунок 13. Миокард УПП женщин: А - с ДФ ХСНсФВ ФК III; В - с ХСНсФВ ФК II без СД2Т. ИГХ-окраска с антителами к ki-67, ув.  $\times 400$ . Стрелками указано иммунопозитивное окрашивание ядер КМЦ.

Обращает на себя внимание высокий уровень апоптоза КМЦ ( $p<0,001$ ) в миокарде пациенток с ДФ ХСНсФВ (рис. 14 А) и значимое ингибирование антиапоптотических механизмов ( $p<0,001$ ) (рис. 14 В) по сравнению с группой без диабета (табл. 3.14).

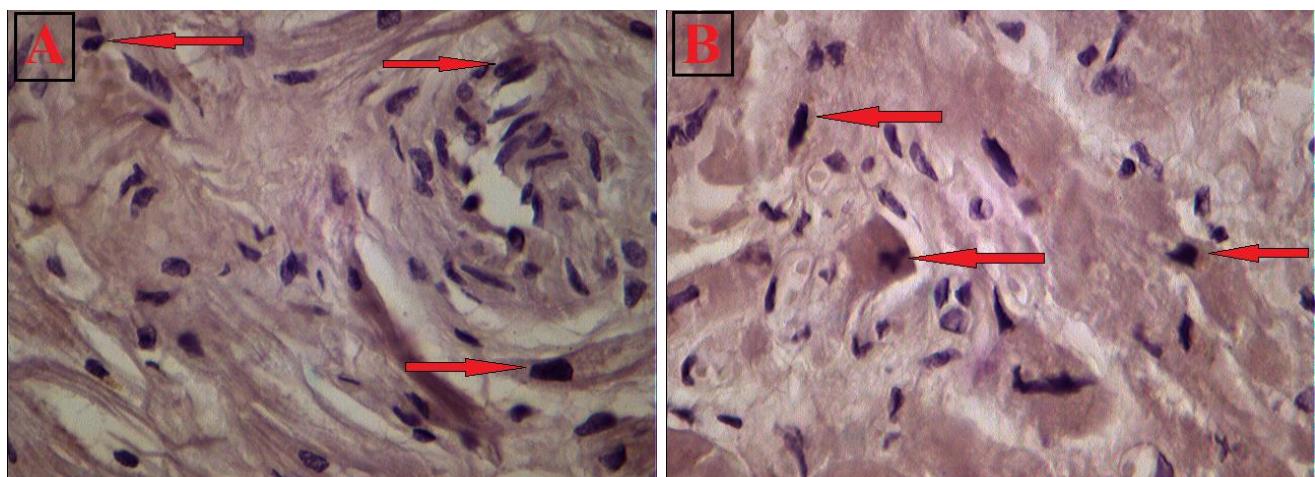


Рисунок 14. Миокард УПП женщины с ДФ ХСНсФВ ФК III: А – ИГХ-окраска с антителами к caspase-3: стрелками указаны иммунопозитивные ядра КМЦ; В – ИГХ-окраска с антителами к bcl-2: стрелками указано иммунопозитивное окрашивание цитоплазмы и мембран КМЦ; ув.  $\times 400$ .

Кроме того, уровень экспрессии OxR значимо различался в условиях гипергликемии. У пациенток с СД2Т преобладали КМЦ с высоким уровнем экспрессии рецепторов к Ox ( $p <0,001$ ) (рис. 15 А), у больных с ХСНсФВ без диабета – КМЦ с низкой ( $p <0,001$ ) и умеренной ( $p <0,001$ ) экспрессией OxR (рис. 15 В) (табл. 3.14).

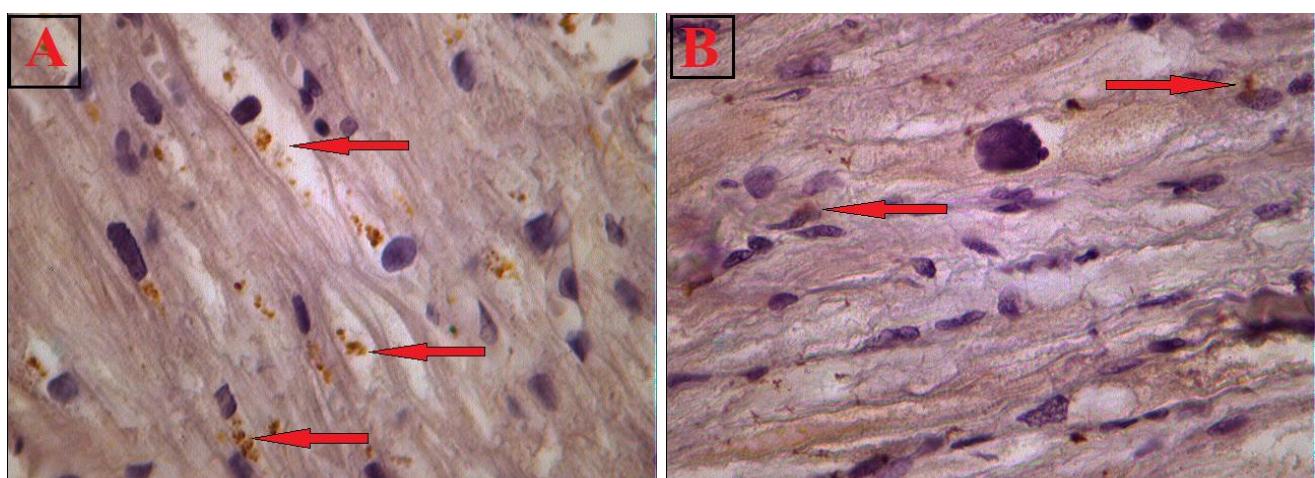


Рисунок 15. Миокард УПП женщин: А - с ДФ ХСНсФВ ФК III; В - ХСНсФВ ФК III. ИГХ-окраска с антителами к OxR, стрелками указано иммунопозитивное окрашивание цитоплазмы и мембран КМЦ; ув.  $\times 400$ .

Иммуногистохимическое исследование миокарда УПП у *больных мужского пола* не выявило статистически значимых различий в уровне экспрессии маркера пролиферации ki-67 в зависимости от анамнеза диабета (табл. 3.14, рис. 16 А, В).

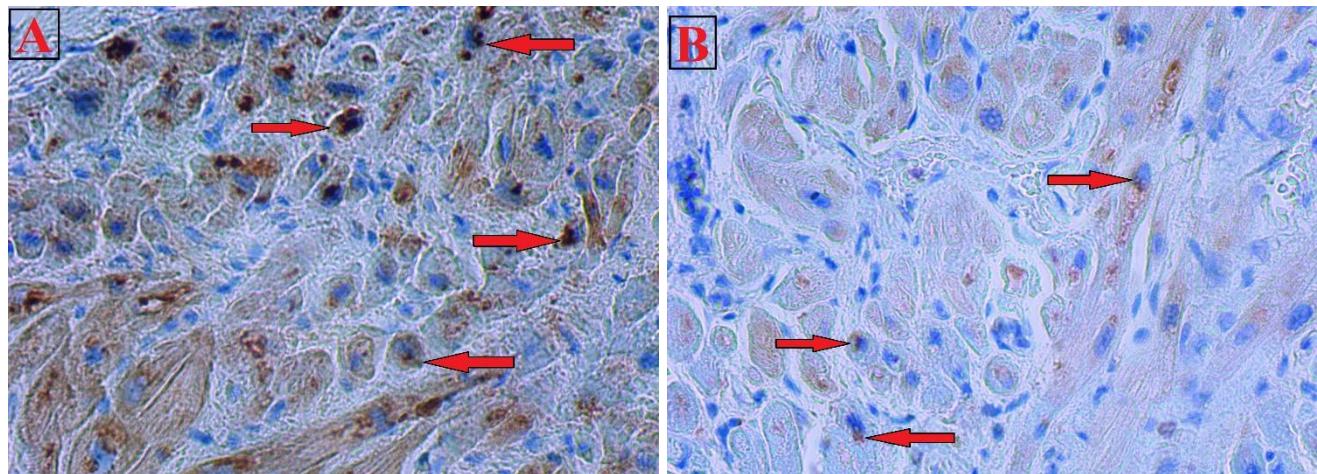


Рисунок 16. Миокард УПП мужчин: А - с ДФ ХСНсФВ ФК II; В - с ХСНсФВ ФК II без СД2Т. Стрелками указаны ki-67-позитивные ядра КМЦ. ИГХ-окраска с антителами к ki-67, ув.  $\times 400$ .

При этом наблюдалась существенная активация экспрессии проапоптотического маркера caspase-3 ( $p=0,0019$ ) у мужчин с ДФ ХСНсФВ в сравнении с мужчинами без диабета (рис. 17 А). Число КМЦ, экспрессирующих bcl-2, оказалось сопоставимым у исследуемых групп (рис. 17 В) (табл. 3.14).

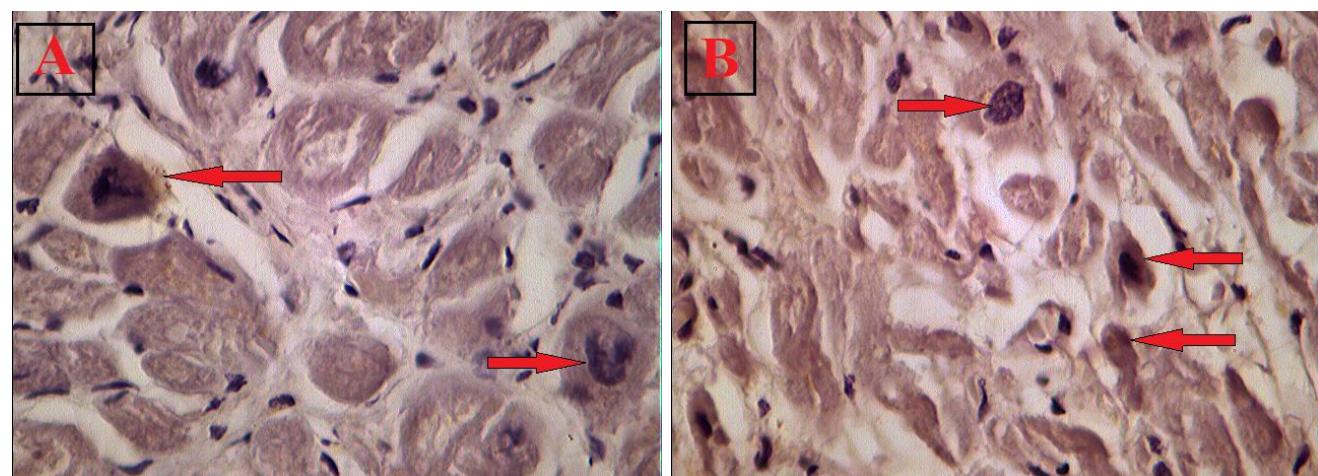


Рисунок 17. Миокард УПП мужчины с ДФ ХСНсФВ ФК III. А – ИГХ-окраска с антителами к caspase-3: стрелками указаны иммунопозитивные ядра КМЦ; В – ИГХ-окраска с антителами к bcl-2: стрелками указано иммунопозитивное окрашивание цитоплазмы и мембран КМЦ; ув.  $\times 400$ .

Гипергликемия вносила значимый вклад в изменение экспрессии окситоциновых рецепторов в группах сравнения: в миокарде мужчин с ДФ ХСНсФВ преобладали КМЦ с высокой экспрессией OxR ( $p=0,0004$ ) (рис. 18 А), без диабета (рис. 18 В) – с низкой ( $p=0,0015$ ) (табл. 3.14).

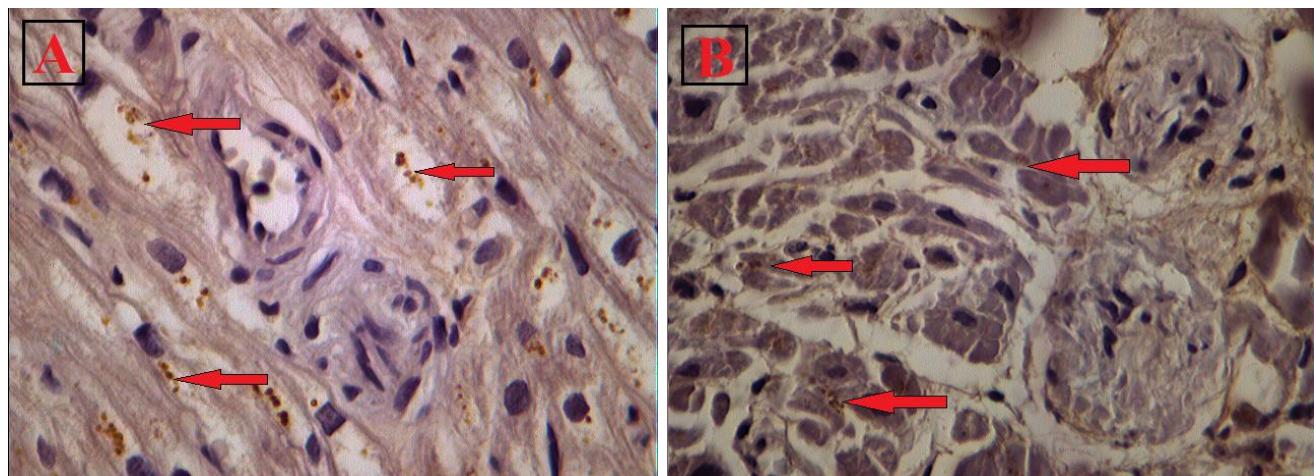


Рисунок 18. Миокард УПП мужчин: А - с ДФ ХСНсФВ ФК III; В - ХСНсФВ ФК II без СД2Т. ИГХ-окраска с антителами к OxR, стрелками указано иммунопозитивное окрашивание цитоплазмы и мембран КМЦ; ув.  $\times 400$ .

Кроме того, выявлен ряд пол-ассоциированных особенностей в структурной реорганизации миокарда УПП у пациентов с ХСНсФВ на клеточном и молекулярном уровнях (табл. 3.14). Независимо от наличия СД2Т, КМЦ оказались более крупными в миокарде женщин, чем мужчин: d сердечных миоцитов ( $p=0,00002/0,022$  для больных с/без СД2Т соответственно), d ядер ( $p=0,00002$  для больных с СД2Т), S ядер ( $p=0,0013$  для больных с СД2Т) и S цитоплазмы КМЦ ( $p <0,001 / 0,0053$  для больных с/без СД2Т соответственно). Установлено, что в группе пациентов без диабета у мужчин ОП КМЦ достоверно ниже ( $p=0,017$ ), а ОП стромальных элементов достоверно выше ( $p=0,0031$ ) в сравнении с женщинами. В следствие этого паренхиматозно-стромальное

отношение оказалось статистически более высоким у женщин, чем у мужчин ( $p=0,0017$ ) (табл. 3.14).

Половые отличия прослеживались и в реорганизации сосудов микроциркуляторного русла. В миокарде женщин с диабетом ОП капилляров оказалась достоверно больше в сравнении с мужчинами той же группы ( $p=0,007$ ), что приводило к увеличению трофического индекса ( $p=0,071$ ). Диаметр синусоидных капилляров оказался больше у мужчин с ДФ ХСН ( $p=0,0084$ ), чем у женщин, данная тенденция сохранялась и группе без СД2Т. Индекс Керногана диагностирован достоверно более высоким у женщин ( $p=0,0010$ ) как с ДФ ХСНсФВ, так и без диабета ( $p=0,00001$ ), включая значимо меньший радиус просвета артериол ( $p=0,030/(p=0,00001)$  и большую толщину их стенок ( $p=0,048/p=0,075$ ) в сравнении с мужчинами соответствующих групп (табл. 3.14).

ИГХ-анализ миокарда УПП не выявил достоверных различий в группе мужчин и женщин с ХСНсФВ без диабета. При этом миокард УПП с ДФ ХСНсФВ у женщин характеризовался значимо большим количеством КМЦ, экспрессирующих caspase-3 ( $p=0,0002$ ), а у мужчин – bcl-2 ( $p=0,00002$ ). Миокард при ДФ ХСН у женщин отличался преобладанием КМЦ с высоким уровнем экспрессии OxR ( $p=0,0007$ ). При этом КМЦ с низким ( $p=0,049$ ) и средним ( $p=0,039$ ) уровнями экспрессии OxR чаще встречались в миокарде мужчин (табл. 3.14).

### **3.2.2. Морфофункциональные изменения миокарда ушка правого предсердия в зависимости от тяжести течения сердечной недостаточности в изучаемых группах**

Гистологическое исследование миокарда УПП пациентов обоего пола с ХСНсФВ выявило ряд значимых изменений на клеточном и молекулярном уровнях в зависимости от функционального класса ХСН и наличия диабета (табл. 3.15 – 3.16).

При сравнении миокарда УПП у мужчин с ХСН ФК I в зависимости от наличия СД2Т установлено, что в условиях хронической гипергликемии преобладали гипертрофированные КМЦ (d КМЦ –  $p=0,0009$ , их ядер –  $p=0,07$ , S

ядер –  $p=0,0034$ , S цитоплазмы –  $p=0,0004$ ), наблюдалась большая ОП КМЦ ( $p=0,008$ ), а ОП соединительнотканых компонентов стромы ( $p=0,036$ ) и капилляров ( $p=0,033$ ) меньше в сравнении с мужчинами без диабета. ИГХ-анализ показал преобладание в миокарде пациентов с диабетом КМЦ с высоким уровнем экспрессии OxR ( $p=0,0004$ ), а без СД2Т – с умеренной экспрессией ( $p=0,00002$ ) (табл. 3.15).

В миокарде мужчин с ДФ ХСНсФВ ФК II обнаружено снижение числа двуядерных сердечных миоцитов ( $p=0,012$ ) и ОП капилляров ( $p=0,016$ ) при сравнении с группой без диабета. При ИГХ-исследовании установлено, что число ki-67- ( $p=0,045$ ) и caspase-3-позитивных ( $p=0,00001$ ) КМЦ было больше, а экспрессия OxR выше ( $p=0,00005$ ) у пациентов с ДФ ХСНсФВ (табл. 3.15).

У мужчин с III ФК ДФ ХСНсФВ в миокарде определялись уменьшение диаметра ядер ( $p=0,043$ ) при одновременном увеличении S цитоплазмы ( $p=0,006$ ) сердечных миоцитов, что сопровождалось большей ОП КМЦ ( $p=0,012$ ) и увеличением ПСО ( $p=0,042$ ) в сравнении с группой без диабета. Изменения в МЦР характеризовались уменьшением диаметра синусоидов ( $p=0,040$ ), радиуса просвета артериол ( $p=0,009$ ) и индекса Керногана ( $p=0,0006$ ) при СД2Т. Оценка экспрессии bcl-2 не выявила достоверных различий в зависимости от наличия/отсутствия СД2Т. При этом установлено повышение экспрессии проапоптотического белка caspase-3 ( $p=0,006$ ) и маркера пролиферации ki-67 ( $p=0,020$ ) у мужчин с ДФ ХСНсФВ. Так же, как и при ХСНсФВ ФК I и II, в миокарде пациентов с диабетом преобладали сердечные миоциты с высоким уровнем экспрессии OxR ( $p=0,0007$ ), без диабета – с низким уровнем ( $p=0,00002$ ) (табл. 3.15).

Таблица 3.15

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

Параметр	Мужчины с ХСНсФВ и СД2Т, n=30			Мужчины с ХСНсФВ без СД2Т, n=30		
	ФК I	ФК II	ФК III	ФК I	ФК II	ФК III
1	2	3	4	5	6	7

Продолжение таблицы 3.15

1	2	3	4	5	6	7
<b>Морфометрический анализ</b>						
d КМЦ, мкм	<b>13,1</b> [11,6;15,1] * ***	12,5 [10,9;14,6]	11,6 [10,1;14,1]	<b>11,6</b> [10,3;12,7] #	12,6 [11,3;13,6]	11,6 [9,8;13,5]
d ядер КМЦ, мкм	<b>5,2</b> [4,5;6,7]*¤ ***	4,7 [4,3;5,6]	<b>4,6</b> [3,8;5,4]^	5,0 [4,3;5,5]	5,0 [4,4;5,8]	5,2 [4,1;6,2]
S ядер КМЦ, мкм <sup>2</sup>	<b>34,8</b> [29,4;40,5] *¤ ***	28,1 [22,8;34,9]	28,5 [21,2;35,6]	27,4 [22,3; 35,7]	31,2 [27,1;37,0]	29,6 [20,0;37,5]
S цитоплазмы, мкм <sup>2</sup>	<b>194,6</b> [155,5;214, 7]*¤ ***	149,6 [121,8; 185,2]	<b>155,4</b> [124,2;180, 5]^	<b>150,7</b> [125,2; 185,5]!	<b>160,6</b> [129,5;201, 7] ~	129,5 [101,0; 165,4]
ЯЦО, %	0,18 [0,15;0,21]	0,18 [0,16;0,21]	<b>0,19</b> [0,16;0,20] ^	<b>0,19</b> [0,15;0,22]!	<b>0,19</b> [0,16;0,23] ~	0,22 [0,18;0,25]
2-ядерные КМЦ, %	5,6 [3,2;7,7]	<b>4,8</b> [3,6;5,9]^	4,0 [2,3;6,7]	5,2 [2,7;6,3]	6,0 [3,9;8,3]	5,3 [3,0;6,7]
ОП КМЦ, %	<b>50,0</b> [41,4;55,9] *¤	41,8 [38,2;46,4]	<b>45,5</b> [40,5;47,7] ^	38,6 [30,9;43,6]	34,6 [28,2;45,5]	37,3 [31,8;41,8]
ОП стромы, %	<b>45,5</b> [40,5;61,4] *¤	<b>57,3</b> [52,7;61,8] §	50,5 [43,6;58,6]	56,8 [52,7;63,6]	57,3 [52,7;69,1]	54,6 [50,9;60,0]
ПСО (ОП кмц / ОП стромы)	<b>1,10</b> [0,63;1,48] *	<b>0,72</b> [0,62;0,89] §	<b>0,92</b> [0,71;1,04] ^	0,71 [0,47;0,79]	0,56 [0,45;0,86]	0,72 [0,54;0,86]
ОП капилляров, %	<b>5,5</b> [3,6;5,5]*	<b>4,1</b> [2,7;6,4]^§	10,0 [6,4;11,7]	7,3 [6,4;9,1]	5,9 [3,6;8,2]	10,0 [8,6;14,6]
ТИ (ОП кап/ ОП стромы)	<b>0,11</b> [0,09;0,45] *	<b>0,12</b> [0,08;0,16] §	0,25 [0,14;0,30]	0,23 [0,14;0,24]	0,16 [0,10;0,18]	0,30 [0,22;0,42]
d синусоиды, мкм	10,6 [10,0;15,8]	<b>15,9</b> [8,9;24,0]^	<b>12,0</b> [9,0;19,8]^	<b>11,8</b> [10,0;13,5]!	<b>10,7</b> [5,9;12,7] ~	23,8 [15,8;27,1]
d артериолы, мкм	26,0 [20,6;40,3]	21,6 [16,3;38,4]	25,1 [22,0;28,6]	23,6 [22,1;36,0]	26,5 [23,6;28,9]	23,5 [20,2;40,5]
Толщина стенки артериол, мкм	8,9 [5,8;11,4]	5,6 [5,6;11,2]	7,9 [6,9;9,2]	<b>6,8</b> [6,3;7,9]#	8,4 [7,8;9,2]	6,5 [5,0;10,9]
r просвета артериол, мкм	4,7 [4,1;8,8]	5,2 [2,5;8,0]	<b>3,7</b> [3,1;5,5]^	4,8 [4,1;5,1]	4,8 [4,1;6,1]	6,0 [4,3;9,6]
Индекс Керногана	<b>1,5</b> [1,1;2,2]***	<b>1,4</b> [1,1;2,2]§	<b>2,4</b> [1,6;2,6]^	1,4 [1,2;1,5]	<b>1,6</b> [1,3;2,2] ~	1,2 [1,0;1,5]
<b>Иммуногистохимический анализ</b>						
Caspase-3, %	<b>2,0</b> [1,0;2,1]¤	<b>2,1</b> [2,0;3,1]^	<b>2,1</b> [1,0;2,2]^	1,0 [0,0;2,0]	1,0 [0,0;2,0]	1,1 [0,0;2,1]
Bcl-2, %	0,9 [0,0;1,8]	0,0 [0,0;1,8]	0,9 [0,0;1,8]	1,0 [0,0;1,9]	0,0 [0,0;1,9]	0,9 [0,0;2,7]

## Продолжение таблицы 3.15

1	2	3	4	5	6	7
Ki-67, %	2,2 [1,1;3,3]	2,7 [1,6;4,6] <sup>×</sup>	3,3 [1,1;4,3] <sup>^</sup>	2,1 [1,1;4,2]	2,2 [0,6;3,2]	2,2 [1,1;3,3]
OxR легкая экспрессия, %	10,0 [0,0;16,7] <sup>¤</sup> ""	0,0 [0,0;0,0] <sup>×</sup>	0,0 [0,0;0,0] <sup>^</sup>	50,0 [0,0;60,0]	42,9 [33,3;50,0]	57,1 [14,3;87,5]
OxR умеренная экспрессия, %	22,2 [12,5;25,5] * <sup>***</sup>	40,9 [13,8;50,0] <sup>x</sup>	33,3 [20,0;57,1]	40,0 [33,3;46,7] #	57,1 [50,0;66,7] ~	28,6 [12,5;42,9]
OxR высокая экспрессия, %	73,3 [66,6;77,8] *	57,7 [47,2;86,2] <sup>x</sup>	66,7 [36,4;80,0] <sup>^</sup>	0,0 [0,0;53,3]	0,0 [0,0;0,0] ~	11,1 [0,0;42,9]

Примечание: \*-  $p <0,05$  различия между мужчинами с ФК I с/без СД2Т;  $^x$  –  $p <0,05$

различия между мужчинами с ФК II с/без СД2Т;  $^$  -  $p <0,05$  различия между мужчинами с ФК III с/без СД2Т;  $\diamond$  -  $p <0,05$  различия между мужчинами с ФК I и ФК II с СД2Т;  $^{***}$  -  $p <0,05$  различия между мужчинами с ФК I и ФК III с СД2Т;  $\$$  -  $p <0,05$  различия между мужчинами с ФК II и ФК III с СД2Т;  $\#$  -  $p <0,05$  различия между мужчинами с ФК I и ФК II без СД2Т; !  $p <0,05$  различия между мужчинами с ФК I и ФК III без СД2Т; ~ -  $p <0,05$  различия между мужчинами с ФК II и ФК III без СД2Т.

Оценка влияния тяжести ХСН на структурно-функциональные изменения миокарда УПП внутри группы мужчин с СД2Т выявила, что при I ФК ОП КМЦ ( $p=0,039$ ) была больше, а ОП стромальных компонентов меньше ( $p=0,018$ ), преобладали гипертрофированные КМЦ ( $d$  ядер КМЦ –  $p=0,043$ ,  $S$  ядер –  $p=0,003$ ,  $S$  цитоплазмы –  $p=0,001$ ), с более низкой экспрессией caspase-3 ( $p=0,010$ ) и OxR ( $p=0,0044$ ) по сравнению с ФК II (табл. 3.15). При сравнительном анализе миокарда *ФК I* и *ФК III* сохранялась вышеизложенные результаты (табл. 3.15). Сравнение *ФК II* и *III* показало снижение ОП стромы ( $p=0,020$ ) и увеличение ПСО ( $p=0,037$ ) у мужчин с III ФК. При этом при II ФК ОП капилляров ( $p=0,006$ ) и ТИ ( $p=0,019$ ) были статистически ниже, чем при III ФК (табл. 3.15).

У мужчин без диабета определены менее выраженные различия в данных морфометрического и ИГХ-исследования с учетом тяжести ХСНсФВ: диаметр КМЦ ( $p=0,021$ ), толщина стенки артериол ( $p=0,040$ ), число КМЦ с умеренным уровнем экспрессии OxR были меньше при I ФК в сравнении со II ФК (табл. 3.15). У пациентов с *ФК I* -  $S$  цитоплазмы была больше ( $p=0,002$ ), ЯЦО

( $p=0,0004$ ) и диаметр синусоиды ( $p=0,0005$ ) меньше, чем при ФК III. Сравнение показателей миокарда *ФК II* и *ФК III* выявило: S цитоплазмы ( $p=0,003$ ), индекс Керногана ( $p=0,022$ ) больше, а ЯЦО ( $p=0,010$ ) и диаметр синусоиды ( $p=0,003$ ) меньше у больных с ХСНсФВ ФК II. Кроме того, по мере прогрессирования ХСН происходило увеличение числа КМЦ с высоким ( $p=0,032$ ) и уменьшение с низким и умеренным ( $p=0,005$ ) уровнем экспрессии OxR (табл. 3.15).

Таблица 3.16

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

Параметр	Женщины с ХСНсФВ и СД2Т, n=30		Женщины с ХСНсФВ без СД2Т, n=30	
	ФК II	ФК III	ФК II	ФК III
<b>Морфометрический анализ</b>				
d КМЦ, мкм	<b>11,4 [9,7; 13,5]<sup>×</sup></b>	<b>12,4 [10,9; 14,3]<sup>§</sup></b>	<b>16,1 [13,6; 17,9]<sup>#</sup></b>	13,8 [10,4; 16,7]
d ядер КМЦ, мкм	<b>4,7 [4,1; 5,8]<sup>×</sup></b>	5,4 [4,5; 6,0]	6,2 [4,5; 7,6]	5,6 [4,6; 7,6]
S ядер КМЦ, мкм <sup>2</sup>	<b>28,7 [22,6; 37,5]<sup>×</sup></b>	29,2 [24,2; 40,2]	40,6 [29,4; 48,0]	36,7 [21,6; 42,8]
S цитоплазмы, мкм <sup>2</sup>	<b>121,9 [96,3; 145,9]<sup>×</sup></b>	<b>167,8 [145,6; 209,8]<sup>§</sup></b>	<b>220,4 [183,8; 290,7]<sup>#</sup></b>	176,5 [153,7; 249,5]
ЯЦО, %	<b>0,25 [0,20; 0,28]<sup>×</sup></b>	<b>0,18 [0,16; 0,21]<sup>§</sup></b>	0,18 [0,14; 0,24]	0,19 [0,14; 0,24]
2-ядерные КМЦ, %	4,0 [2,4; 4,4]	5,2 [2,1; 6,8]	3,3 [2,4; 8,1]	4,0 [3,2; 5,0]
ОП КМЦ, %	40,9 [37,3; 45,5]	45,5 [40,0; 52,7]	40,6 [35,5; 47,7]	39,0 [36,4; 43,6]
ОП стромы, %	47,3 [44,6; 51,8]	45,5 [42,7; 57,3]	53,8 [46,4; 61,0]	52,9 [44,1; 57,3]
ПСО (ОП кмц / ОП стромы)	0,86 [0,72; 1,0]	1,02 [0,73; 1,20]	0,78 [0,62; 1,1]	0,77 [0,64; 0,98]
ОП капилляров, %	<b>14,1 [7,3; 24,6]<sup>×</sup></b>	<b>10,0 [4,6; 10,9]<sup>§</sup></b>	8,2 [7,3; 10,9]	10,9 [7,3; 22,7]
ТИ (ОП кап/ОП стромы)	<b>0,35 [0,15; 0,76]<sup>×</sup></b>	<b>0,23 [0,10; 0,28]<sup>§</sup></b>	0,23 [0,20; 0,35]	0,29 [0,15; 0,60]
d синусоиды, мкм	9,5 [7,9; 11,9]	<b>19,3 [7,6; 25,7]<sup>§</sup></b>	10,4 [7,9; 30,4]	7,9 [7,6; 13,3]
d артериолы, мкм	22,3 [18,0; 24,1]	<b>34,7 [30,4; 39,3]<sup>§</sup></b>	24,1 [15,1; 36,0]	30,4 [27,7; 37,1]
Толщина стенки артериол, мкм	8,4 [6,9; 9,1]	<b>11,8 [11,0; 13,4]<sup>§</sup></b>	7,5 [5,5; 12,3]	11,0 [7,7; 12,2]
Радиус просвета артериол, мкм	3,3 [2,6; 3,7]	4,0 [3,1; 6,2]	<b>3,0 [1,7; 3,9]<sup>#</sup></b>	5,4 [3,8; 6,2]
Индекс Керногана	2,3 [1,5; 3,3]	<b>2,7 [2,1; 4,3]<sup>^</sup></b>	<b>3,5 [1,8; 5,5]<sup>#</sup></b>	2,1 [1,5; 2,7]
<b>Иммуногистохимический анализ</b>				
Caspase-3, %	<b>2,0 [1,0; 3,1]<sup>×</sup></b>	<b>2,0 [1,0; 3,1]<sup>^</sup></b>	0,94 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 2,0]
Bcl-2, %	0,0 [0,0; 0,9]	<b>0,0 [0,0; 0,9]<sup>^</sup></b>	0,92 [0,0; 1,0]	0,96 [0,0; 1,9]
Ki-67, %	2,0 [1,0; 3,1]	<b>2,2 [1,1; 3,4]<sup>§</sup></b>	<b>1,2 [1,1; 2,3]<sup>#</sup></b>	3,1 [2,2; 4,4]
OxR легкая экспрессия, %	20,0 [0,0; 30,8]	<b>0,0 [0,0; 0,0]<sup>^§</sup></b>	16,7 [0,0; 46,7]	33,0 [20,0; 50,0]
OxR умеренная экспрессия, %	<b>33,3 [27,8; 40,0]<sup>×</sup></b>	<b>16,7 [12,5; 23,1]<sup>^§</sup></b>	50,0 [37,5; 66,7]	53,8 [45,5; 71,4]
OxR высокая экспрессия, %	<b>42,9 [37,5; 62,5]<sup>×</sup></b>	<b>83,3 [75,0; 87,5]<sup>^§</sup></b>	0,0 [0,0; 50,0]	0,0 [0,0; 0,0]

*Примечание: \* – p <0,05 различия между женщинами с ФК II с/без СД2Т; ^ - p <0,05 различия между женщинами с ФК III с/без СД2Т; § - p <0,05 различия между женщинами с ФК II и ФК III с СД2Т; # - p <0,05 различия между мужчинами с ФК II и ФК III без СД2Т.*

Анализ миокарда УПП у женщин с ДФ ХСНсФВ ФК II определил статистически меньший d КМЦ ( $p <0,001$ ) и их ядер ( $p=0,0039$ ), S ядер ( $p=0,0005$ ) и S цитоплазмы сердечных миоцитов ( $p <0,001$ ), а также увеличение ОП капилляров ( $p=0,019$ ) и трофического индекса ( $p=0,043$ ) по сравнению с ФК II без диабета. ИГХ-анализ показал, что при наличии СД2Т в миокарде пациенток с ХСНсФВ ФК II увеличивалось число caspase-3-позитивных КМЦ ( $p=0,00002$ ), а также число сердечных миоцитов с высоким уровнем экспрессии OxR ( $p=0,022$ ) (табл. 3.16).

Сравнительный морфологический анализ миокарда женщин с ХСНсФВ ФК III в зависимости от наличия диабета показал, что КМЦ были сопоставимы по размеру. При этом изменения затронули микроциркуляторное русло: артериолы имели более толстые стенки ( $p=0,045$ ), индекс Керногана ( $p=0,049$ ) был выше у пациенток с диабетом. ИГХ-исследование выявило рост числа caspase-3- ( $p= 0,0002$ ) и снижение числа bcl-2-позитивных ( $p=0,0018$ ) КМЦ в миокарде пациенток с ДФ ХСНсФВ. В условиях хронической гипергликемии экспрессия R к Ox возрастала ( $p <0,001$ ), а число клеток с умеренной ( $p=0,00009$ ) и низкой ( $p=0,00003$ ) экспрессией уменьшалось (табл. 3.16).

При сравнении показателей миокарда УПП у женщин с ДФ ХСНсФВ II и III ФК установлено, что прогрессирование заболевания сопровождалось увеличением размера КМЦ (d КМЦ ( $p=0,030$ ) и их ядер ( $p=0,074$ ), S ядер ( $p <0,001$ ) и S цитоплазмы ( $p <0,001$ ) в группе с ФК III. ОП КМЦ оказалась сопоставимой в исследуемых группах. ОП капилляров ( $p=0,048$ ) и ТИ ( $p=0,043$ ) также снижались по мере нарастания тяжести ХСН. Кроме того, увеличение ФК ХСН сопровождалось ростом диаметра синусоидных капилляров ( $p=0,044$ ), диаметра ( $p=0,0038$ ) и толщины стенки артериол ( $p=0,0011$ ). По данным ИГХ-анализа число КМЦ, экспрессирующих ki-67, было статистически выше в

миокарде больных с ХСН ФК III ( $p=0,047$ ), сопровождалось высоким уровнем экспрессии OxR ( $p<0,001$ ) в сравнении с женщинами с ФК II (табл. 3.16).

В миокарде у женщин без СД2Т прогрессирование ХСНсФВ от ФК II к ФК III характеризовалось значимым уменьшением диаметра КМЦ ( $p=0,0198$ ) и S цитоплазмы ( $p=0,031$ ), увеличением радиуса просвета артериол ( $p=0,0019$ ), снижением индекса Керногана ( $p=0,039$ ), а также увеличением числа КМЦ, экспрессирующих ki-67 ( $p=0,00003$ ) (табл. 3.16).

Установлены *половые различия* морфометрических и иммуногистохимических параметров в зависимости от тяжести ХСНсФВ в изучаемых группах. Миокард женщин с ДФ ХСНсФВ ФК II характеризовался меньшими размерами КМЦ (d КМЦ ( $p=0,039$ ), S цитоплазмы ( $p=0,0002$ ), ЯЦО ( $p<0,001$ )) в сравнении с мужчинами. ОП стромы ( $p=0,0002$ ) оказалась статически больше у мужчин, а ОП капилляров ( $p=0,0002$ ) и ТИ ( $p=0,0015$ ) у женщин с ДФ ХСНсФВ ФК II. Вместе с тем диаметр синусодов ( $p=0,019$ ) был больше, а индекс Керногана меньше ( $p=0,029$ ) у мужчин в сравнении с женщинами. ИГХ-анализ показал рост ki-67- ( $p=0,0048$ ) и bcl-2-позитивных ( $p=0,010$ ) КМЦ, а также высокий уровень экспрессии OxR ( $p=0,048$ ) в миокарде мужчин с ФК II в сравнении с женщинами той же группы (табл. 3.15-3.16).

Сравнительный анализ миокарда с ДФ ХСНсФВ ФК III мужчин и женщин продемонстрировал другую картину. Гипертрофированные КМЦ преобладали в миокарде у женщин с ФК III (d ядер КМЦ ( $p=0,004$ ), S цитоплазмы ( $p=0,095$ )). Толщина стенки артериол также оказалась более выраженной в группе женщин ( $p=0,0005$ ). ИГХ исследование показало большее количество bcl-2-позитивных КМЦ, а также миоцитов с умеренным уровнем экспрессии OxR ( $p=0,0014$ ) в миокарде у мужчин с ФК III. У женщин же преобладали КМЦ с высокой экспрессией OxR ( $p=0,048$ ) (табл. 3.15-3.16).

У пациентов с ХСНсФВ без диабета при ФК II (d КМЦ ( $p<0,001$ ) и их ядер ( $p=0,010$ ), S ядер ( $p=0,0025$ ) и S цитоплазмы ( $p=0,00004$ )) и ФК III (d КМЦ ( $p=0,0023$ ) и их ядер ( $p=0,048$ ), S ядер ( $p=0,032$ ) и S цитоплазмы ( $p<0,001$ )) кардиомиоциты большего размера преобладали в миокарде женщин в сравнении

с мужчинами. Индекс Керногана оказался больше у женщин, чем у мужчин (для ФК II -  $p=0,016$ , для ФК III -  $p=0,003$ ). Также установлено, что в миокарде женщин с ХСНсФВ ФК III ki-67-позитивных КМЦ ( $p=0,021$ ) и КМЦ с умеренным уровнем экспрессии R к Ox ( $p=0,009$ ) было статистически больше, чем у мужчин (табл. 3.15-3.16).

### **3.3. Клинические и морфологические взаимосвязи маркеров ремоделирования миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и сахарным диабетом 2 типа (корреляционный анализ)**

Ремоделирование сердца является ключевым звеном в клинической картине, развитии и прогрессировании ХСН. Реорганизация миокарда при ХСН представляет собой сложный каскад молекулярных, клеточных и интерстициальных изменений, возникающих в ответ на широкий спектр патогенных стимулов (окислительный стресс, хроническое воспаление, метаболические нарушения и др.) и приводящий, как правило, к необратимой дезадаптации сердца.

В данном разделе работы нами рассматриваются молекулярные пути, вовлеченные в ремоделирование миокарда, с особым акцентом на те, которые ассоциированы с СД2Т и фенотипом ХСНсФВ. Лучшее понимание клеточной сигнализации и патофизиологических взаимосвязей при ДФ ХСНсФВ будут способствовать разработке новых терапевтических стратегий, направленных на лечение сердечной недостаточности и профилактику ее осложнений.

Корреляционный анализ Спирмена выявил различные закономерности между клинико-лабораторными данными больных с ДФ ХСНсФВ и уровнями Ox крови и NT-proBNP (табл. 3.17-3.22). У пациентов обоего пола с ДФ ХСНсФВ установлена обратная связь между качеством жизни по данным Миннесотского опросника и уровнем Ox: чем ниже концентрация Ox в сыворотке крови, тем больше баллов и ниже качество жизни у больных (табл. 3.17). Снижение уровня Ox крови в группе с ДФ ХСНсФВ также ассоциировано с увеличением доли коморбидной нагрузки, распространенности ИМ (в том числе повторного) и АГ 3

степени. Также установлены взаимосвязи между Ох крови и ФК ХСН: чем выше концентрация Ох в крови, тем чаще наблюдается ХСНсФВ ФК I, а его снижение сопровождается ростом случаев ХСНсФВ с ФК II у больных с диабетом.

Таким образом, нами установлено, что снижение уровня окситоцина в крови способствует повышению риска развития ИМ, АГ 3 степени и увеличивает частоту случаев более тяжелого течения ХСН в когорте пациентов с ДФ ХСНсФВ.

Таблица 3.17

Корреляционные взаимосвязи между уровнями Ох / NT-proBNP и клиническими данными у больных с ХСНсФВ и СД2Т, коэффициент корреляции Спирмена  $r$  (р)

Параметры	Окситоцин (пациенты обоего пола с ХСНсФВ и СД2Т, $n=60$ )	NT-proBNP (пациенты обоего пола с ХСНсФВ и СД2Т, $n=60$ )
<b>Возраст, лет</b>	<b>-0,08 (0,036)*</b>	<b>0,16 (0,048)*</b>
<b>АГ: 3 степень</b>	<b>-0,18 (0,050)*</b>	0,10 (0,28)
<b>ИБС: ФК II</b>	-0,08 (0,37)	0,06 (0,52)
<b>ФК III</b>	0,03 (0,71)	-0,12 (0,18)
<b>ИМ + повторный</b>	<b>-0,17 (0,047)*</b>	0,14 (0,13)
<b>ХСН: I стадия</b>	-0,11 (0,23)	-0,15 (0,11)
<b>IIА стадия</b>	0,11 (0,23)	0,15 (0,12)
<b>ХСН: ФК I</b>	<b>0,15 (0,043)*</b>	-0,03 (0,74)
<b>ФК II</b>	<b>-0,18 (0,049)*</b>	0,06 (0,53)
<b>ФК III</b>	-0,11 (0,23)	-0,05 (0,62)
<b>Данные ШОКС</b>	0,02 (0,83)	0,01 (0,92)
<b>Данные Миннесотского опросника</b>	<b>-0,17 (0,040)*</b>	0,12 (0,21)
<b>Данные ТШХ</b>	0,10 (0,26)	<b>-0,18 (0,043)*</b>
<b>ИМТ</b>	<b>-0,10 (0,027)*</b>	0,02 (0,83)
<b>ИК Charlson</b>	<b>-0,28 (0,0020)*</b>	<b>0,25 (0,0054)*</b>

Примечание: \* - достоверность различий  $p<0,05$ .

Оценка взаимосвязей NT-proBNP с клиническими данными в популяции пациентов с ДФ ХСНсФВ выявила прямую связь умеренной силы с возрастом и индексом коморбидности, при этом достоверную отрицательную связь между концентрацией NT-proBNP и данными ТШХ (табл. 3.17).

Корреляционный анализ выявил наличие пол-ассоциированных особенностей во взаимосвязях между уровнем Ох крови и *данными клинического исследования* пациентов с ДФ ХСНсФВ. Установлено, что с возрастом, при

увеличении ИМТ и количества сопутствующей патологии происходит снижение содержания Ох крови независимо от пола (табл. 3.18).

При этом в группе мужчин с диабетом прогрессирование ХСНсФВ (от I ко IIА стадии) и ИБС (от ФК II к ФК III) характеризуются снижением уровня Ох крови, а ХСН ФК I ассоциирован с его более высокими значениями. Кроме того, в исследуемой группе мужчин установлена обратная связь уровня Ох крови с ИМТ ( $r=-0,29$ ,  $p=0,024$ ) и заболеваниями желудочно-кишечного тракта ( $r=-0,43$ ,  $p=0,025$ ). Прогрессирование ХБП также сопровождается снижением концентрации Ох в крови: Ох и ХБП С2 ( $r=0,39$ ,  $p=0,047$ ), Ох и ХБП С3а ( $r=-0,48$ ,  $p=0,011$ ).

В группе женщин с ДФ ХСНсФВ установлено, что низкий уровень Ох крови сопровождался ростом частоты ИМ (табл. 3.18) и аритмий ( $r=-0,39$ ,  $p=0,049$ ), а высокий – с начальными стадиями ХБП С1 ( $r=0,29$ ,  $p=0,027$ ). Также отмечено, что с увеличением длительности постменопаузального периода концентрация Ох в крови снижается ( $r=-0,53$ ,  $p=0,007$ ).

Таблица 3.18

Корреляционный анализ между уровнем Ох и клиническими данными в группах мужчин и женщин с ХСНсФВ и СД2Т, коэффициент корреляции Спирмена  $r$  ( $p$ )

Параметры	Мужчины с ХСНсФВ и СД2Т, $n=30$	Женщины с ХСНсФВ и СД2Т, $n=30$
<b>Возраст, лет</b>	<b>-0,44 (0,020)*</b>	<b>-0,59 (0,002)*</b>
<b>ИБС: ФК II</b>	<b>0,36 (0,046)*</b>	-0,31 (0,10)
<b>ФК III</b>	<b>-0,44 (0,021)*</b>	0,31 (0,10)
<b>ИМ + повторный</b>	-0,24 (0,19)	<b>-0,22 (0,050)*</b>
<b>ХСН: I стадия</b>	<b>0,31 (0,048)*</b>	0,09 (0,63)
<b>IIА стадия</b>	-0,31 (0,057)	-0,09 (0,64)
<b>ХСН: ФК I</b>	<b>0,38 (0,049)*</b>	-
<b>ФК II</b>	0,12 (0,54)	-0,07 (0,72)
<b>ФК III</b>	0,11 (0,55)	0,22 (0,24)
<b>Данные ШОКС</b>	0,19 (0,32)	0,15 (0,42)
<b>Данные Миннесотского опросника</b>	0,10 (0,60)	0,03 (0,88)
<b>Данные ТШХ</b>	-0,10 (0,61)	-0,14 (0,47)
<b>ИМТ</b>	<b>-0,29 (0,022)*</b>	<b>-0,09 (0,048)</b>
<b>ИК Charlson</b>	<b>-0,58 (0,0015)*</b>	<b>-0,22 (0,043)</b>

Примечание. \* - достоверность различий  $p<0,05$ .

По данным корреляционного анализа выявлены взаимосвязи уровня *NT-proBNP* с *клиническим* данными пациентов с ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, в зависимости от пола (табл. 3.19). У женщин с диабетом прогрессирование ХСНсФВ (от I к IIА стадии) и рост коморбидной нагрузки сопровождался увеличением уровня *NT-proBNP* в крови. Кроме того, установлен рост частоты случаев ХБП С3а по мере увеличения концентрации данного маркера в крови ( $r=0,28$ ,  $p=0,033$ ). Вместе с тем увеличение ИМТ и ожирения у женщин характеризовалось снижением *NT-proBNP* в крови. В группе мужчин с ДФ ХСНсФВ увеличение баллов по данным ШОКС (т.е. более тяжелое течение ХСН) сопровождалось ростом уровня *NT-proBNP* (табл. 3.19).

Таблица 3.19

Корреляционный анализ между уровнем *NT-proBNP* и клиническими данными у мужчин и женщин с ХСНсФВ и СД2Т, коэффициент корреляции Спирмена  $r$  ( $p$ )

Параметры	Мужчины с ХСНсФВ и СД2Т, $n=30$	Женщины с ХСНсФВ и СД2Т, $n=30$
<b>Возраст, лет</b>	-0,13 (0,53)	0,20 (0,34)
<b>ИБС: ФК II</b>	0,08 (0,68)	0,06 (0,77)
<b>ФК III</b>	-0,04 (0,84)	-0,06 (0,76)
<b>ИМ + повторный</b>	0,15 (0,44)	0,15 (0,42)
<b>ХСН: I стадия</b>	<b>-0,11 (0,58)</b>	<b>-0,29 (0,027)*</b>
<b>IIА стадия</b>	0,11 (0,58)	<b>0,29 (0,028)*</b>
<b>ХСН: ФК I</b>	-0,02 (0,94)	-
<b>ФК II</b>	-0,06 (0,75)	0,22 (0,22)
<b>ФК III</b>	0,07 (0,71)	-0,22 (0,23)
<b>Данные ШОКС</b>	<b>0,41 (0,034)*</b>	0,07 (0,71)
<b>Данные Миннесотского опросника</b>	-0,10 (0,59)	0,12 (0,53)
<b>Данные ТШХ</b>	-0,13 (0,50)	-0,10 (0,60)
<b>ИМТ</b>	-0,02 (0,91)	<b>-0,43 (0,034)</b>
<b>ИК Charlson</b>	0,06 (0,77)	<b>0,44 (&lt;0,001)*</b>

Примечание. \* - достоверность различий  $p<0,05$ .

Корреляционный анализ уровней *NT-proBP*, *Ox* крови с данными лабораторного исследования пациентов с ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, установил, что повышение уровня гликемии и триглицеридов в крови сопровождается значимым снижением концентрации *Ox* у больных обоего пола с ДФ ХСНсФВ (табл. 3.20).

Таблица 3.20

Корреляционный анализ между уровнем Ох / NT-proBNP и лабораторными данными у пациентов обоего пола с ХСНсФВ и СД2Т, коэффициент корреляции

Спирмена  $r$  (р)

Параметры	Окситоцин (пациенты обоего пола с ХСНсФВ и СД2Т, n=60)	NT-proBNP (пациенты обоего пола с ХСНсФВ и СД2Т, n=60)
Глюкоза крови	<b>-0,55 (&lt;0,001)*</b>	0,14 (0,13)
ОХС	-0,04 (0,69)	-0,14 (0,12)
ХС ЛПНП	-0,05 (0,59)	-0,15 (0,11)
ХС ЛПВП	-0,14 (0,12)	-0,08 (0,39)
Триглицериды	<b>-0,20 (0,025)*</b>	-0,08 (0,39)
Креатинин	-0,02 (0,80)	0,07 (0,44)
NT-proBNP	0,07 (0,44)	-
Окситоцин	-	0,07 (0,44)

Примечание: \* - достоверность различий  $p < 0,05$ .

При изучении взаимосвязей уровня Ох (табл. 3.21) и NT-proBNP (табл. 3.22) с лабораторными данными с учетом половой принадлежности пациентов с ДФ ХСНсФВ выявлен ряд различий.

Независимо от пола у пациентов с ХСНсФВ и диабетом высокий уровень глюкозы крови ассоциировался с низким уровнем Ох крови (табл. 3.21). При этом в исследуемой группе мужчин увеличение уровня ЛПНП, креатинина и NT-proBNP характеризовалось снижением концентрации Ох, чего не наблюдалось в группе женщин. У женщин с диабетом установлена обратная связь умеренной силы Ох с уровнем триглицеридов крови (табл. 3.21).

Таблица 3.21

Корреляционный анализ между уровнем Ох и лабораторными данными в группах мужчин и женщин с ХСНсФВ и СД2Т, коэффициент корреляции Спирмена  $r$  (р)

Параметры	Мужчины с ХСНсФВ и СД2Т, n=30	Женщины с ХСНсФВ и СД2Т, n=30
Глюкоза крови	<b>-0,30 (0,021)*</b>	<b>-0,80 (&lt;0,001)*</b>
ОХС	0,02 (0,91)	0,04 (0,83)
ХС ЛПНП	<b>-0,27 (0,040)*</b>	0,22 (0,095)
ХС ЛПВП	-0,18 (0,34)	0,03 (0,87)
Триглицериды	0,07 (0,70)	<b>-0,41 (0,023)*</b>
Креатинин	<b>-0,39 (0,045)*</b>	0,05 (0,80)
NT-proBNP	<b>-0,23 (0,038)*</b>	-0,15 (0,42)

Примечание: \* - достоверность различий  $p < 0,05$ .

Корреляционный анализ уровня NT-proBNP не показал достоверных взаимосвязей с данными лабораторного исследования у пациентов обоего пола (табл. 3.22).

Таблица 3.22

Корреляционный анализ между уровнем NT-proBNP и лабораторными данными у мужчин и женщин с ХСНсФВ и СД2Т, коэффициент корреляции Спирмена  $r$  (р)

Параметры	Мужчины с ХСНсФВ и СД2Т, n=30	Женщины с ХСНсФВ и СД2Т, n=30
<b>Глюкоза крови</b>	0,14 (0,46)	0,18 (0,35)
<b>ОХС</b>	-0,32 (0,08)	0,15 (0,44)
<b>ХС ЛПНП</b>	-0,06 (0,74)	0,19 (0,32)
<b>ХС ЛПВП</b>	-0,18 (0,35)	0,14 (0,47)
<b>Триглицериды</b>	-0,26 (0,17)	-0,17 (0,36)
<b>Креатинин</b>	0,10 (0,58)	-0,05 (0,81)
<b>Окситоцин</b>	<b>-0,23 (0,038)*</b>	-0,15 (0,42)

Примечание: \* - достоверность различий  $p < 0,05$ .

Нами проведен корреляционный анализ уровней NT-proBNP и Ох крови с данными эхокардиографического исследования, комплексного гистологического анализа миокарда УПП (морфометрическое и ИГХ исследования) пациентов с ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т (табл. 3.23 - 3.28).

Установлена значимая взаимосвязь уровня Ох с пиком Е. Достоверных взаимосвязей в группах без учета половой принадлежности с NT-proBNP не выявлено (табл. 3.23).

Таблица 3.23

Корреляционный анализ между уровнем Ох / NT-proBNP и Эхо-КГ данными у пациентов с ХСНсФВ и СД2Т, коэффициент корреляции Спирмена  $r$  (р)

Параметры	Окситоцин (пациенты обоего пола с ХСНсФВ и СД2Т, n=60)	NT-proBNP (пациенты обоего пола с ХСНсФВ и СД2Т, n=60)
1	2	3
<b>МЖП</b>	0,11 (0,28)	-0,14 (0,13)
<b>ЗСЛЖ</b>	0,16 (0,12)	0,02 (0,85)
<b>ИММ ЛЖ</b>	0,16 (0,12)	-0,03 (0,75)
<b>ФВ ЛЖ</b>	0,12 (0,23)	-0,13 (0,16)
<b>ФУ</b>	-0,001 (0,99)	-0,11 (0,25)
<b>КДО ЛЖ</b>	0,073 (0,47)	-0,12 (0,58)
<b>КСО ЛЖ</b>	-0,012 (0,91)	0,07 (0,44)
<b>КДР ЛЖ</b>	0,094 (0,35)	0,087 (0,41)

## Продолжение таблицы 3.23

1	2	3
<b>КСР ЛЖ</b>	0,019 (0,86)	0,09 (0,21)
<b>УО</b>	0,14 (0,17)	0,18 (0,60)
<b>ПП 1, мм</b>	-0,042 (0,68)	0,44 (0,77)
<b>ПП 2, мм</b>	-0,069 (0,49)	0,43 (0,80)
<b>СДЛА</b>	-0,15 (0,14)	0,20 (0,62)
<b>Пик Е</b>	<b>0,22 (0,025)*</b>	-0,09 (0,91)
<b>E/A</b>	0,057 (0,57)	-0,010 (0,77)
<b>IVRT</b>	0,11 (0,91)	-0,12 (0,50)
<b>DT</b>	-0,024 (0,81)	0,13 (0,66)

Примечание: \* - достоверность различий  $p<0,05$ .

Оценка взаимосвязей с учетом пола показала ряд статистически значимых корреляций между биомаркерами крови и данными эхокардиографии (табл. 3.24 – 3.25). В группе женщин с СД2Т определены достоверные отрицательные корреляции между уровнем Ох крови и толщиной МЖП, ЗСЛЖ и ИММЛЖ (табл. 3.24). Кроме того, установлена положительная связь между уровнем Ох крови и частой встречаемости нормальной геометрии ЛЖ ( $r=0,46$ ,  $p=0,026$ ), и отрицательная - с эксцентрической гипертрофии ( $r=-0,41$ ,  $p=0,049$ ).

В группе мужчин с диабетом установлена достоверная обратная умеренной силы связь между Ох и толщиной МЖП, а также прямая взаимосвязь с размером правого предсердия (табл. 3.24).

Таблица 3.24

Корреляционный анализ между уровнем Ох и Эхо-КГ данными в группах мужчин и женщин с ХСНсФВ и СД2Т, коэффициент корреляции Спирмена  $r$  ( $p$ )

Параметры	Мужчины с ХСНсФВ и СД2Т, $n=30$	Женщины с ХСНсФВ и СД2Т, $n=30$
<b>МЖП</b>	<b>-0,26 (0,042)*</b>	<b>-0,48 (0,018)*</b>
<b>ЗСЛЖ</b>	-0,19 (0,32)	<b>-0,44 (0,030)*</b>
<b>ММЛЖ</b>	-0,21 (0,26)	-0,08 (0,42)
<b>ИММ ЛЖ</b>	-0,32 (0,40)	<b>-0,52 (0,009)*</b>
<b>ФВ ЛЖ</b>	-0,35 (0,058)	0,23 (0,22)
<b>ФУ</b>	-0,18 (0,34)	0,11 (0,58)
<b>КДО ЛЖ</b>	-0,028 (0,89)	0,13 (0,54)
<b>КСО ЛЖ</b>	0,14 (0,48)	0,04 (0,82)
<b>КДР ЛЖ</b>	-0,032 (0,88)	0,29 (0,17)
<b>КСР ЛЖ</b>	0,03 (0,87)	-0,14 (0,45)
<b>ПП 1, мм</b>	<b>0,44 (0,023)*</b>	0,026 (0,90)
<b>ПП 2, мм</b>	0,14 (0,49)	0,19 (0,37)
<b>СДЛА</b>	-0,09 (0,62)	0,07 (0,74)

Примечание: \* - достоверность различий  $p<0,05$ .

У женщин с ДФ ХСНсФВ диагностирована прямая умеренной силы связь между NT-proBNP и КСР, в субпопуляции мужчин статистически достоверных взаимосвязей с NT-proBNP не установлено (табл. 3.25).

Таблица 3.25

Корреляционный анализ между уровнем NT-proBNP и Эхо-КГ данными в группах мужчин и женщин с ХСНсФВ и СД2Т, коэффициент корреляции Спирмена  $r$  (р)

Параметры	Мужчины с ХСНсФВ и СД2Т, n=30	Женщины с ХСНсФВ и СД2Т, n=30
<b>МЖП</b>	-0,30 (0,11)	0,07 (0,72)
<b>ЗСЛЖ</b>	0,20 (0,29)	0,0 (0,99)
<b>ММЛЖ</b>	-0,20 (0,30)	-0,12 (0,60)
<b>ИММ ЛЖ</b>	-0,19 (0,31)	0,12 (0,52)
<b>ФВ ЛЖ</b>	-0,21 (0,25)	-0,25 (0,18)
<b>ФУ</b>	-0,21 (0,26)	-0,21 (0,20)
<b>КДО ЛЖ</b>	0,08 (0,52)	0,10 (0,48)
<b>КСО ЛЖ</b>	0,15 (0,44)	0,29 (0,12)
<b>КДР ЛЖ</b>	0,40 (0,36)	0,40 (0,062)
<b>КСР ЛЖ</b>	0,26 (0,17)	<b>0,32 (0,041)*</b>
<b>ПП 1, мм</b>	0,44 (0,18)	0,09 (0,66)
<b>ПП 2, мм</b>	0,52 (0,20)	0,14 (0,50)
<b>СДЛА</b>	0,14 (0,49)	0,10 (0,12)

Примечание: \* - достоверность различий  $p<0,05$ .

Корреляционные взаимосвязи Ох и NT-proBNP с морфометрическими и иммуногистохимическими параметрами миокарда УПП пациентов с ДФ ХСНсФВ представлены в таблице 3.26. Статистически достоверных корреляций между уровнем NT-proBNP и морфометрическими и ИГХ-данными не установлено. У Ох определены отрицательные статистически значимые связи со всеми параметрами КМЦ (диаметром КМЦ и их ядер, площадью ядер, цитоплазмы), положительная – с ЯЦО. Установлено, что рост числа caspase-3- и снижение числа bcl-2-позитивных КМЦ сопровождалось снижением содержания Ох в крови. Также обнаружено, что чем выше концентрация Ох в крови, тем больше КМЦ с низкой и умеренной экспрессией его R (табл. 3.26).

Таблица 3.26

Корреляционный анализ между уровнем Ох / NT-proBNP и данными комплексного гистологического исследования миокарда УПП у пациентов обоего пола с ХСНсФВ и СД2Т, коэффициент корреляции Спирмена  $r$  (р)

Параметры	Окситоцин (пациенты обоего пола с ХСНсФВ и СД2Т, n=60)	NT-proBNP (пациенты обоего пола с ХСНсФВ и СД2Т, n=60)
<b>d КМЦ</b>	<b>-0,11 (0,0008)*</b>	0,01 (0,88)
<b>d ядер КМЦ</b>	<b>-0,062 (0,0064)*</b>	0,04 (0,44)
<b>S ядер КМЦ</b>	<b>-0,078 (0,021)</b>	-0,01 (0,81)
<b>S цитоплазмы</b>	<b>-0,15 (&lt;0,001)*</b>	0,0 (0,96)
<b>ЯЦО</b>	<b>0,12 (0,0006)*</b>	-0,03 (0,47)
<b>ОП КМЦ</b>	0,00 (0,98)	0,06 (0,58)
<b>ОП стромы</b>	-0,05 (0,65)	-0,01 (0,90)
<b>ПСО (ОП кмц / ОП стромы)</b>	0,03 (0,74)	0,04 (0,67)
<b>ОП капилляров</b>	-0,09 (0,49)	0,16 (0,098)
<b>ТИ (ОП кап/ОП стромы)</b>	-0,08 (0,55)	0,11 (0,40)
<b>d синусоиды</b>	0,15 (0,37)	-0,04 (0,80)
<b>d артериолы</b>	-0,04 (0,77)	-0,01 (0,93)
<b>Толщина стенки артериол</b>	-0,04 (0,75)	-0,03 (0,83)
<b>r просвета артериол</b>	-0,09 (0,46)	-0,04 (0,74)
<b>Индекс Керногана</b>	0,14 (0,27)	0,02 (0,85)
<b>Caspase-3</b>	<b>-0,26 (&lt;0,001)*</b>	-0,03 (0,66)
<b>Bcl-2</b>	<b>0,19 (0,0001)*</b>	-0,02 (0,76)
<b>Ki-67</b>	0,02 (0,73)	0,084 (0,093)
<b>OxR легкая экспрессия</b>	<b>0,39 (&lt;0,001)*</b>	-0,02 (0,85)
<b>OxR умеренная экспрессия</b>	<b>0,21 (0,009)*</b>	-0,01 (0,94)
<b>OxR высокая экспрессия</b>	<b>-0,44 (&lt;0,001)*</b>	0,03 (0,82)

Примечание: \* - достоверность различий  $p<0,05$ .

В результате проведенного исследования выявлены гендерные особенности взаимосвязей уровня Ох крови с данными морфометрии и иммуногистохимии миокарда УПП (табл. 3.27). У мужчин с ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, снижение содержания Ох в крови сопровождалось увеличением числа КМЦ с высоким уровнем экспрессии OxR, а его снижение – с легкой экспрессией OxR. Активация экспрессии ki-67 и caspase-3 ассоциировалось с низким уровнем Ох крови, а увеличение экспрессии bcl-2 – с повышением концентрации Ох. Также

установлена прямая умеренной силы связь Ох с радиусом просвета артериол, площадью ядер сердечных миоцитов и ЯЦО (табл. 3.27).

В женской субпопуляции с ДФ ХСН корреляционный анализ выявил наличие обратной умеренной силы связи между содержанием Ох в крови и размерами КМЦ (диаметром КМЦ и их ядер, площадью ядер и цитоплазмы клеток), прямой связи – с ЯЦО. Было установлено, что низкий уровень Ох сопровождался увеличением числа КМЦ, экспрессирующих caspase-3, а высокий уровень Ох – ростом bcl-2-позитивных КМЦ. Аналогично группе мужчин, снижение содержания Ох в крови у женщин характеризовалось высокой экспрессией OxR в миокарде, а более высокие концентрации Ох ассоциировались с легкой и умеренной экспрессией OxR в КМЦ (табл. 3.27).

Таблица 3.27

Корреляционный анализ между уровнем Ох и данными комплексного гистологического исследования миокарда УПП в группах мужчин и женщин с ХСНсФВ и СД2Т, коэффициент корреляции Спирмена  $r$  (р)

Параметры	Мужчины с ХСНсФВ и СД2Т, n=30	Женщины с ХСНсФВ и СД2Т, n=30
1	2	3
<b>d КМЦ</b>	-0,03 (0,65)	<b>-0,55 (0,00004)*</b>
<b>d ядер КМЦ</b>	-0,05 (0,48)	<b>-0,35 (0,013)*</b>
<b>S ядер КМЦ</b>	<b>-0,28 (0,049)*</b>	<b>-0,42 (0,0029)*</b>
<b>S цитоплазмы</b>	-0,02 (0,78)	<b>-0,64 (0,000001)*</b>
<b>ЯЦО</b>	<b>0,10 (0,039)*</b>	<b>0,35 (0,013)*</b>
<b>ОП КМЦ</b>	0,16 (0,23)	0,17 (0,24)
<b>ОП стромы</b>	-0,12 (0,36)	-0,06 (0,66)
<b>ПСО (ОП кмц / ОП стромы)</b>	0,13 (0,32)	-0,03 (0,82)
<b>ОП капилляров</b>	-0,18 (0,46)	-0,25 (0,16)
<b>ТИ (ОП кап/ОП стромы)</b>	-0,21 (0,39)	-0,21 (0,26)
<b>d синусоиды</b>	0,05 (0,81)	0,13 (0,58)
<b>d артериолы</b>	-0,03 (0,89)	-0,09 (0,64)
<b>Толщина стенки артериол</b>	-0,08 (0,70)	-0,04 (0,81)
<b>r просвета артериол</b>	<b>0,28 (0,032)*</b>	-0,27 (0,15)
<b>Индекс Керногана</b>	-0,25 (0,060)	0,20 (0,29)
<b>Caspase-3</b>	<b>-0,15 (0,021)*</b>	<b>-0,38 (&lt;0,001)*</b>
<b>Bcl-2</b>	<b>0,16 (0,028)*</b>	<b>0,21 (0,001)*</b>
<b>Ki-67</b>	<b>-0,34 (0,015)*</b>	-0,11 (0,29)

## Продолжение таблицы 3.27

1	2	3
<b>OxR легкая экспрессия</b>	<b>0,40 (0,0029)*</b>	<b>0,52 (0,00014)*</b>
<b>OxR умеренная экспрессия</b>	0,25 (0,12)	<b>0,56 (0,0003)*</b>
<b>OxR высокая экспрессия</b>	<b>-0,46 (0,0007)*</b>	<b>-0,69 (&lt;0,001)*</b>

Примечание: \* - достоверность различий  $p < 0,05$ .

Корреляционный анализ между уровнем NT-proBNP и морфометрическими и иммуногистохимическими данными не выявил статистически значимых взаимосвязей в группе мужчин с ДФ ХСНсФВ. В группе женщин с диабетом установлена прямая умеренной силы связь NT-proBNP с ОП капилляров (табл. 3.28).

Таблица 3.28

Корреляционный анализ между уровнем NT-proBNP и данными комплексного гистологического исследования миокарда УПП в группах мужчин и женщин с ХСНсФВ и СД2Т, коэффициент корреляции Спирмена  $r$  (р)

Параметры	Мужчины с ХСНсФВ и СД2Т, n=30		Женщины с ХСНсФВ и СД2Т, n=30
	1	2	3
<b>d КМЦ</b>		-0,09 (0,24)	-0,01 (0,87)
<b>d ядер КМЦ</b>		-0,10 (0,20)	0,03 (0,61)
<b>S ядер КМЦ</b>		-0,04 (0,61)	-0,02 (0,74)
<b>S цитоплазмы</b>		-0,06 (0,42)	0,0 (0,99)
<b>ЯЦО</b>		-0,01 (0,87)	-0,05 (0,38)
<b>ОП КМЦ</b>		0,12 (0,39)	0,20 (0,16)
<b>ОП стромы</b>		-0,06 (0,66)	-0,21 (0,14)
<b>ПСО (ОП кмц / ОП стромы)</b>		0,09 (0,53)	0,20 (0,15)
<b>ОП капилляров</b>		0,24 (0,33)	<b>0,35 (0,050)*</b>
<b>ТИ (ОП кап/ОП стромы)</b>		0,01 (0,97)	0,32 (0,075)
<b>d синусоиды</b>		0,23 (0,27)	0,01 (0,97)
<b>d артериолы</b>		-0,33 (0,12)	-0,05 (0,78)
<b>Толщина стенки артериол</b>		-0,32 (0,14)	-0,09 (0,63)
<b>r просвета артериол</b>		-0,16 (0,46)	-0,11 (0,57)
<b>Индекс Керногана</b>		0,0 (0,99)	-0,01 (0,95)
<b>Caspase-3</b>		-0,04 (0,65)	-0,06 (0,54)
<b>Bcl-2</b>		0,03 (0,77)	-0,02 (0,86)
<b>Ki-67</b>		-0,03 (0,79)	0,10 (0,31)
<b>OxR легкая экспрессия</b>		-0,10 (0,54)	0,09 (0,58)

Продолжение таблицы 3.28

1	2	3
<b>OxR умеренная экспрессия</b>	-0,20 (0,20)	-0,21 (0,20)
<b>OxR высокая экспрессия</b>	0,23 (0,15)	0,09 (0,56)

Примечание: \* - достоверность различий  $p<0,05$ .

### **3.4. Роль системы окситоцин-окситоциновые рецепторы в реорганизации миокарда левого желудочка при экспериментальной сердечной недостаточности, ассоциированной со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом 2 типа**

Известно, что сочетание ХСНсФВ и СД2Т считается одним из наиболее распространенных и неблагоприятных дуэтов [Багрий А.Э. и др., 2020]. Сложность патогенетических механизмов развития данной патологии и ограниченность доказательной базы по эффективным методам ее лечения определяют необходимость в разработке трансляционных моделей диабетического фенотипа СН, максимально приближенных к условиям клинической практики.

#### **3.4.1. Трансляционная модель хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа (общая характеристика экспериментальных групп)**

Нами был разработан способ моделирования ЭСН в сочетании с ЭСД2Т с учетом многофакторности данного синдрома [Старченко А.Д. и др., 2024].

Моделирование сочетанной патологии (ЭСН + ЭСД2Т) включало содержание 12-месячных животных обоего пола линии Вистар на ВЖД в течение 42 суток. На 21-ые сутки ВЖД была выполнена инъекция 2,5% раствора никотинамида («Sigma Aldrich», США) внутривенно в дозе 250 мг/кг веса животного. Через 15 мин внутривенно был введен раствор стрептозотоцина («Sigma Aldrich», США) в дозе 40 мг/кг веса животного. С 28-ых суток ВЖД (на 7-е сутки после введения стрептозотоцина) в течение 14 суток ежедневно внутримышечно вводили 1% раствор мезатона («Гедеон

Рихтер», Венгрия) в дозе 0,5 мл/кг веса животного с последующим плаванием до глубокого утомления (15 минут).

В основе разработанной Старченко А.Д. и соавт. (2024) полиэтиологической модели ХСН и ЭСД2Т лежит активация каскада молекулярных механизмов повреждения миокарда, приводящих к развитию стойких метаболических нарушений и структурно-функциональных изменений сердца.

Клиническая оценка состояния интактных животных (1 группа) не обнаружила признаков патологии. Оценка физического статуса животных 2-й группы выявила наличие характерных для ЭСН клинических признаков: одышка, синюшность кончика носа, лап, ушек (акроцианоз), пастозность нижних конечностей после введения мезатона и плавания. У животных 3-й группы (с ЭСН+ЭСД2Т) помимо признаков ХСН наблюдались признаки сахарного диабета и ожирения: 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 увеличения массы тела. 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 ( $p < 0,01$ ).

Анализ массометрических и лабораторно-инструментальных данных животных обоего пола исследуемых групп показал, что у крыс-самцов с ЭСН статистически значимо возрастала масса тела ( $p=0,003$ ) и толщина ЗС ЛЖ ( $p=0,042$ ), повышались уровни окситоцина ( $p < 0,001$ ) и NT-proBNP ( $p < 0,001$ ) в крови, а ФВ ЛЖ ( $p=0,031$ ) снижалась по сравнению с интактными самцами (табл. 3.29).

Таблица 3.29

Массометрические и лабораторно-инструментальные данные экспериментальных животных,  $M \pm SD$

Показатель	Пол	Контроль, n=12	ЭСН, n=12	ЭСН + ЭСД2Т, n=12
Масса тела, г	м.	285,1±18,3	<b>410,0±28,3<sup>×</sup></b>	<b>688,3±98,4<sup>¤*</sup></b>
	ж.	218,7±10,0	<b>256,7±21,08<sup>^</sup></b>	<b>464,0±16,7;<sup>'''</sup></b>
Масса сердца, мг	м.	957,5±56,2	1056,0±149,8	<b>1428,0±53,6<sup>¤</sup></b>
	ж.	807,4±48,3	880,0±74,6	<b>938,0±87,6;<sup>'''</sup></b>
Сердечный индекс (масса сердца/масса крысы)	м.	2,4±0,27	2,6±0,25	<b>2,03±0,5<sup>*</sup></b>
	ж.	3,6±0,17	<b>3,1±0,26<sup>^</sup></b>	<b>2,1±0,13;<sup>'''</sup></b>
Толщина ЗС ЛЖ, мм	м.	1,3±0,5	<b>2,6±0,4<sup>¤</sup></b>	<b>3,0±0,4<sup>¤</sup></b>
	ж.	1,0±0,2	<b>2,8±0,4<sup>^</sup></b>	<b>2,4±0,2;<sup>‡</sup></b>
Глюкоза, ммоль/л	м.	5,3±0,32	5,2±0,32	<b>9,8±1,2<sup>¤*</sup></b>
	ж.	5,3±0,37	5,3±0,29	<b>10,6±1,3;<sup>'''</sup></b>
NT-proBNP, пг/мл	м.	12,4±3,4	<b>100,3±11,7<sup>×</sup></b>	<b>93,4±4,3<sup>¤</sup></b>
	ж.	10,4±4,9	<b>89,3±6,6<sup>^</sup></b>	<b>79,6±7,2;<sup>‡</sup></b>
Окситоцин, пг/мл	м.	54,4±4,1	<b>99,9±4,8<sup>¤</sup></b>	<b>38,1±7,0<sup>¤*</sup></b>
	ж.	54,1±3,8	<b>94,9±2,9<sup>^</sup></b>	<b>35,7±4,7;<sup>'''</sup></b>
ФВ ЛЖ, %	м.	70,6±16,2	<b>58,6±8,2<sup>¤</sup></b>	<b>56,01±9,7<sup>¤</sup></b>
	ж.	68,7±14,1	<b>54,1±6,8<sup>^</sup></b>	<b>54,2±10,1;<sup>‡</sup></b>

Примечание: м – крысы-самцы, ж – крысы-самки; <sup>×</sup> - достоверность различий  $p<0,05$  между самцами контроль / ЭСН; <sup>¤</sup> - достоверность различий  $p<0,05$  между самцами контроль / ЭСН+ЭСД2Т; <sup>\*</sup> - достоверность различий  $p<0,05$  между самцами ЭСН / ЭСН+ЭСД2Т; <sup>^</sup> - достоверность различий  $p<0,05$  между самками контроль / ЭСН; <sup>‡</sup> - достоверность различий  $p<0,05$  между самками контроль / ЭСН+ЭСД2Т; <sup>'''</sup> - достоверность различий  $p<0,05$  между самками ЭСН / ЭСН+ЭСД2Т.

При сравнительной оценке параметров самцов 3 группы (ЭСН+ЭСД2Т) с контрольной установлено увеличение массы тела ( $p=0,000007$ ) и сердца ( $p=0,030$ ), а также увеличение толщины ЗС ЛЖ ( $p=0,012$ ) и снижение ФВ ЛЖ ( $p=0,006$ ) в 3 группе. Кроме того, уровень гликемии ( $p<0,001$ ) и NT-proBNP ( $p<0,001$ ) значимо возрастал, а концентрация Ох ( $p<0,001$ ) снижалась в крови самцов с ЭСН+ЭСД2Т в сравнении с интактной группой (табл. 3.29).

Сравнительный анализ данных крыс-самцов 2 и 3 группы показал, что вес ( $p=0,0003$ ) и уровень глюкозы крови ( $p=0,000005$ ) достоверно был выше, а сердечный индекс ( $p=0,047$ ) и уровень Ох – ниже у самцов с ЭСН+ЭСД2Т в сравнении с группой ЭСН без диабета (табл. 3.29).

Изучение результатов обследования крыс-самок в группах выявило, что у животных с ЭСН и ЭСН+ЭСД2Т были статистически больше масса тела ( $p=0,023/p<0,001$  – самки с ЭСН и ЭСН+ЭСД2Т соответственно), масса сердца ( $p=0,019$  - самки с ЭСН+ЭСД2Т), ТЗС ЛЖ ( $p=0,003/p=0,042$  - самки с ЭСН и ЭСН+ЭСД2Т), а сердечный индекс был меньше ( $p=0,004/p <0,001$  - самки с ЭСН и ЭСН+ЭСД2Т) в сравнении с самками контрольной группы. Диагностировано значимое увеличение содержания NT-proBNP ( $p <0,001$ ) и Ох ( $p <0,001$ ) в крови самок с ЭСН в сравнении с интактными животными. А у животных с ЭСН+ЭСД2Т наблюдалось увеличение глюкозы ( $p=0,00002$ ) и NT-proBNP ( $p=0,045$ ), снижение уровня Ох ( $p=0,000002$ ) в крови в сравнении с самками группы контроля (табл. 3.29).

Сравнительная оценка полученных данных самок 2 и 3 группы показала, что при диабете масса тела ( $p<0,001$ ) и сердца ( $p=0,010$ ) у крыс были больше, а сердечный индекс ( $p=0,00004$ ) – меньше. У животных с ЭСН в сочетании с ЭСД2Т отмечалась стойкая гипергликемия ( $p=0,000004$ ) и значимое снижение уровня Ох ( $p=0,0032$ ) в крови в сравнении с самками с ЭСН. По данным ЭХО-КГ достоверных различий ФВ ЛЖ во 2 и 3 группах самок выявлено не было (табл. 3.29).

Установлены пол-ассоциированные различия клинических и лабораторно-инструментальных показателей у животных 3 группы с сочетанной патологией (ЭСН+ЭСД2Т): масса тела ( $p=0,010$ ) и сердца ( $p=0,045$ ), толщина ЗС ЛЖ ( $p=0,036$ ) у самцов были достоверно больше в сравнении с самками. Уровень гликемии и Ох крови оказались сопоставимы, а NT-proBNP – статистическими значимо ниже у самок ( $p=0,00001$ ), чем у самцов 3 группы.

### 3.4.2. Результаты комплексного гистологического анализа миокарда левого желудочка животных с экспериментальной сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

Данный раздел диссертации освещает результаты световой микроскопии, морфометрического и иммуногистохимического исследования миокарда ЛЖ экспериментальных животных.

Миокард *интактных* крыс на светооптическом уровне имел строение, свойственное млекопитающим. При проведении световой микроскопии миокарда ЛЖ патологических изменений выявлено не было: определялись КМЦ с четкими контурами, овальными ядрами, расположенными преимущественно центрально; сохранялась поперечная исчерченность цитоплазмы, равномерные прослойки рыхлой соединительной ткани между сердечными миоцитами (рис. 19).

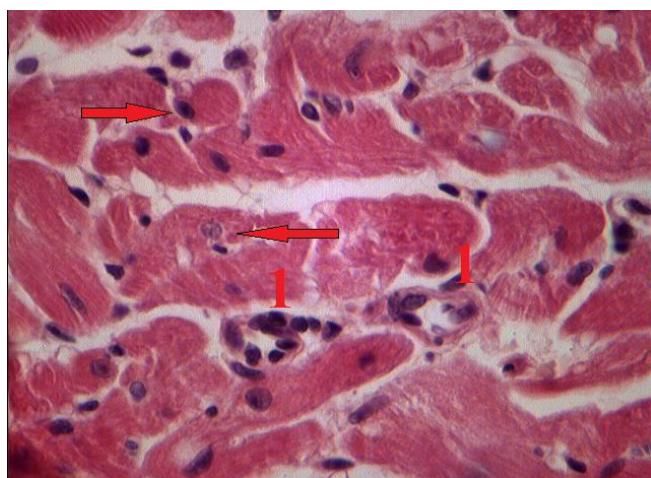


Рисунок 19. Гистологическое строение миокарда ЛЖ интактной самки. Стрелками указаны КМЦ, 1 – артериолы в интерстиции. Окраска – гематоксилин Майера и эозин. Ув.  $\times 400$ .

В группе животных обоего пола с ЭСН структурная реорганизация затронула КМЦ и соединительнотканые элементы стромы, значимые изменения наблюдались в сосудах МЦР (рис. 20 А, В). Определялась фенотипическая гетероморфность миокарда (рис. 20 А): атрофированные КМЦ сочетались с гипертрофированными. Нередко встречались миоциты с вакуолизацией цитоплазмы. Выявлялись полиморфизм и деформация ядер миоцитов (рис. 20 А). В зонах повреждения КМЦ определялись очаги полиморфно-клеточной

инфилtrации, участки кровоизлияний и микротромбозов (рис. 20 В). Изменения стромального компонента в миокарде при ЭСН имели диффузный характер и характеризовались увеличением объемной плотности соединительнотканых волокон и очаговым фиброзом (рис. 20 А). В микроциркуляторном русле обнаружены спазмированные, с утолщенной сосудистой стенкой артерии, полнокровные извилистые синусоиды. Встречались очаги периваскулярного склероза.

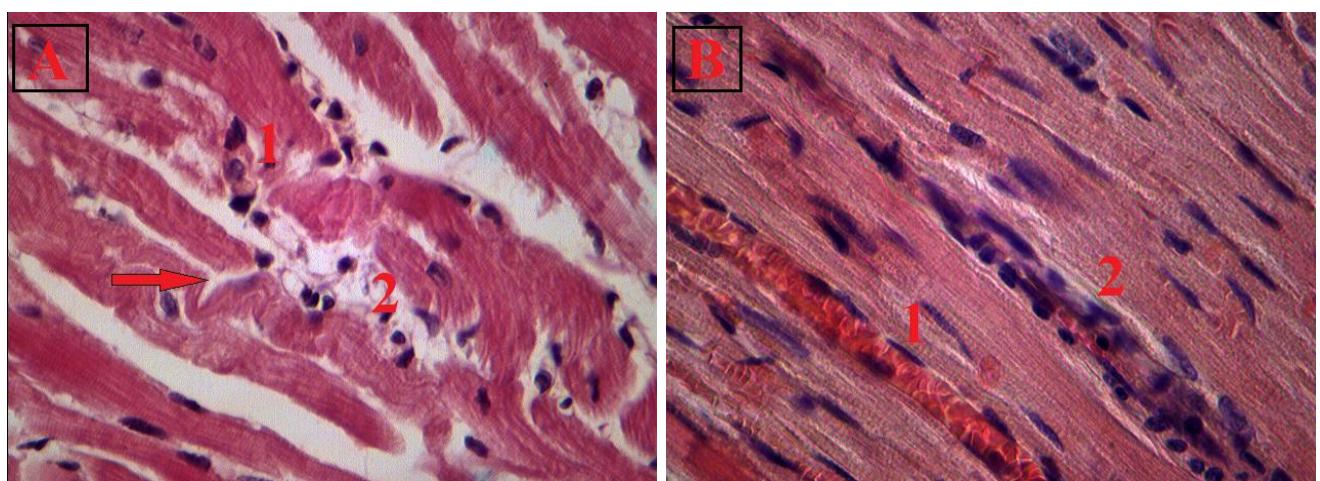
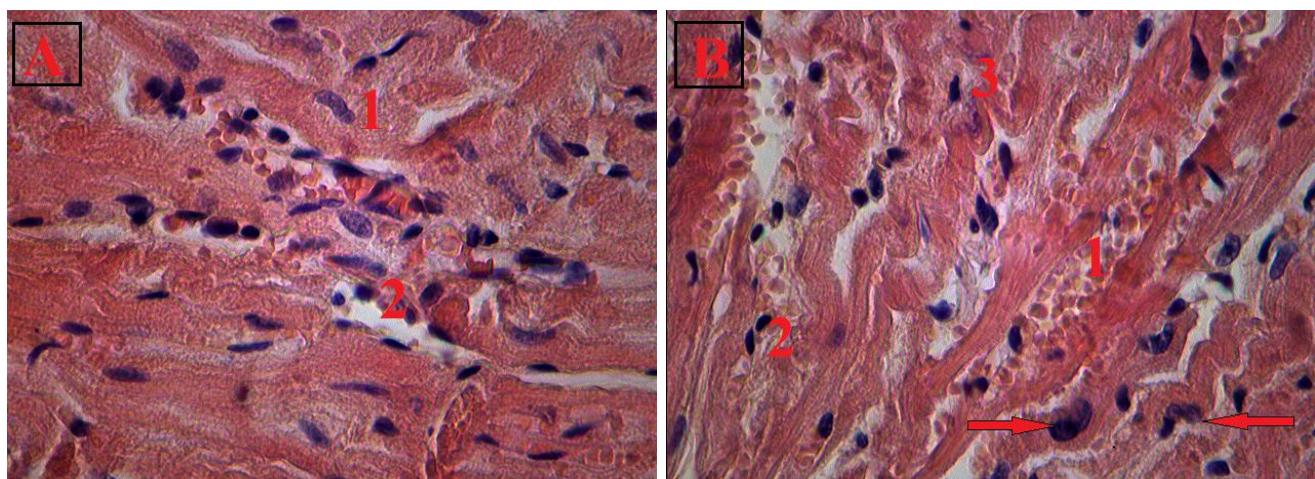


Рисунок 20. Гистологическое строение миокарда ЛЖ крыс с ЭСН. А – самец, 1 - гетероморфные КМЦ, 2 - интерстиций, стрелками указан участок мышечного пересокращения; В – самка, 1 – сладжирование форменных элементов крови в просвете венулы, 2 - спазмированная артериола. Окраска – гематоксилин Майера и эозин, ув.  $\times 400$ .

Миокард ЛЖ крыс с ЭСН+ЭСД2Т (рис. 21 А, В) характеризовался более выраженной гетероморфностью КМЦ. Встречались КМЦ с признаками кариопикноза (рис. 21 В), с периферически расположенными ядрами, с вакуолизированной парануклеарной цитоплазмой. Наблюдалась существенная структурная перестройка и разрушение комплексов сердечных миоцитов, разволокнение, отек миокарда (рис. 21 А), очаги фиброза стромальных соединительнотканых компонентов. Встречались участки венозного и капиллярного полнокровия (рис. 21 В), сладж эритроцитов в просвете капилляров.



Значимые изменения были определены при морфометрическом анализе и иммуногистохимическом исследовании миокарда ЛЖ экспериментальных животных обоего пола (табл. 3.30 - 3.31).

Значимые изменения были определены при морфометрическом анализе и иммуногистохимическом исследовании миокарда ЛЖ экспериментальных животных обоего пола (табл. 3.30 - 3.31).

Таблица 3.30

Сравнительная характеристика данных морфометрического анализа миокарда ЛЖ крыс-самцов и крыс-самок линии Вистар, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Пол	Контроль, n=6+6	ЭСН, n=6+6	ЭСН + ЭСД2Т, n=6+6
1	2	3	4	5
d КМЦ, мкм	м.	11,6 [11,08;12,25]	12,9 [11,38;14,05]	<b>10,07 [9,33;10,57]×¤</b>
	ж.	10,5 [9,7;11,15]	11,1 [10,17;11,83]	<b>11,8 [11,25;12,86]^*</b>
d ядер КМЦ, мкм	м.	3,03 [2,67;3,39]	3,61 [3,28;4,16]	<b>2,44 [2,29;2,71]×¤</b>
	ж.	2,61[2,31; 3,19]	3,31 [2,96;4,14]	<b>2,94 [2,61;3,19]^*</b>
ОП КМЦ, %	м.	77,0 [74,0;81,5]	52,0 [48,0;53,0]	<b>51,5 [46,0;52,0]×</b>
	ж.	71,0 [70,0;75,5]	49,0 [44,0;51,5]	<b>54,0 [49,0;56,0]^</b>
ОП стромы, %	м.	15,0 [12,5;18,5]	42,0 [39,0;45,0]	<b>46,0 [44,0;53,5]×¤</b>
	ж.	18,5 [13,0;21,0]	44,0 [39,0;48,5]	<b>45,0 [41,0;48,0]^</b>

## Продолжение таблицы 3.30

1	2	3	4	5
<b>ПСО (ОПкмц/ОП стромы)</b>	м.	5,0 [4,06;6,09]	1,2 [1,11;1,25]	<b>1,1 [0,86;1,17]<sup>×¤</sup></b>
	ж.	4,02 [3,14;5,58]	1,06 [0,96;1,40]	<b>1,22 [1,04;1,37]<sup>^</sup></b>
<b>ОП капилляров, %</b>	м.	10,0 [8,0; 13,0]	9,0 [7,0;17,0]	<b>4,0 [3,0;5,0]<sup>×¤</sup></b>
	ж.	12,0 [10,0;12,0]	7,0 [4,0;13,0]	<b>4,3 [4,50;8,25]<sup>^*</sup></b>
<b>Трофический индекс</b>	м.	0,13[0,11; 0,17]	0,18 [0,14;0,32]	<b>0,09 [0,06;0,10]<sup>×¤</sup></b>
	ж.	0,17 [0,13;0,20]	0,15 [0,09;0,3]	<b>0,07 [0,06;0,08]<sup>^*</sup></b>

*Примечание к табл. 3.30-3.31:* ж. – женский, м. – мужской; <sup>×</sup> - достоверность различий  $p < 0,05$  между самцами контроль / ЭСН+ЭСД2Т; <sup>¤</sup> - достоверность различий  $p < 0,05$  между самцами с ЭСН / ЭСН+ЭСД2Т; <sup>^</sup> - достоверность различий  $p < 0,05$  между самками контроль / ЭСН; <sup>\*</sup> - достоверность различий  $p < 0,05$  между самками с ЭСН / ЭСН+ЭСД2Т.

У самцов с ЭСН, ассоциированной с ЭСД2Т, обнаружено достоверное уменьшение размеров КМЦ ( $p < 0,001$ ) и их ядер ( $p < 0,001$ ), снижение ОП КМЦ ( $p < 0,001$ ) и увеличение ОП стромы ( $p < 0,001$ ), что сопровождалось снижением ПСО ( $p < 0,001$ ) в сравнении с животными контрольной группы. Кроме того, в условиях сочетанной патологии произошло снижение ОП капилляров ( $p < 0,001$ ) и трофического индекса ( $p < 0,001$ ) (табл. 3.30). По данным ИГХ-анализа установлено статистически значимое увеличение экспрессии ki-67, caspase-3, bcl-2 и OxR ( $p < 0,001$ ) в миокарде самцов с диабетическим фенотипом ЭСН в сравнении с интактными животными (табл. 3.31).

Таблица 3.31

Сравнительная характеристика данных иммуногистохимического исследования миокарда ЛЖ крыс-самцов и крыс-самок линии Вистар, Me [Q1; Q3]

Показатель	Пол	Контроль, n=12	ЭСН, n=12	ЭСН + ЭСД2Т, n=12
<b>caspase-3, %</b>	м.	0,0 [0,0;0,0]	9,80 [9,50;10,35]	<b>6,86[5,80;7,11]<sup>×¤</sup></b>
	ж.	0,0 [0,0;0,0]	5,36 [3,61;6,31]	5,83[4,50;6,73]
<b>bcl-2, %</b>	м.	0,0 [0,0;0,0]	6,52 [6,24;7,81]	<b>5,58[4,30;6,70]<sup>×¤</sup></b>
	ж.	0,0 [0,0;0,05]	10,71[9,82;11,61]	<b>1,56[0,88;1,72]<sup>*</sup></b>
<b>ki-67, %</b>	м.	0,0 [0,0;0,0]	0,55 [0,50;0,70]	<b>0,30[0,00;0,50]<sup>×¤</sup></b>
	ж.	0,0 [0,0;0,0]	0,87 [0,82; 1,71]	<b>1,80[0,85;3,31]<sup>*</sup></b>
<b>OxR, %</b>	м.	0,0 [0,0;5,0]	9,5 [3,0; 11,0]	<b>12,0 [0,0;14,0]<sup>×</sup></b>
	ж.	0,0 [0,0;5,0]	9,0 [3,5; 10,0]	<b>10,0 [0,0;12,5]<sup>*</sup></b>

*Примечание:* \* - достоверность различий  $p<0,05$  между самцами контроль/ЭСН;  $\diamond$  - достоверность различий  $p<0,05$  между самцами с ЭСН/ЭСН+ЭСД2Т; ^ - достоверность различий  $p<0,05$  между самками контроль/ЭСН; \* - достоверность различий  $p<0,05$  между самками с ЭСН/ЭСН+ЭСД2Т.

Сравнительный анализ данных в группах *самцов с ЭСН и ЭСН+ЭСД2Т* показал, что гипергликемия приводит к значимому уменьшению размера КМЦ ( $p<0,001$ ) и их ядер ( $p<0,001$ ), увеличению ОП стромальных компонентов ( $p=0,016$ ). Изменения на уровне МЦР характеризовались снижением ОП капилляров и трофического индекса у самцов с сочетанной патологией в сравнении с животными с ЭСН (табл. 3.30). Число caspase-3- ( $p<0,001$ ), bcl-2- ( $p=0,003$ ) и ki-67-иммунопозитивных ( $p=0,002$ ) КМЦ в образцах миокарда ЛЖ самцов с ЭСН+ЭСД2Т оказалось статистически значимо ниже, чем у самцов с ЭСН без диабета. Достоверных различий по уровню экспрессии OxR не обнаружено (табл. 3.31).

У крыс-самок наблюдалась несколько иные изменения миокарда. В группе животных с ЭСН+ЭСД2Т установлено увеличение диаметра сердечных миоцитов ( $p<0,001$ ) и их ядер ( $p=0,036$ ); снижение ОП КМЦ ( $p<0,001$ ) и увеличение ОП стромы ( $p<0,001$ ), что подтверждается достоверным снижением ПСО ( $p <0,001$ ) в сравнении с интактными самками. Кроме того, ОП капилляров ( $p<0,001$ ) и трофический индекс ( $p<0,001$ ) оказались статистически ниже при ДФ ЭСН, чем в контроле (табл. 3.30). Количество КМЦ, экспрессирующих caspase-3, bcl-2, ki-67 и OxR ( $p<0,001$ ), было достоверно больше в миокарде ЛЖ крыс-самок 2 и 3 групп в сравнении с контрольной (табл. 3.31).

Оценка влияния гипергликемии на миокард показала, что у самок с ЭСН и диабетом диаметр КМЦ ( $p<0,001$ ) увеличивается, а диаметр ядер уменьшается ( $p<0,001$ ) более значимо в сравнении с группой ЭСН. ОП капилляров ( $p<0,001$ ) и трофический индекс ( $p<0,001$ ) оказались достоверно ниже у самок с ДФ ЭСН. Вместе с тем, достоверных различий ОП КМЦ и ОП стромы обнаружено не было (табл. 3.30). По данным ИГХ-исследования установлено снижение числа КМЦ, экспрессирующих bcl-2 ( $p<0,001$ ) и ki-67 ( $p=0,047$ ), в миокарде самок с

ЭСН+ЭСД2Т в сравнении с самками с ЭСН без диабета. В свою очередь, экспрессия OxR в миокарде оказалось значимо выше ( $p=0,004$ ) в условиях гипергликемии и ЭСН, чем у самок с ЭСН (табл. 3.31).

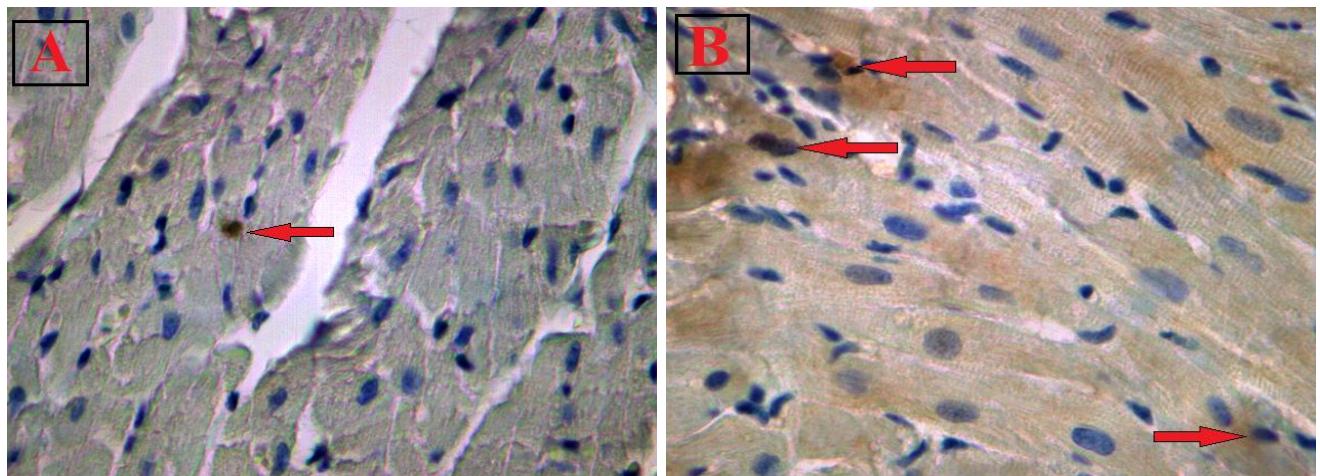


Рисунок 22. Фрагменты миокарда ЛЖ животных с ЭСН+ЭСД2Т: А – самец, В – самка. Стрелками указаны ki-67-иммунопозитивные ядра КМЦ. ИГХ-окраска с антителами к ki-67, ув.  $\times 400$ .

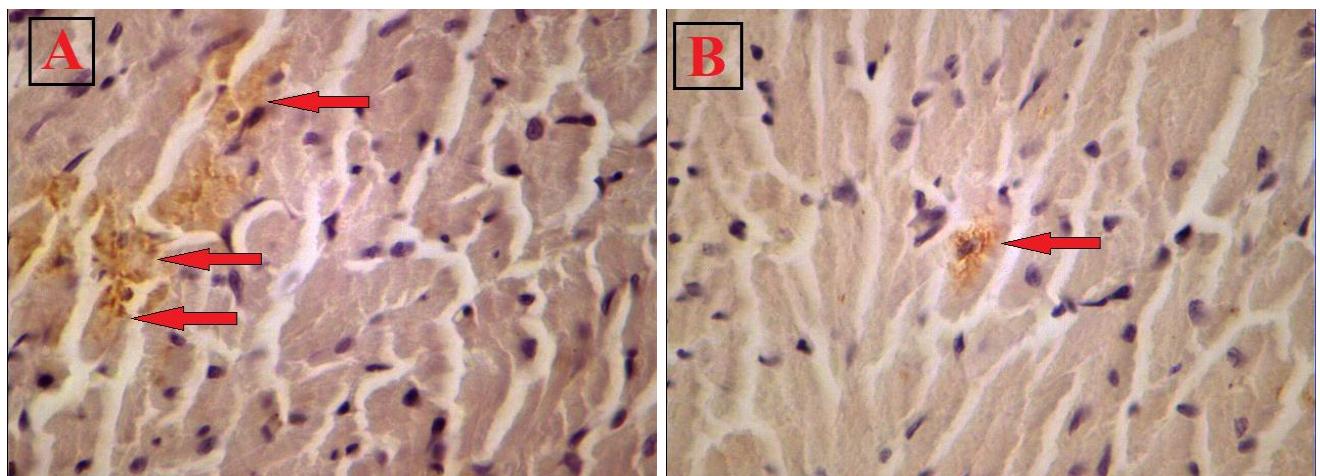


Рисунок 23. Фрагменты миокарда ЛЖ животных с ЭСН+ЭСД2Т: А – самец, В – самка. Стрелками указано bcl-2-иммунопозитивное окрашивание цитоплазмы и мембран КМЦ. ИГХ-окраска с антителами к bcl-2, ув.  $\times 400$ .

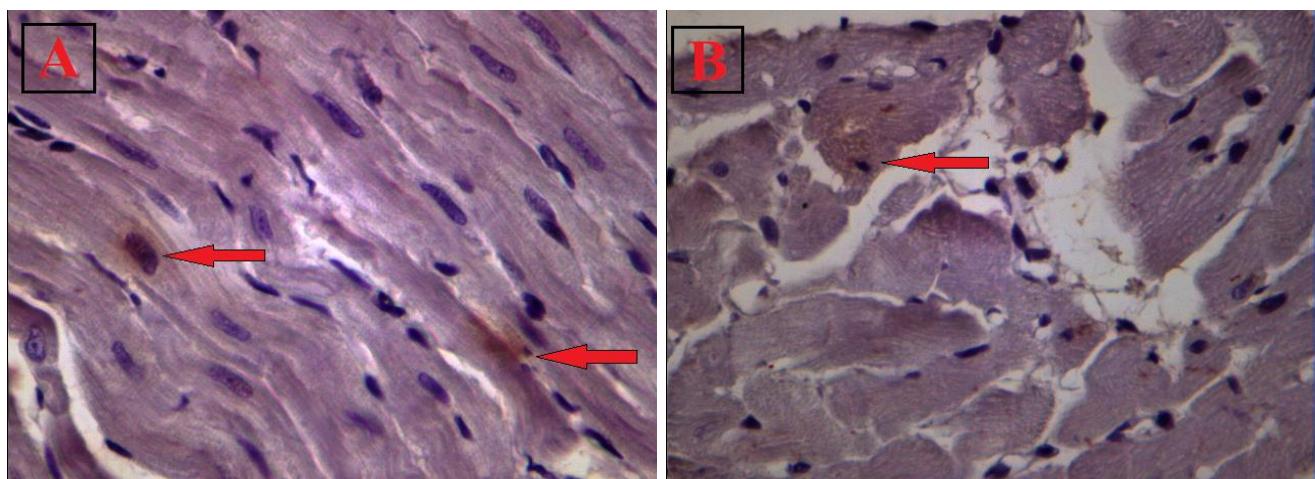


Рисунок 24. Фрагменты миокарда ЛЖ животных с ЭСН+ЭСД2Т: А – самец, В – самка. Стрелками указано caspase-3-иммунопозитивное окрашивание ядер КМЦ. ИГХ-окраска с антителами к caspase-3, ув.  $\times 400$ .

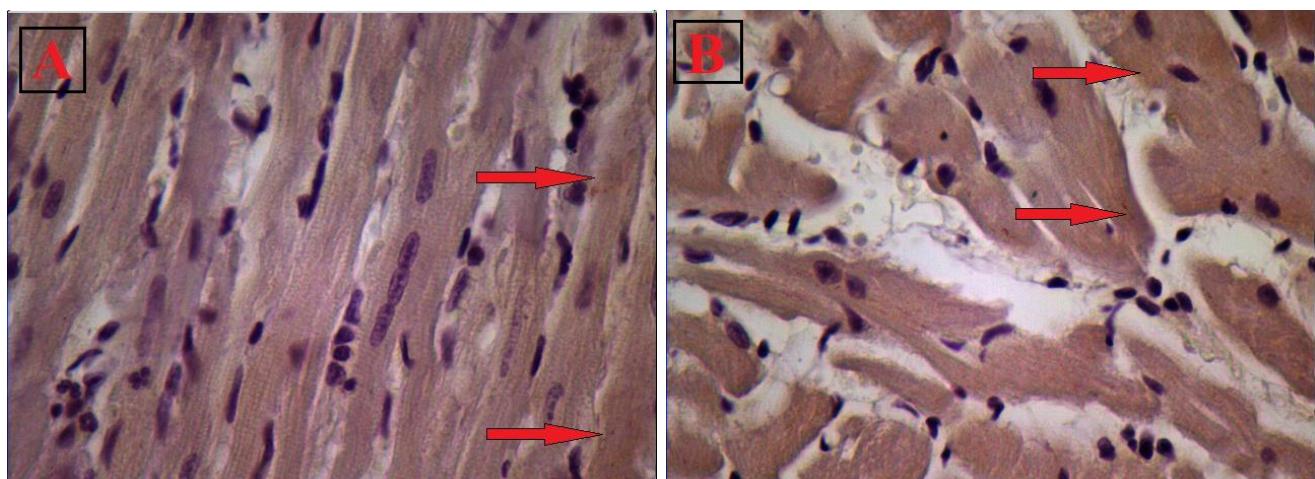


Рисунок 25. Фрагменты миокарда ЛЖ животных с ЭСН+ЭСД2Т: А – самец, В – самка. Стрелками указано иммунопозитивное окрашивание цитоплазмы и мембран КМЦ к OxR. ИГХ-окраска с антителами к OxR, ув.  $\times 400$ .

В нашей работе изучены половые различия морфометрических и ИГХ показателей у животных с ЭСН в сочетании с ЭСД2Т. Установлено, что в группе самок размер КМЦ ( $p<0,001$ ) и их ядер ( $p<0,001$ ) был значимо выше, чем у самцов. Наблюдалась тенденция к увеличению ОП КМЦ и капилляров у крыс-самок (табл. 3.30). ИГХ-анализ (табл. 3.31) обнаружил, число ki-67-позитивных ( $p<0,001$ ) КМЦ было больше в миокарде ЛЖ самок (рис. 22 А, В), а bcl-2 ( $p<0,001$ ) – в миокарде самцов (рис. 25 А, В). Установлена тенденция к росту экспрессии caspase-3 ( $p=0,086$ ) у самцов с в сравнении с самками (рис. 26 А, В).

Экспрессия OxR не отличалась у самцов и самок в группе ЭСН+ЭСД2Т (рис. 27 А, В).

### **3.4.3. Кардиометаболические эффекты окситоцина у животных с экспериментальной сердечной недостаточности в сочетании с сахарным диабетом 2 типа**

В настоящее время продолжают накапливаться данные о плейотропных кардиометаболических эффектах Ох, роли центральных и периферических звеньев окситоцинергической системы в патогенезе ССЗ, ХСН и СД. Терапевтический потенциал Ох является предметом активного изучения как в кардиологии, так и в эндокринологии.

С целью изучения влияния системы Ox/OxR на сердечно-сосудистый и метаболический гомеостаз в нашей работе экспериментальным животным обоего пола (12 крыс-самцов и 12 крыс-самок) с ЭСН и ЭСН+ЭСД2Т в течение 7 дней ежедневно внутримышечно вводили раствор Ох в дозе 0,5 Ед/кг массы тела.

Оценка веса животных, массы сердца, толщины ЗС ЛЖ не выявила достоверных различий у животных обоего пола при введении Ох. Данные *самок*: вес  $464,4 \pm 16,7$ / $430,0 \pm 30,0$  г (ЭСН+ЭСД2Т)/(ЭСН+ЭСД2Т+Ox) соответственно,  $p=0,057$ ); масса сердца  $938,0 \pm 87,6$ / $934,0 \pm 95,8$  мг ( $p=0,94$ ); толщина ЗС ЛЖ  $1,4 \pm 0,2$ / $1,4 \pm 0,07$  мм ( $p=1,00$ ). Данные *самцов*: вес  $688,3 \pm 98,4$ / $688,0 \pm 83,2$  г (ЭСН+ЭСД2Т)/(ЭСН+ЭСД2Т+Ox) соответственно,  $p=1,00$ ); масса сердца  $1428,0 \pm 53,6$ / $1392,0 \pm 473,4$  г ( $p=0,92$ ); толщина ЗС ЛЖ  $3,0 \pm 0,4$ / $2,8 \pm 0,4$  мм ( $p=0,81$ ). Вместе с тем, введение Ох способствовало снижению уровней глюкозы ( $p=0,009$  – самки;  $p=0,003$  – самцы) и NT-proBNP ( $p=0,048$  – самки;  $p<0,001$  – самцы) в крови у животных обоего пола (рис. 26).

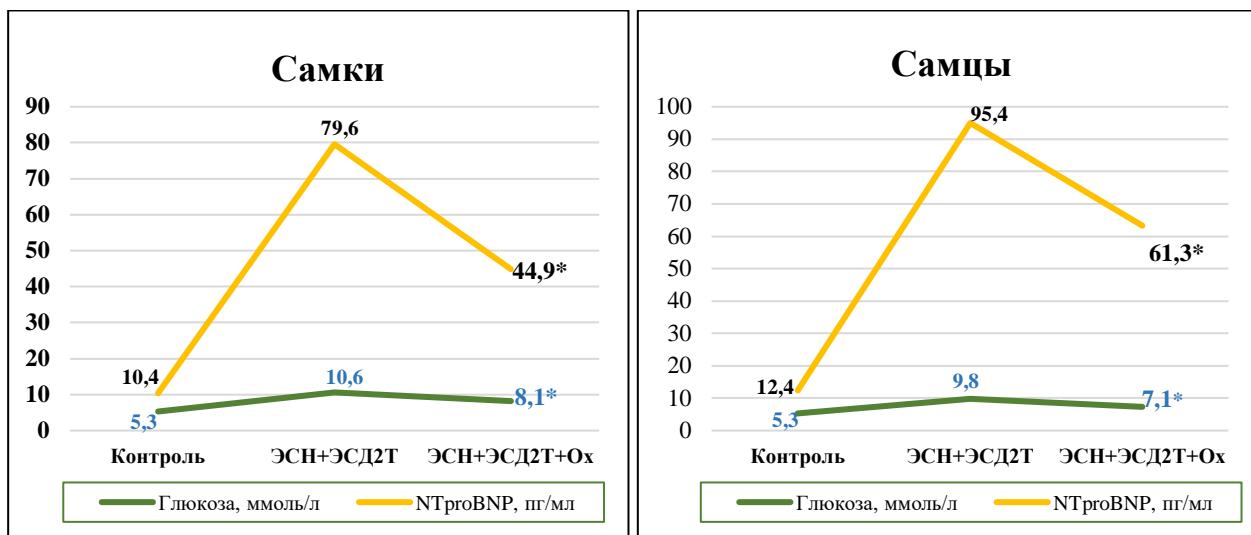


Рисунок 26. Содержание NT-proBNP и глюкозы крови в исследуемых группах животных. Примечание: \* - достоверность различий  $p < 0,05$ .

Действие Ох характеризовалось положительными изменениями в миокарде крыс обоего пола независимо от наличия диабета: наблюдалось увеличение зон КМЦ с равномерным окрашиванием гематоксилином и эозином Майера, уменьшением участков фиброза и вакуолярной дистрофии в миокарде. Кроме того, введение раствора Ох способствовало ряду структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ у крыс обоего пола с ЭСН+ЭСД2Т (табл. 3.32 – 3.33). Введение Ох в группе самцов приводило к увеличению диаметра КМЦ и их ядер, отмечалось снижение числа caspase-3-позитивных КМЦ (табл. 3.32).

Таблица 3.32

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

Параметр	ЭСН+ЭСД2Т, n=6 {1}	ЭСН+ЭСД2Т+Ох, n=6 {2}	ЭСН+Ох, n=6 {3}	p	
				{1-2}	{2-3}
1	2	3	4	5	6
d КМЦ, мкм	10,07 [9,33;10,57]	11,34 [10,60;12,21]	11,64 [10,89;12,58]	<0,001	0,153
d ядер КМЦ, мкм	2,44 [2,29;2,71]	2,91 [2,59;3,16]	3,29 [2,78;3,64]	<0,001	0,002
ОП КМЦ, %	51,50 [46,0;52,0]	52,75 [49,5;54,0]	51,0 [48,0; 53,0]	0,315	0,419
ОП стромы, %	46,0 [44,0;53,5]	43,75 [42,0;47,0]	40,0 [37,0; 44,0]	0,156	0,039
ПСО (ОП <sub>кмц</sub> /ОП <sub>стремы</sub> )	1,13 [0,86;1,17]	1,17 [1,04;1,26]	1,20 [1,20;1,40]	0,400	0,013

## Продолжение таблицы 3.32

1	2	3	4	5	6
<b>ОП капилляров, %</b>	4,0 [3,0;5,0]	3,75 [3,0;5,0]	10,5 [8,0;17,0]	0,875	<b>&lt;0,001</b>
<b>Трофический индекс</b>	0,09 [0,06;0,10]	0,08 [0,06;0,11]	0,22 [0,16;0,33]	1,042	<b>&lt;0,001</b>
<b>caspase-3, %</b>	6,86 [5,80;7,11]	6,02 [4,30;7,48]	6,32 [5,34;6,69]	<b>&lt;0,001</b>	0,776
<b>bcl-2, %</b>	5,58 [4,30;6,70]	2,52 [1,72;3,57]	10,4 [9,95;10,60]	0,529	<b>&lt;0,001</b>
<b>ki-67, %</b>	0,30 [0,00;0,50]	0,20 [0,00;0,30]	0,70 [0,55;0,80]	0,289	<b>&lt;0,001</b>
<b>OxR, %</b>	12,0 [0,0; 14,0]	11,50 [1,0; 12,0]	8,70 [3,0;9,5]	0,996	0,511

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

Более значимое влияние Ox оказал на реорганизацию миокарда ЛЖ самок с ЭСН в сочетании с СД2Т. Его воздействие характеризовалось достоверным увеличением диаметра ядер сердечных миоцитов, снижением ОП стромы, увеличением ПСО. На уровне МЦР происходило увеличение ОП капилляров и трофического индекса. При введении Ox уменьшалась экспрессия ki-67, происходило ингибирование апоптотической доминанты (caspase-3) и увеличение экспрессии антиапоптотического белка bcl-2. Достоверных различий в уровне экспрессии OxR в группах не выявлено (табл. 3.33).

Таблица 3.33

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

Показатель	ЭСН+ЭСД2Т, n=6 {1}	ЭСН+ЭСД2Т+ Ox, n=6 {2}	ЭСН+Ox, n=6 {3}	p	
				{1-2}	{2-3}
1	2	3	4	5	6
<b>d КМЦ, мкм</b>	11,81 [11,25; 12,86]	12,06 [11,43; 13,28]	10,90 [9,75;12,40]	0,181	<b>&lt;0,001</b>
<b>d ядер КМЦ, мкм</b>	2,94 [2,61; 3,19]	3,16 [2,89; 3,61]	2,89 [2,60;3,20]	<b>0,019</b>	<b>0,006</b>
<b>ОП КМЦ, %</b>	54,0 [49,0; 56,0]	54,0 [52,25;56,25]	54,50 [51,0;57,50]	0,412	0,852
<b>ОП стромы, %</b>	45,0 [41,0; 48,0]	39,0 [37,5;40,75]	36,50 [28,75;40,75]	<b>0,001</b>	0,192
<b>ПСО (ОПкмц/ОП стромы)</b>	1,22 [1,04; 1,37]	1,40 [1,31; 1,47]	1,44 [1,28;2,02]	<b>0,020</b>	0,378
<b>ОП капилляров, %</b>	3,25 [2,75; 4,0]	5,25 [4,50; 8,25]	9,0 [5,75;14,0]	<b>0,016</b>	<b>0,047</b>
<b>Трофический индекс</b>	0,07 [0,06; 0,08]	0,11 [0,08; 0,17]	0,15 [0,10;0,31]	<b>0,039</b>	0,109
<b>caspase-3, %</b>	5,83 [4,50; 6,73]	2,50 [1,98; 3,32]	2,54 [1,75;3,39]	<b>&lt;0,001</b>	0,922

## Продолжение таблицы 3.33

1	2	3	4	5	6
<b>bcl-2, %</b>	1,56 [0,88; 1,72]	3,61 [2,75; 5,27]	12,15 [10,91;15,65]	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>ki-67, %</b>	1,80 [0,85; 3,31]	0,82 [0,0; 1,26]	0,85 [0,0;0,95]	<b>0,001</b>	0,487
<b>OxR, %</b>	10,0 [0,0; 12,5]	9,0 [0,0; 10,0]	10,0 [3,0;11,1]	0,992	0,931

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

Интересным является факт того, что наличие экспериментального диабета у животных обоего пола оказывало независимое влияние на эффективность воздействия Ох на миокард. У самок с ЭСН+ЭСД2Т введение окситоцина способствовало значимому увеличению размеров КМЦ и их ядер, но меньшему росту ОП капилляров и числа bcl-2-иммунопозитивных сердечных миоцитов в сравнении с крысами с ЭСН (табл. 3.33). Действие Ох на миокард самцов с ЭСН+СД2Т характеризовалось меньшим снижением диаметра ядер КМЦ и меньшим ростом ОП капилляров в сравнении с самцами с ЭСН. Кроме того, у животных без диабета установлено более значимое снижение ОП соединительнотканых элементов стромы, рост экспрессии bcl-2 и ki-67 под влиянием окситоцина в сравнении с самцами с ЭСН и ЭСД2Т (табл. 3.32).

Важно отметить наличие половых различий в эффектах Ох на миокард в условиях ЭСН, ассоциированной с ЭСД2Т. В миокарде самок наблюдалась более крупные КМЦ ( $p<0,001$ ) с большим диаметром ядер ( $p=0,01$ ) в сравнении с самцами. ОП сердечных миоцитов ( $p=0,049$ ) была выше, а ОП стромальных компонентов ( $p=0,006$ ) и ПСО ( $p=0,002$ ) ниже у самок, чем у самцов. Определялась тенденция к снижению ОП капилляров в миокарде самцов ( $p=0,069$ ) в сравнении с самками. Согласно данным ИГХ-исследования, у самцов и самок наблюдалось ингибирование апоптотической доминанты (caspase-3,  $p<0,001$ ), при этом в группе самок выявлена активация молекулярного пути антиапоптоза (bcl-2,  $p=0,005$ ), а у самцов нет. Экспрессия ki-67-позитивных КМЦ ( $p=0,046$ ) достоверно была больше в миокарде самок, чем у самцов (табл. 3.32 – 3.33).

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ХСНсФВ за последние десятилетия стала занимать лидирующие позиции в общей популяции пациентов с ХСН. И хотя симптомы и признаки ХСНсФВ сопоставимы с другими фенотипами, основные патофизиологические механизмы, факторы риска и этиология значимо отличаются. Возраст и старение населения существенно влияют на развитие всех вариантов ХСН, вместе с тем ХСНсФВ диагностируется и у более молодых <65 лет, представляя собой уникальный возрастной фенотип. ХСНсФВ редко обусловлена одним идентифицируемым клиническим состоянием, что является причиной патофизиологической неоднородности и фенотипического разнообразия, создавая трудности в ее диагностике и лечении [Dunlay S.M. et al., 2019; Golla M.S.G., Shams P., 2024]. Таким образом, изучение отдельных субфенотипов в структуре общего гетерогенного синдрома ХСНсФВ может стать ключом, устраниющим пробелы в патогенезе и терапевтических подходах при данном синдроме.

В настоящее время ХСНсФВ, ассоциированная с СД2Т, является одним из наиболее распространенных и неблагоприятных тандемов [Ларина В.Н. и др., 2022; Драпкина О.М. и др., 2024; Arévalo Lorido J.C. et al., 2024]. Субанализ крупных клинических исследований RELAX-HF, I-PRESERVE, CHARM, TOPCAT и американского регистра GWTG-HF, сравнивающий когорты ХСН с/без диабета, установил, что пациенты с ДФ ХСНсФВ были моложе, чаще страдали ожирением, имели более выраженные структурные изменения миокарда по данным ЭХО-КГ и худший прогноз, чем пациенты без СД2Т [Lejeune S. et al., 2021].

Результаты нашей работы, посвященной комплексному изучению диабетического фенотипа ХСНсФВ в особой когорте, госпитализированной для планового КШ, показали, что пациенты с/без СД2Т достоверно не отличались по возрасту, тяжести СН и качеству жизни. При этом клинический профиль больных с ДФ ХСНсФВ характеризовался более тяжелым течением АГ, ИБС с высокой частотой в анамнезе первичных и повторных ИМ, ожирения и более высоким индексом коморбидности.

Данные анализа клинического профиля пациентов с ДФ ХСНсФВ с учетом влияния пола показали тенденцию к более тяжелому течению заболевания, большему бремени сопутствующей патологии, достоверно более низкое качество жизни в когорте женщин, что согласуется с другими исследованиями [Sotomi Y. et al., 2021; Kaur G., Lau E., 2022]. В структуре коморбидной нагрузки у женщин с ДФ ХСНсФВ преобладали ВБНК, ДЭП, а у мужчин – ОНМК и ЯБ. Интересным наблюдением является то, что ИМТ был достоверно больше у женщин без диабета в сравнении с мужчинами этой же группы, а при ХСНсФВ в сочетании с СД2Т – сопоставим по полу. В когорте мужчин с СД2Т также установлена более высокая распространенность ФП в сравнении с мужчинами с ХСНсФВ без диабета. Данный факт продемонстрирован и в ряде других работ, где показано, что гипергликемия наряду с АГ является независимым предиктором развития ФП [Токсанбаева, Г.Т. и др., 2015], распространенность которой при СД2Т примерно в 2 раза выше, чем без него [Movahed M.R. et al., 2005].

Оценка лабораторных данных у исследуемых пациентов показала, что уровень гликемии был закономерно выше при СД2Т, чем в группе с ХСН без диабета. В некоторых работах изучалась прогностическая ценность уровня НвА1С на течение ХСН и было отмечено, что интенсивный гликемический контроль (НвА1С <7%) у пациентов с диабетом связан с худшим прогнозом [Lejeune S. et al., 2021]. Значения НвА1С в нашей когорте с ДФ ХСН составили 7,1 [6,3; 8,2] %, достоверно не отличаясь с учетом пола, что соответствует диапазону целевых уровней гликемии.

В проведенном 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 и тенденцию к повышению креатинина в

сыворотке крови по сравнению с группой без диабета. Данный факт обусловлен более выраженным поражением почек в условиях хронической гипергликемии. При этом обследуемые мужчины с ХСНсФВ независимо от наличия СД2Т имели наиболее высокие показатели креатинина и мочевины, нарастающие с тяжестью ХСН, а женщины более низкие значения СКФ. Представленные данные соответствуют результатам других исследований, в которых было показано более быстрое нарушение функции почек и высокий риск диабетической нефропатии у женщин, чем у мужчин [Sridhar V.S. et al., 2022; Zhang F. et al., 2024]. Вместе с тем, в ряде работ установлено, что несмотря на более высокую частоту поражения почек, выживаемость у женщин с СД2Т и ХБП была выше, чем у мужчин, у которых выявлен более высокий риск резкого снижения СКФ [Giandalia A. et al., 2021]. Гендерные особенности диабетической нефропатии в настоящее время являются предметом активных дискуссий, противоречивые результаты, вероятно, могут быть связаны с изучением разных по возрасту, сопутствующей патологии и типам диабета пациентов.

Фундаментальной основой синдрома ХСН является ремоделирование сердца, характеризующееся комплексом структурно-функциональных изменений в ответ на его повреждение [Калюжин В.В. и др., 2016]. Вклад гипергликемии и ДКМ в реорганизацию миокарда, изучение аномальных биохимических сигнальных путей и взаимосвязей в сложной патофизиологии СД и ХСН продолжает оставаться объектом многочисленных исследований.

Выполненный в рамках нашей работы анализ показателей ЭХО-КГ выявил более выраженные нарушения функции правых и левых отделов сердца и гипертрофию миокарда при ХСН в условиях хронической гипергликемии в сравнении с больными без диабета. Согласно ранее опубликованным данным, подобные изменения обусловлены запуском целого ряда патофизиологических механизмов в ответ на длительную гипергликемию [Dyntar D. et al., 2006; Filardi T. et al., 2019; Yap J. et al., 2019; Paulus W.J. et al., 2021]. Основой развивающейся структурно-функциональной реорганизации миокарда является формирующийся при СД2Т энергодефицит, способствующий повышению жесткости

миокардиальной стенки [von Bibra H. et al., 2011]. Увеличение толщины и снижение ригидности миокарда ряд авторов объясняет липотоксичностью, а также избыточным накоплением в клетках продуктов гликозилирования [Yap J. et al., 2019]. Kanamori H. et al. (2021) обнаружили отложение гранул гликогена и липидных капель в КМЦ, утолщение базальной мембранны капилляров при электронной микроскопии миокарда у пациентов с диабетической кардиомиопатией и ХСН.

Известно, что нарушение метаболизма и накопление липидов в виде ТАГ в КМЦ при СД2Т приводит к развитию стеатоза сердца. Отложение жира в эпикарде сопровождается увеличением нагрузки на перикард, приводя к нарушению гемодинамики, повышению давления в перикардиальной полости и легочных капиллярах [Elsanhoury A. et al., 2021; Ayton S.L. et al., 2022]. Данные изменения приводят к повышению давления в ЛА и выраженному ремоделированию правых отделов сердца, что согласуется с результатами, полученными у пациентов с ДФ ХСН в нашей работе.

Выявленное в рамках диссертационного исследования уменьшение ФВ ЛЖ у больных с ДФ ХСНсФВ, на наш взгляд, может быть обусловлено увеличением массы миокарда ЛЖ на фоне прогрессирующей гипертрофии, ассоциированной с глюкозо- и липотоксичностью. Как было показано, увеличение 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 соотносится с полученными нами данными. Кроме того, согласно Фрамингемскому исследованию, к снижению ФВ ЛЖ предрасполагает развитие эксцентрической гипертрофии [Velagaleti R.S. et al., 2014], которая являлась наиболее распространенным типом ремоделирования миокарда у изучаемых нами пациентов с ДФ ХСНсФВ.

ФВ ЛЖ – это основной параметр оценки систолической функции ЛЖ [Клинические рекомендации по ХСН, 2020]. Однако ФВ имеет ряд ограничений при оценке сердечной дисфункции, так как учитывает не все изменения

геометрии сердца. В связи с этим в проведенном исследовании определялся новый показатель – ИГФ ЛЖ, интересный, на наш взгляд, с прогностической/диагностической точки зрения. Это интегральный расчетный параметр, учитывающий ударный объем и глобальный объем ЛЖ (средний объем полости ЛЖ и объем миокарда) [Nwabuo C.C. et al., 2019; Капустина А.Ю. и др., 2023]. Нами установлено, что ДФ ХСНсФВ характеризуется более низкими значениями ИГФ ЛЖ, что по данным Лариной В.Н. и соавт. (2020) у пациентов с ХСН связано с худшой выживаемостью.

В нашей работе изучались особенности структурно-функциональной перестройки сердца у больных с ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, с учетом половой принадлежности. Многочисленные исследования демонстрируют наличие фундаментальных половых различий в анатомии, физиологии и функции сердца с момента его формирования и на протяжении всей жизни [Kou S. et al., 2014; Robinson E.L. et al., 2022; Conlon F.L. et al., 2023]. Женское сердце не является «уменьшенной копией» мужского, хотя имеет меньший размер и диаметр эпикардиальных артерий, вместе с тем большее количество КМЦ, более низкую скорость запрограммированной гибели миоцитов, меньшее количество субъединиц ионных каналов и ряд других отличий [Pierre S.R. et al., 2022].

Установлено, что патофизиология ХСН различается в зависимости от пола: у мужчин преимущественно наблюдается снижение сократительного резерва миокарда, что, в свою очередь способствует прогрессированию систолической дисфункции. В женской популяции ХСН наибольшее значение имеет снижение податливости стенки ЛЖ и, следовательно, развитие ДД [Petre R.E. et al., 2007; Pierre S.R. et al., 2022]. По нашим данным, эхокардиографические параметры у мужчин с ДФ ХСНсФВ характеризовались более значимой гипертрофией, достоверно большими линейными и объемными размерами полостей сердца, ММЛЖ, а также достоверным уменьшением ФВ ЛЖ в сравнении с женщинами с диабетом и с группой мужчин без диабета. Подобные результаты получены и в ранее опубликованных работах [Chung A.K. et al., 2006; Sorimachi H. et al., 2019]. Оценка ИГФ ЛЖ у пациентов с ДФ ХСНсФВ продемонстрировала его значимое

снижение у мужчин по сравнению с женщинами. Прогностическая роль пол-ассоциированного изменения уровня данного индекса требует дальнейшего уточнения. Таким образом, в нашем исследовании на макроуровне сердце мужчин с ХСН продемонстрировало большую чувствительность к хронической гипергликемии, приводящей к выраженному ремоделированию как его левых, так и правых камер по данным ЭХО-КГ, чем миокард женщин.

При сравнительном анализе результатов ЭХО-КГ с оценкой диастолической функции нами установлено, что у пациентов с ДФ ХСНсФВ чаще встречалась ДД 2 типа, с существенным преобладанием в диабетической когорте женщин. Распространенность ДД 2-го типа у больных с ДФ ХСНсФВ 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].

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 с некоторой тенденцией к более высокой частоте встречаемости в диабетической популяции. Согласно данным литературы, описано превалирование как концентрической гипертрофии в типах ремоделирования при ХСНсФВ [Dunlay S.M. et al., 2019; Клинические рекомендации по ХСН, 2020], так и одинаковая встречаемость концентрической и эксцентрической гипертрофии миокарда ЛЖ [Lewis G.A. et al., 2017], ранее считавшейся типичной для фенотипа ХСНнФВ. При этом эксцентрическая гипертрофия характеризуется продольным и поперечным увеличением диаметра КМЦ (т.е. пропорционально), а концентрическая – поперечным с сохранением длины сердечных миоцитов [Gerdes A.M., 2002]. Есть мнение, что различия в формировании типов ремоделирования миокарда обусловлены особенностями активации сигнальных путей различных факторов роста [Gerdes A.M., 2002], на которые может существенно влиять длительная гипергликемия.

Нами установлены особенности динамики эхокардиографических параметров в зависимости от тяжести течения ХСН (по ФК) с учетом пола и наличия диабета. Интересным наблюдением является факт того, что увеличение ФК при ДФ ХСНсФВ сопровождается уменьшением линейных и объемных показателей ЛЖ, массы миокарда на фоне увеличения правых отделов сердца и СДЛА у мужчин с диабетом. У женщин нарастание тяжести ХСН в нашем исследовании не приводило к значимым изменениям ЭХО-КГ параметров. Причина подобных различий, с одной стороны, может быть связана с отличием в исходном составе клеток мужского и женского сердца, половыми особенностями во взаимодействии клеток сердца с внеклеточным матриксом при повреждении, более низкой скоростью запрограммированной гибели КМЦ и высоким регенераторным потенциалом миокарда у женщин [Mallat Z. et al., 2001; Legato M.J. et al., 2010; Walker C.J. et al., 2021]. С другой, на наш взгляд, влиянием более выраженного ожирения, стеатоза сердца и липоапоптоза КМЦ у мужчин при СД2Т и ХСНсФВ в нашем исследовании, приводящие, как описано ранее, к прогрессированию фиброза с развитием рестриктивных нарушений [Mellor K. M. et al., 2015; Yap J. et al., 2019; Kanamori H. et al., 2021]. Изменения ЭХО-КГ параметров при увеличении ФК ХСН, подобные нашим пациентам, описаны и другими авторами [Kou S. et al., 2014].

Необходимо отметить, что независимо от тяжести течения ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, наблюдалась общая тенденция к более значимому уменьшению ФВ у мужчин и ухудшению диастолической дисфункции в когорте женщин. Наши данные согласуются с результатами исследователей, показавших, что у мужчин с ХСН систолическая функция страдает сильнее [Sorimachi H. et al., 2019]. Превалирование ДД у женщин с ХСН, по мнению Barton M. et al. (2020), обусловлено в старшей возрастной группе ингибиованием кардиопротективного действия эстрогенов и развитием коронарной микрососудистой дисфункции.

Фенотипическое разнообразие синдрома ХСНсФВ мотивировало научное сообщество к изучению большого массива биомаркеров, связанных с ее различными патологическими сигнальными путями, включая ремоделирование

миокарда, системное воспаление, гибель КМЦ, окислительный стресс, ожирение и анемию [Vrabie A.M. et al., 2024]. Использование маркеров при ХСН является важным инструментом скрининга населения и стратификации риска, мониторинга течения заболевания, оценки эффективности лечения, а также осмыслиения ее сложной патофизиологии. Согласно действующим клиническим рекомендациям, NT-proBNP является основным диагностическим/прогностическим биомаркером ХСН [Клинические рекомендации по ХСН, 2020; González A. et al., 2022]. Вместе с тем продолжает дискутироваться ценность NT-proBNP как диагностической молекулы при фенотипе ХСНсФВ. Данный факт обусловлен, во-первых, «изменчивостью» его уровня под влиянием различных факторов (пол, возраст, ИМТ, сопутствующая патология и т.д.) [González A. et al., 2022], а во-вторых, фенотипической неоднородностью самой ХСНсФВ [Драпкина О.М. и др., 2024]. Это формирует потребность в поиске новых высокочувствительных биомаркеров или их панелей, потенциально полезных для отдельных субфенотипов ХСНсФВ.

Согласно результатам выполненной работы, содержание NT-proBNP соответствовало нормальным значениям в группе контроля (без ХСНсФВ) и оказалось значимо высоким у пациентов с ХСН, не отличаясь достоверно в группах с/без СД2Т и с учетом половой принадлежности. По данным литературы у женщин как в здоровой популяции, так и среди страдающих ХСН, уровень NT-proBNP выше, чем у мужчин [McDonagh, T.A. et al., 2021; Bayes-Genis A. et al., 2022]. Отсутствие гендерных различий в концентрации NT-proBNP в нашем исследовании, возможно, обусловлено клиническими особенностями участников выборки с высокой распространенностью ожирения в когорте женщин с ХСНсФВ [Beleigoli A.M. et al., 2009]. При этом в группе женщин с ДФ ХСНсФВ нарастание тяжести заболевания сопровождалось достоверным увеличением концентрации NT-proBNP, а в группе мужчин с разным ФК различий не обнаружено.

Известно, что НУП активно секретируются в ответ на рост «напряжения» стенок предсердий и желудочков [Castiglione V. et al., 2022; González A. et al., 2022]. Развитие патологической гипертрофии сердца, характерное для ДФ ХСНсФВ, сопровождается ограничением поступления глюкозы в КМЦ, а также

повышением окисления СЖК с формированием стеатоза сердца. Синтез НУП в таких условиях может компенсаторно возрастать, принимая активное участие в регуляции энергетического баланса сердца и повышая чувствительность тканей к инсулину, препятствуя, таким образом, развитию инсулинерезистентности [Kerkelä R. et al., 2015]. Несмотря на то, что хроническая гипергликемия является дополнительным фактором, стимулирующим секрецию НУП, отсутствие значимого роста его концентрации при ДФ ХСНсФВ в нашей работе требует дальнейшего изучения.

Нами установлено, что уровень NT-proBNP положительно коррелировал с возрастом, индексом коморбидности и отрицательно с ТШХ. 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 выполненном исследовании может быть связано с особенностями ремоделирования миокарда при изучаемом фенотипе ХСНсФВ.

Поиск общих патофизиологических сигнальных путей, объединяющих ХСНсФВ и СД2Т, привел нас к изучению окситоцинергической системы, имеющей плейотропный протективный потенциал при различной кардиометаболической патологии [Ding C. et al., 2019; Jankowski M. et al., 2020]. Важность Ох в поддержании гомеостаза сердечно-сосудистой системы связана с открытием его локального синтеза в сердце и наличием ОхR на КМЦ и эндотелии сосудов [Jankowski M. et al., 2020]. Участие Ох в метаболизме глюкозы, синтезе инсулина в поджелудочной железе и регуляции массы тела свидетельствует о его роли в патофизиологии СД2Т, продемонстрированной как в экспериментальных моделях, так и в некоторых клинических исследованиях [Ding C. et al., 2019]. В ряде работ показано, что окситоцинергическая система и НУП тесно взаимодействуют между собой, контролируя сосудистый гомеостаз и обеспечивая кардиопротекцию через центральные и периферические механизмы [Jankowski M. et al., 2016].

Данных о роли Ох и окситоцинергической системы в патофизиологии ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, при анализе отечественной и зарубежной литературы нами не обнаружено. По результатам проведенной работы были получены интересные факты о динамике уровней Ох в зависимости от наличия ХСН и тяжести ее течения, СД2Т и пола.

Нами установлено, что у пациентов контрольной группы Ох оказался значимо выше в сравнении с пациентами с ХСН с/без СД2Т. Есть данные о снижении уровня Ох с увеличением возраста [Plasencia G. et al., 2019]. Quintana D.S. et al. (2024) показали, что снижение концентрации эстрогенов и тестостерона в крови может замедлять скорость передачи сигналов Ох. Вместе с тем, физиологический уровень эстрогенов в крови обладает потенцирующим действием, повышая синтез мРНК Ох в ядрах гипоталамуса [Quintana D.S. et al., 2024].

В нашем исследовании в когорте с ДФ ХСНсФВ наблюдалось значимое снижение уровня Ох в крови по сравнению с пациентами с ХСН без диабета, что расценивается нами, как повышенный расход Ох, а также вероятное истощение центральных и локальных резервов его синтеза в условиях хронической гипергликемии и длительного «вялотекущего» воспаления. Данная гипотеза связана с известными фактами о том, что рост концентрации глюкозы крови стимулирует выработку Ох, выступающего в роли регулятора ее метаболизма, с целью устранения энергетического дисбаланса в тканях. С одной стороны, это происходит в результате повышения чувствительности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы к инсулину под действием Ох [Ding C et. al., 2019], а с другой, за счет стимуляции поглощения глюкозы непосредственно сердечными миоцитами через активацию инсулиннезависимого PI3-киназного пути [Jankowski M, et. al., 2016].

Существенно низкие значения Ох в крови у женщин с ХСН и диабетом в сравнении с мужчинами 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 ДФ ХСНсФВ у мужчин сопровождалось достоверным ростом, а у женщин тенденцией к росту уровня Ох в крови. Можно предположить, что это связано с включением резервных механизмов его локального синтеза в других органах в ответ на нарастание тяжести ХСН.

Корреляционный анализ уровня Ох крови с клиническими данными при ДФ ХСНсФВ показал достоверные отрицательные взаимосвязи с возрастом, ИМТ, АГ 3 степени, коморбидной нагрузкой и качеством жизни у пациентов обоего пола, при этом у мужчин выявлена положительная корреляция с ХСН, а у женщин отрицательная с анамнезом ИМ. Данный факт подтверждает особую роль окситоцинергической системы в патофизиологии различных ССЗ и ХСН [Jankowski M. et al., 2020; McCook O. et al., 2021].

Согласно литературным данным, существует локальный синтез Ох в сердце, почках, половых железах, ЖКТ и коже, а его рецепторы есть на поверхности большинства клеток организма [Hong S.M. et al., 2021]. Экспериментальные и клинические исследования показали, что недостаток Ох и экспрессии его рецепторов способствуют развитию ожирения даже при нормальном потреблении пищи и двигательной активности [Ding C. et al., 2019]. В нашем исследовании установлено, что высокая распространенность заболеваний ЖКТ и прогрессирование ХБП у мужчин с ДФ ХСН сопровождалась снижением содержания Ох в крови. У женщин низкая концентрация Ох ассоциировалась с ростом частоты нарушений ритма сердца и более длительным периодом постменопаузы, что согласуется с данными Korkmaz H. et al. (2023).

Известно, что молекула Ох ранее продемонстрировала антидиабетическое и анаболическое действия [Klement J. et al., 2017], стимулируя поглощение глюкозы скелетными мышцами [Zhang L. et al., 2017], жировой тканью [Gajdosechova L. et al., 2014], КМЦ [Florian M. et al., 2010], активируя экспрессию мРНК глюконеогенеза в печени [Altirriba J. et al., 2014]. В других работах показано прямое действие Ох на секрецию инсулина и глюкагона в поджелудочной железе [Florian M. et al., 2010]. В нашем исследовании содержание Ох в крови

отрицательно коррелировало с уровнем глюкозы и ТАГ. Во многих работах продемонстрированы противовоспалительные и антиатерогенные эффекты Ох [Nation D.A. et al., 2010; Szeto A. et al., 2013], что согласуется с нашими данными.

Примечательно, что у мужчин с диабетом и ХСН в нашем исследовании обнаружена отрицательная корреляция между уровнем Ох и содержанием НТ-проБНР в крови, что подчеркивает сложные взаимосвязи двух кардиопротективных систем. Подобные результаты описали Plante E. et al. (2015): Ох активировал экспрессию ОхР, а также секрецию предсердного и мозгового НУП, предотвращая нарушение систолической и диастолической функции сердца у мышей с ожирением и СД.

Нами определены гендерные особенности взаимосвязей Ох с показателями ЭХО-КГ. У женщин выявлены более сильные отрицательные корреляции Ох с толщиной ЗС ЛЖ, МЖП, ИММЛЖ, а у мужчин с ТМЖП 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 и обратная – с частотой эксцентрической гипертрофии. Вероятно, это связано с антигипертрофическим действием окситоцина посредством активации сигнального пути цГМФ - протеинкиназы G [Gutkowska J. et al., 2014; Jankowski M. et al., 2020].

Таким образом, анализ доступных нам клинических исследований показал, что изучение патогенетической роли окситоцина у пациентов обоего пола с ХСНсФВ нами проведено впервые. Вместе с тем результаты нашей работы согласуются с выводами других авторов о многогранной кардиопротективной роли Ох при различной кардиометаболической патологии [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 диагностическое 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 (световая микроскопия, морфометрия и иммуногистохимия) у пациентов обоего пола с диабетическим фенотипом ХСНсФВ. Некоторые исследователи продемонстрировали, что в условиях хронической гипергликемии происходят особые клеточные и молекулярные изменения в сердце [Караваев П.Г. и др., 2019]. Развитие ДКМ обусловлено инициацией каскада тесно взаимосвязанных между собой процессов, включающих гипергликемию, инсулинерезистентность, накопление конечных продуктов гликозилирования, оксидативный стресс, активацию провоспалительных цитокинов и РААС, ремоделирование внеклеточного матрикса миокарда, гипертрофию КМЦ, микроваскулярную дисфункцию и патологический метаболизм в сердце [Althunibat O.Y. et al., 2019; Jia G. et al., 2018; Sakashita M. et al., 2021].

Анализ миокарда УПП у пациентов с ХСНсФВ независимо от наличия СД2Т, половой принадлежности и тяжести течения выявил общие закономерности его структурно-функциональных изменений, характеризующиеся выраженным гетероморфизмом сердечных миоцитов, патологической реорганизацией клеток стромы и сосудов микроциркуляторного русла. Универсальные патологические процессы в миокарде в ответ на повреждающие факторы различной этиологии описаны и другими исследователями [Azevedo P.S. et al., 2015; Калюжин В.В. и др., 2016]. В то же время морфологический профиль миокарда пациентов с ДФ ХСНсФВ имел и свои отличительные особенности, характеризующиеся гиперплазией цитоплазмы КМЦ на фоне уменьшения площади их ядер, что на наш взгляд, связано с активацией адаптационного потенциала клеток. Наше мнение согласуется с выводами Bacova B.S. et al. (2022) считающими, что развитие гипертрофии КМЦ обусловлено снижением общего числа клеток в условиях повреждения миокарда, являясь механизмом защиты. Однако рост числа гипертрофированных КМЦ в миокарде может способствовать и прогрессированию дисфункции сердца.

На сегодняшний день КМЦ рассматриваются не как «пассивные» мишени, а как «активные» участники ремоделирования миокарда при СД2Т [Filardi T. et al., 2019]. Dyntar D. et al. (2006) установили, что гипергликемия приводит к увеличению длины сердечных миоцитов, но не ширины. В миокарде животных с диабетом КМЦ располагаются более свободно, межклеточные пространства шире, чем в миокарде животных без диабета, что снижает межклеточное взаимодействие. Кроме того, было показано, что гипергликемия приводит к нарушению образования миофибрилл (тяжелые цепи саркомерного белка миозина,  $\alpha$ -актина) и чем продолжительнее воздействие, тем скучнее миофибриллярный аппарат. Такие миоциты заполнены актиновым цитоскелетом, но поперечная исчерченность у них утрачена [Dyntar D. et al., 2006].

Хроническая гипергликемия является самостоятельным патологическим фактором роста гипертрофии, повышения жесткости КМЦ [Michaelson J. et al., 2014; Paulus W.J. et al., 2021]. 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 ИФР-1 [Yap 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. Известно, что с помощью регуляторов клеточного цикла, таких как циклин или циклин-зависимые киназы, при патологии оставшиеся КМЦ поддерживают передачу сигналов пролиферации [Chatterjee N.A. et al., 2021]. Это свидетельствует о том, что наряду с механизмами дезадаптации в сердце активируются компенсаторно-приспособительные реакции. Одним из таких механизмов, по нашему мнению, является наличие 2-х и 3-х ядерных КМЦ. В нашем исследовании многоядерные КМЦ обнаружены в миокарде и мужчин, и женщин с ХСН.

На фоне гипертрофированных участков миокарда у исследуемых пациентов встречались зоны с атрофическими и дистрофически измененными сердечными миоцитами, что обусловлено, по нашему мнению, снижением регенераторно-

пластического потенциала сердца в условиях СД2Т и ХСНсФВ. В литературе представлены данные о том, что появление атрофически измененных КМЦ связано с преобладанием скорости распада белка над его синтезом [Heckle M.R. et al., 2016; Sudi S.B. et al., 2019], что может быть связано с активацией аутофагии [Liu H. et al., 2015; Corsetti G. et al., 2019] и в меньшей степени процессов апоптоза КМЦ [Del Re D.P. et al., 2019]. Считается, что зоны миоцитов с просветлением цитоплазмы представляют собой вакуолярную дистрофию миокарда и, по мнению ряда авторов, являются признаком аутофагии [Corsetti G. et al., 2019]. Известно, что в здоровом сердце базальный уровень аутофагии играет важную роль в поддержании его нормальной функции и морфологии. При этом ее чрезмерная активация приводит к клеточной дисфункции и связана с различными формами каспаз-независимой гибели клеток [Liu Y. et al., 2018]. Хроническая гипергликемия, гиперинсулинемия и другие метаболические факторы при СД нарушают сигнальные пути аутофагии, переключая ее с кардиопротективной роли на аутофагическую гибель КМЦ [Xie J. et al., 2016; Лискова Ю.В. и др., 2023].

Клинические и экспериментальные исследования продемонстрировали вклад не только аутофагии, но и других видов программированной клеточной смерти в развитие и прогрессирование ДКМ и ХСНсФВ [Лискова Ю.В. и др., 2023; Jankowski J. et al., 2024]. Апоптоз является одной из наиболее изученных подпрограмм регулируемой клеточной гибели. СД может нарушать антиапоптотические внутриклеточные сигнальные каскады, участвующие в защите миокарда, приводя к образованию большого количества различных индукторов апоптоза [Varela R. et al., 2021]. В нашем исследовании помимо гипертрофии и высокого пролиферативного потенциала КМЦ, другой отличительной особенностью морфологического профиля миокарда пациентов с ДФ ХСНсФВ стало значимое преобладание апоптотической доминанты. В работе Dyntar D. et al. (2006) показана избыточная экспрессия апоптотических белков в миокарде в ответ на хроническую гипергликемию. Другими авторами установлено, что у пациентов с СД2Т в биоптатах миокарда экспрессия маркеров апоптоза КМЦ была в 85 раз выше, чем в группе без диабета [Kuethe F. et al.,

2007]. На наш взгляд, запуск апоптотической гибели клеток у больных с ДФ ХСНсФВ может идти преимущественно по внутреннему пути. Главенствующую роль в его активации играет окислительный и стресс ЭПР, приводящий к дисфункции митохондрий в результате дисбаланса между про- (Bax, BH3) и антиапоптотическими (Bcl-2, Bcl-xL) факторами [Park W. et al., 2023]. Это подтверждается полученными нами результатами по существенному снижению антиапоптотического маркера bcl-2 в миокарде пациентов с ДФ ХСНсФВ.

Необходимо отметить наличие особенностей ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда при ДФ ХСНсФВ. Стромальные изменения миокарда сопровождались достоверно более высокой экспрессией OxR и увеличением ОП капилляров по сравнению с группой без СД2Т, что можно расценить как активацию компенсаторных механизмов в ответ на патологические стимулы. Вместе с тем, уровень фиброзирования миокарда не зависел от наличия СД и был сопоставим в группах. В литературе описаны замещающий (в результате некроза и ПКС КМЦ); интерстициальный (вследствие избыточного синтеза межклеточных веществ и коллагена, а также в результате взаимодействия продуктов гликозилирования с белками внеклеточного матрикса) и периваскулярный фиброз [Mellor K.M. et al., 2015], диагностированные у наших пациентов в миокарде УПП. Помимо увеличения стромальных компонентов в миокарде, нередко нам встречались участки макрофагальной инфильтрации, которые, по мнению Kanamori H. et al. (2021), могут быть результатом системного воспаления. Определялись зоны сладжа форменных элементов крови в просвете сосудов, что, на наш взгляд, можно рассматривать в качестве признаков застойных явлений и предрасположенности к тромбозу.

В последние десятилетия систематизируются данные о различиях в мужском и женском фенотипах ХСН с уникальными для каждого пола факторами риска, эпидемиологией, прогнозом и эффективностью терапии [Meyer S. et al., 2013]. Согласно проведенному нами исследованию, биологический пол вносит существенные особенности в структурно-функциональные изменения миокарда при ХСНсФВ. Нами установлено, что морфологический профиль женщин с ДФ

ХСН 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 меньшего диаметра синусоидов. 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. Отдельного внимания заслуживает малоизученная венозная система сердца. Известно, что сосуды Вьессена-Тебезия являются анастомозами между большим и малым кругами кровообращения. Анастомозирование с формированием коллатерального кровотока рассматривается рядом авторов в качестве механизма кардиопротекции в ответ на повреждение сердца [Лискова Ю.В. и др., 2018]. Механизм спазмирования сосудов Вьессена-Тебезия с формированием локальных сужений в миокарде женщин и их роль в общей патофизиологии ХСНсФВ остаются неясными и требуют дальнейших исследований. Тем не менее необходимо отметить, что уровень фиброза миокарда был сопоставим у пациентов обоего пола при ДФ ХСН с некоторой тенденцией к преобладанию в группе мужчин.

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 пролиферативного потенциала КМЦ и более значимую экспрессию OxR. Межполовые различия в морфологической картине миокарда у пациентов с ДФ ХСНсФВ нам не представилось возможным сопоставить с данными литературы ввиду их отсутствия. Но мы предполагаем, что половые особенности реорганизации миокарда при ДФ ХСН связаны с рядом общих факторов: исходными различиями в составе клеток сердца, сохраняющимися при старении и патологии; влиянием половых гормонов на сигнальные пути ремоделирования миокарда; участием генов; микроРНК и эпигенетики [Martin T.G. et al., 2024].

Недавно определены половые различия в составе типов сердечных клеток. На сегодняшний день обнаружено преобладание желудочковых сердечных миоцитов и фибробластов, сопоставимое число предсердных кардиомиоцитов, перицитов и гладкомышечных клеток сосудов, меньшее число эндотелиальных, миелоидных и лимфоидных клеток в миокарде женщин по сравнению с мужчинами [Litviňuková M. et al., 2020; Oatmen, K.E. et al., 2020; Walker CJ. et al., 2021].

Известно, что эстрогены обладают антигипертрофическими и антифибротическими эффектами, взаимодействуя с собственными рецепторами ER $\alpha$  и  $\beta$  на поверхности КМЦ, клеток стромы и запуская каскад реакций, модулирующих активность PI3K/Akt, МАРК [Ober C. et al., 2008]. Циркулирующие уровни эстрогенов и чувствительность к ним клеток резко снижаются у постменопаузальных женщин до уровней, соответствующих таковым у мужчин аналогичного возраста [Pedram A. et al., 2013]. Прогрессирующее снижение концентрации эстрогенов приводит к потере их защитных механизмов и повышает риск развития гипертрофии миокарда, связанной с увеличением выработки АФК [Wang L. et al., 2015]. Это в какой-то мере объясняет преобладание гипертрофированных КМЦ в миокарде женщин с ДФ ХСНсФВ в сравнении с мужчинами.

В норме взаимодействие эстрогенов с собственными рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток сосудов приводит к фосфорилированию и активации eNOS и, следовательно, к выработке NO, обладающего сосудорасширяющим действием [Haynes M.P. et al., 2003], а также экспрессии ферментов циклооксигеназы-1 и простациклинсинтазы, используемых для выработки простациклина (PGI2), ещё одного важного вазодилатирующего вещества [Sobrino A. et al., 2010]. Кроме того, посредством активации сигнала, опосредованного фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), эстрогены стимулируют механизмы ангиогенеза [Jesmin S. et al., 2010]. В исследовании Harada N. et al. (1999) показано, что эндотелий способен экспрессировать ароматазу, ключевой фермент на пути синтеза эстрогена, что позволяет

предположить, что сосудистая система способна к его локальному биосинтезу в условиях дефицита. Существуют негеномные механизмы и другие коактиваторы эстрогеновых рецепторов (инсулин, некоторые факторы роста и др.), что отчасти может объяснить более высокую объемную плотность капилляров у женщин в сравнении с мужчинами. Другой гипотезой полового диморфизма МЦР является повышенная чувствительность сосудов к различным стрессорным факторам и прогрессирование интерстициального фиброза в миокарде у женщин с увеличением возраста [Martin T.G. et al., 2024].

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. Однако, у женщин с ДФ ХСН экспрессия маркеров апоптоза оказалась значимо выше, а антиапоптотических путей ниже, чем у мужчин. Вероятно, это связано с ингибированием сигнального пути PI3K/Akt и защитных механизмов вследствие как гипоэстрогении [Patten R.D. et al., 2004], так и аномальной активации сигнальных путей, опосредованных инсулином и семейством инсулиноподобного фактора роста в миокарде постменопаузальных женщин с диабетом [Martin T.G. et al., 2024].

Х- и Y-хромосомы содержат приблизительно 800 генов и 78, кодирующих различные белки, экспрессия которых в негонадных тканях может способствовать половым различиям. Транскриптомный анализ миокарда ЛЖ в нескольких исследованиях обнаружил отличия в экспрессии кардиальных генов, зависящие от пола: 126 генов были экспрессированы в женских сердцах, при этом у мужчин были активны только 54 гена [Mayne B.T. et al., 2016; InanlooRahatloo K. et al., 2017]. Роль генов Х и Y- хромосом в ремоделировании сердца остается до конца неизвестной, представляя собой важное направление для будущих исследований.

В литературе представлено крайне мало данных о влиянии тяжести течения ХСНсФВ на моррофункциональную реорганизацию миокарда у пациентов с

СД2Т. Согласно данным нашей работы, прогрессирование ХСН сопровождается нарастанием признаков патологического ремоделирования миокарда. В проведенном исследовании миокард мужчин с увеличением ФК ДФ ХСНсФВ характеризовался уменьшением размеров сердечных миоцитов и их ядер, нередко с признаками пикноза, что отмечено в других работах [Tan W. et al., 2021]. Кроме того, наблюдалось значимое уменьшение числа двуядерных КМЦ, что на наш взгляд, говорит о снижении пластичности миокарда и истощении компенсаторных процессов в условиях хронической гипергликемии. На этом фоне наблюдалось существенное снижение ОП КМЦ и нарастание ОП соединительнотканых элементов стромы, что согласуется с другими авторами [Pezel T. et al., 2021]. Значительных изменений претерпевало МЦР миокарда. Известно, что гипергликемия – один из ключевых факторов ЭД: глюкоза стимулирует синтез АФК эндотелиальными клетками, а также гликозилирование ингибитирует eNOS, ангиогенез и нарушает митохондриальную функцию [Tayanloo-Beik A. et al., 2021]. В условиях хронической гипергликемии развивается системная эндотелиопатия и нарушение сосудистой стенки на всех ее уровнях с развитием микрососудистой коронарной дисфункции [Dhulekar J. et al., 2018]. 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. Kanamori H. et al. (2021) описали, что утолщение базальной мембранны капилляров нарушает приток кислорода и питательных веществ, усугубляя метаболические нарушения в миокарде и приводя к дисфункции КМЦ вследствие гипоперфузии.

Миокард женщин с диабетом показал иную динамику морфологических показателей в зависимости от ФК ХСН. У женщин наблюдалось значимое увеличение количества гипертрофированных сердечных миоцитов и тенденция

роста ОП КМЦ при нарастании тяжести ДФ ХСНсФВ. Гипертрофические изменения КМЦ при диабетическом повреждении сердца могут быть обусловлены как гипергликемией [Paulus W.J. et al., 2021; González A. et al., 2022], так и прогипертрофической активностью инсулина [Yap J. et al., 2019]. Увеличение числа двуядерных КМЦ в миокарде, на наш взгляд, говорит о сохранности регенераторного потенциала КМЦ в женском сердце даже при нарастании тяжести СН. Однако в отличие от мужчин, прогрессирование ХСН у женщин сопровождалось снижением ОП капилляров в миокарде УПП, что, вероятно, связано с отставанием механизмов ангиогенеза на фоне возрастающего объема паренхимы сердца. Кроме того, наблюдалось компенсаторное увеличение диаметра и толщины стенок артериол, диаметра синусоидов, что свидетельствует о значительной перестройке МЦР в условиях гипергликемии, что отражено в работах других исследователей [Dhulekar J. et al., 2018; Kanamori H. et al., 2021].

Общей тенденцией морфологических фенотипов миокарда мужчин и женщин с нарастанием тяжести ДФ ХСН являлось активация апоптоза на фоне ингибирования антиапоптотических механизмов, усиление регенераторного потенциала КМЦ и значимо высокий уровень экспрессии OxR. При этом в миокарде женщин с диабетом количество сердечных миоцитов с высоким уровнем экспрессии OxR было гораздо больше, а с низкой и умеренной - меньше, чем у мужчин. 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, ростом с умеренной и сопоставимым уровнем высокой экспрессии. У женщин при нарастании тяжести от ФК II к ФК III возрастило количество КМЦ с высокой экспрессией OxR, а с легкой и умеренной снижалось. Экспрессия OxR в миокарде и ее динамика при утяжелении ХСН демонстрируют важное значение

окситоцинергической системы в патогенезе заболевания и в поддержании гомеостаза миокарда.

Роль Ох в патогенезе диабетического фенотипа ХСН подтверждается наличием его тесных взаимосвязей с большим количеством данных комплексного гистологического анализа миокарда УПП в нашем исследовании. Нами установлена обратная связь уровня Ох с размером сердечных миоцитов у больных с ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т. Вместе с тем КМЦ женщин продемонстрировали более сильные связи с уровнем Ох, чем у мужчин, что, на наш взгляд, демонстрирует пол-специфическую чувствительность к молекуле Ох. Jankowski M. et al. (2020) считают, что Ох поддерживает морфологическую целостность КМЦ в условиях повреждения (воспаление, окисление, ишемия) путем ингибирования патологической гипертрофии клеток и снижения их жесткости. Более того, описано, что Ох также способствует сохранению/восстановлению структуры и функции сердечных миоцитов путем подавления воспаления в миокарде и улучшения функции митохондриального аппарата клеток [Buemann B. et al., 2020; Jankowski M. et al., 2020]. Нами обнаружено, что рост уровня Ох в крови коррелировал со снижением экспрессии caspase-3 и ростом активности bcl-2 у пациентов обоего пола. Данный факт подтверждается ранее описанным ингибирующим влиянием Ох на апоптоз клеток через активацию защитных киназных путей (PI3K/Akt, MEK1/ERK<sub>1/2</sub>, AMPK) и NO в миокарде [Liu H. et al., 2015]. Установленная нами отрицательная взаимосвязь умеренной силы уровня Ох с экспрессией ki-67 (маркера пролиферации клеточных субпопуляций) находит объяснение в работе Wasserman A.H. et al. (2022). Ученые показали, что Ох стимулирует пролиферативные процессы в сердце через сигнальный путь TGF-β в эпикарде, увеличивая пул эпикардиальных клеток-предшественников [Wasserman A.H. et al., 2022].

Снижение кардиопротективных эффектов Ох на фоне истощения резервов его синтеза при СД приводит к прогрессированию гипертрофии КМЦ, наблюдающейся по данным морфометрии миокарда у обследованных нами пациентов и, соответственно, к существенным изменениям геометрии сердца по

результатам ЭХО-КГ. Выраженное ремоделирование миокарда при ДФ ХСНсФВ на молекулярном уровне может быть обусловлено снижением активности сигнальной системы циклического гуанозинмонофосфата, активируемой НУП и NO. Кроме того, поддерживаемое СД хроническое субклиническое воспаление, вероятно, запускает развитие эндотелиальной дисфункции (снижение синтеза NO и увеличение активных форм кислорода), что также приводит к снижению активности гуанилатциклазы и протеинкиназы G [Paulus W.J. et al., 2021]. По данным литературы антигипертрофические эффекты Ох осуществляются, как через паракринные механизмы путем повышения секреции НУП, NO, циклического гуанозинмонофосфата, так и аутокринно через прямое влияние на ОхR КМЦ [Jankowski M. et al., 2016].

Таким образом, наше исследование продемонстрировало, что хроническая гипергликемия вносит существенные изменения в морфологический фенотип пациентов с ХСНсФВ в сочетании с СД2Т, характеризующийся межполовыми особенностями, многие из которых требует дальнейшего изучения. Низкий уровень Ох в крови с одновременным ростом экспрессии его рецепторов в КМЦ, тесная взаимосвязь Ох с большинством молекулярных маркеров миокарда при ДФ ХСНсФВ, подтверждают его важную роль в ремоделировании сердца.

Несмотря на большой интерес научной общественности к нейропептиду окситоцину, как важной кардиопротективной молекуле, его применение, согласно инструкции к препаратуре, в настоящее время все еще ограничено рамками акушерско-гинекологической практики. Данный факт воодушевил нас к изучению эффектов Ох на миокард при моделировании ХСНсФВ в сочетании с СД2Т в эксперименте. Анализ литературных источников показал, что исследование патогенетических механизмов структурно-функциональных изменений миокарда, развивающихся при ХСН и СД2Т, а также способов их терапевтической коррекции проводится с использованием экспериментальных моделей отдельных монопатологий. Сложность патогенеза ХСНсФВ, значимый вклад сопутствующих заболеваний в ее развитие, вызывает необходимость в разработке комбинированных моделей, позволяющих имитировать многофакторные условия

формирования ХСН у реального пациента. При рассмотрении проведенных ранее исследований в экспериментальной кардиологии и патентов на изобретение нами не было обнаружено конкретных рекомендаций и способов моделирования сочетанной патологии. Отсутствие экспериментальной модели ЭСН, ассоциированной с ЭСД2Т, на наш взгляд, приводит к трудностям в изучении сложных молекулярных сигнальных путей ее развития, прогрессирования, разработки эффективных методов целенаправленного воздействия на общие патогенетические пути, трансляции результатов в клиническую практику. Таким образом, нами впервые был разработан способ моделирования ЭСН+ЭСД2Т [Старченко А.Д. и др., 2024].

Этапность трансляционной модели позволила воспроизвести одновременно ряд важных звеньев патогенеза ХСН в сочетании с СД2Т. Включение в эксперимент 12-месячных крыс обоего пола дало возможность учесть фактор старения и половые особенности в развитии ремоделирования миокарда. Длительное применение ВЖД у крыс привело к развитию алиментарного ожирения и, соответственно, к инсулинерезистентности, лежащей в основе патогенеза СД2Т [Байрашева В.К. и др., 2016]. Использование в качестве цитотоксического агента СТЗ было обосновано его избирательной тропностью к  $\beta$ -клеткам поджелудочной железы, проникновение внутрь которых осуществляется посредством белка-переносчика GLUT-2. Данный препарат обладает низкой панкреатотоксичностью, что обеспечивает более высокую жизнеспособность экспериментальных животных [Яшанова М.И. и др., 2019]. Выбор дозы СТЗ 40 мг/кг был обусловлен тем, что более высокие дозы (50 – 65 мг/кг) приводят к быстрому массивному развитию некроза  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и, как правило, развитию абсолютной инсулинопении, что характерно для патофизиологии СД 1 типа, а более низкие дозы (20 – 30 мг/кг) – к нестабильным нарушениям углеводного обмена, по типу нарушения толерантности к глюкозе [Байрашева В.К. и др., 2016]. Введение только одного СТЗ, по данным литературы, приводит к необратимому повреждению  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, поэтому с целью цитопротекции в эксперименте он применялся в

комбинации с никотинамидом, защищающим  $\beta$ -клетки от повреждения [Islam M.S. et al., 2007]. Применение мезатона в сочетании с ежедневным плаванием до глубокого утомления в течение 14 дней инициирует длительную гиперактивацию нейрогуморальных систем (симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой), увеличение потребности миокарда в кислороде, последующее истощение адаптационных механизмов в организме животного, стойкое ремоделирование миокарда и развитие ХСН.

Описанная модель позволяет воспроизвести максимально соответствующее реальной клинической практике течение ДФ ХСН. Она дает возможность изучать механизмы структурно-функциональных изменений миокарда, развивающихся под влиянием ожирения, инсулинерезистентности, хронической гипергликемии, СД2Т, старения, гипертонии. Кроме того, предлагаемый способ позволяет исследовать механизмы медикаментозного и немедикаментозного воздействия различных средств и факторов на доклиническом этапе.

Развитие ЭСН, ассоциированной с ЭСД2Т, в нашем исследовании было подтверждено формированием характерных клинических симптомов и признаков у опытных крыс обоего пола, что соответствует результатам других авторов [Лискова Ю.В. и др., 2014; Самотруева М.А. и др., 2019]. Согласно данным ЭХО-КГ, у животных обоего пола развитие ЭСН сопровождалось достоверным снижением ФВ ЛЖ в среднем на 12-14%, независимо от наличия ЭСД2Т. При постинфарктном моделировании ХСН Байдюк Е.В. и соавт. (2014) определили снижение ФВ ЛЖ у крыс в среднем на 40%, а в работе Михайличенко В.Ю. и соавт. (2017) на 20%, что свидетельствует о более выраженном нарушении sistолической функции ЛЖ в других моделях. Кроме того, у животных в нашем эксперименте установлено повышение уровня NT-proBNP, что является на сегодняшний день «золотым стандартом» лабораторной диагностики ХСН [Клинические рекомендации ХСН, 2020], а также развитие стойкой гипергликемии, характерной для сахарного диабета [Дедов И.И. и др., 2023].

Анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных в экспериментальных группах выявил как общие тенденции, так и межполовые

особенности реорганизации миокарда при ЭСН+СД2Т. У крыс-самцов с ЭСН в сочетании с СД2Т наблюдалась значимо большая масса сердца по сравнению с самками всех групп и контролем, а у самок как с группой контроля, так и с группой ЭСН внутри пола. Толщина ЗС ЛЖ и ФВ ЛЖ в группах одного пола с ЭСН и ЭСН+ЭСД2Т достоверно не отличались, при этом характеризуясь несколько меньшими значениями у самок по сравнению с самцами.

Уровень NT-proBNP оказался закономерно более высоким при ЭСН и ЭСН+ЭСД2Т, чем у интактных животных, преобладая по величине у крыс-самцов. Интересным, на наш взгляд, стало изменение содержания Ох в крови у животных обоего пола. Отмечалось его достоверное повышение при ЭСН в сравнении с контрольной группой, а также существенное снижение при ЭСН+ЭСД2Т в сравнении с группой контроля и с ЭСН без диабета.

Структурно-функциональные изменения миокарда у животных с ЭСН характеризовались унифицированными патологическими процессами ремоделирования, описанными и другими исследователями: гетероморфизмом КМЦ, вакуолизацией их цитоплазмы, полиморфноклеточной инфильтрацией стromы, нарастанием фиброза, в том числе периваскулярного, склонностью к тромбообразованию в сосудах микроциркуляции [Непомнящих Л.М. и др., 1998; Лушникова Е.Л. и др., 2011; Лискова Ю.В. и др., 2013; 2014].

Особенности реорганизации миокарда у 12-месячных крыс обоего пола с ЭСН в сочетании с ЭСД2Т описаны нами впервые. С одной стороны изменения в миокарде для групп с ЭСН и ЭСН+СД2Т имели общие тенденции, характеризующиеся снижением ОП функционирующих КМЦ и нарастанием ОП стromальных соединительнотканых элементов у животных обоего пола по сравнению с интактными. Вместе с тем обращает на себя внимание более значимое увеличение ОП стromы у самцов с ЭСН+ЭСД2Т, что по мнению Oatmen K.E. et al. (2019), может быть связано с формированием аномального фенотипа фибробластов, устойчивого к апоптозу и разрушающего нормальный стromальный матрикс, заменяя его на фиброзную ткань. Можно предположить, что внеклеточный матрикс у особей мужского пола имеет большую

чувствительность к хронической гипергликемии. Другой особенностью ЭСН+ЭСД2Т является значимое снижение ОП капилляров по сравнению как с группой контроля, так и с ЭСН независимо от пола, что, вероятно, связано с ингибированием ангиогенеза в условиях гипергликемии [Dhulekar J. et al., 2018].

По-разному вели себя КМЦ в зависимости от половой принадлежности при моделировании ЭСН+ЭСД2Т. У самок чаще встречались гипертрофированные КМЦ, а у самцов – наоборот – уменьшение размера сердечных миоцитов и их ядер, кариопикноз. Данные отличия отчасти можно объяснить влиянием половых гормонов [Mahmoodzadeh S. et al., 2019; Prajapati C. et al., 2022], а также более выраженной компенсаторно-приспособительной реакцией миокарда у женского пола в условиях его повреждения [Bacova B.S. et al., 2022]. Некоторые ученые рассматривают увеличение гипертрофированных КМЦ в сердце в качестве особой стратегии, препятствующей развитию атрофии и прогрессирующего нарушения функции сердца [Chatterjee N.A. et al., 2021].

Миокард животных обоего пола с ЭСН и ЭСН+ЭСД2Т характеризовался значимой активацией про- и антиапоптотических молекулярных путей в сравнении с интактными крысами. Данный факт подтверждает важную роль апоптоза в развитии и прогрессировании ХСН [Jankowski J. et al., 2024]. Необходимо отметить, что у животных с ЭСН+ЭСД2Т наблюдалось снижение активности антиапоптотических механизмов (bcl-2), особенно выраженное у самок, на фоне сохраняющейся высокой экспрессии caspase-3 в КМЦ по сравнению с группой ЭСН. Park W. et al. (2023) показали, что гипергликемия, активируя внешний и внутренний молекулярные пути апоптоза, приводит к дисбалансу между про- и антиапоптотическими факторами.

На фоне развития ЭСН независимо от гипергликемии число ki-67-иммунопозитивных КМЦ в миокарде животных обоего пола значимо возрастало в сравнении с контрольной группой. Активация и ингибирование пролиферации сердечных миоцитов связана со многими патофизиологическими факторами и регуляторными генами, участвующими в развитии ДФ ХСНсФВ. Известно, что пластичность КМЦ играет важную роль в адаптационных реакциях сердца, таких

как ремоделирование миокарда и его репарация [Gong R. et al., 2021]. По мнению A.P. Beltrami et al. (2011), именно сохранение пролиферативного резерва миокарда помогает не потерять пул функционирующих КМЦ при ишемии и гипоксии.

Ранее учеными не оценивалось влияние хронической гипергликемии на регенераторную способность миокарда при моделировании ЭСН в сочетании с ЭСД2Т. По некоторым литературным данным гипергликемия приводит к повышению экспрессии ki-67 в молочных железах [Yan X. et al., 2022], эндометрии [Sancakli Usta C. et al., 2016] и, наоборот, может снижать пролиферацию КМЦ в сердце куриных эмбрионов [Jaime-Cruz R. et al., 2023]. В нашем исследовании гипергликемия оказывала разнонаправленное влияние на активность маркера ki-67 в миокарде в зависимости от пола. У самцов с ЭСН на фоне гипергликемии произошло снижение, а у самок - активация экспрессии белка ki-67 в КМЦ. На наш взгляд, рост экспрессии маркера пролиферации в КМЦ у самок свидетельствует о наличии более выраженного адаптационного резерва миокарда наряду с его патологическими изменениями. Данный факт подтверждается и большей устойчивостью женского пола к потере сердечных миоцитов в условиях повреждения ввиду меньшей выраженности апоптоза [Biondi-Zocca G. et al., 2005].

Оценка экспрессии мембранных OxR в КМЦ экспериментальных животных выявила единичные клетки в группе контроля и легкую степень экспрессии OxR в миокарде при ЭСН и ЭСН+ЭСД2Т с некоторым преобладанием в последней группе. Вероятно, это обусловлено более выраженной активностью рецепторов Ox в миокарде предсердий и физиологически более низкой в желудочках, что отмечают другие авторы [Khori V. et al., 2021].

Необходимость в разработке новых терапевтических подходов [Dunlay S.M. et al., 2019], одновременно эффективных для ХСН и СД2Т, привела нас к изучению нейропептида Ox, как потенциального цитопротективного средства. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях описано его положительное кардиометаболическое действие и рассматривается возможность

применения Ох при артериальной гипертензии, ишемии-реперфузии, атеросклерозе, диабете, ожирении и т.д. [Jankowski M. et al., 2020]. Однако влияние Ох на миокард при ДФ ХСН ранее не изучалось.

Исследование плейотропных эффектов системы Ох/OxR на сердечно-сосудистый и метаболический гомеостаз в нашей работе показало, что назначение Ох экспериментальным животным в течение 7 дней не приводило к значимому изменению веса, массы сердца, толщины ЗС ЛЖ у особей обоего пола с ЭСН+ЭСД2Т. Вместе с тем, Yamamoto S. et al. (2022) описали снижение массы тела крыс с метаболическим синдромом на фоне длительного приема окситоцина. На наш взгляд, данный факт может быть связан с разной длительностью режимов назначения препарата.

Гипогликемический эффект Ох, установленный в нашем исследовании, может быть обусловлен повышением чувствительности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и увеличением синтеза инсулина в ответ на поступление пищи [Klement J. et al., 2017], а также усилением утилизации глюкозы адипоцитами, клетками скелетной мускулатуры и сердечными миоцитами [Ding C. et al., 2019]. Кроме того, Ох может активировать поглощение глюкозы КМЦ через инсулиннезависимый сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназы [Florian M. et al., 2010].

Ранее Jankowski M. et al. (2020) показали снижение уровня натрийуретического пептида (ANP) на фоне введения Ох при ишемическом повреждении миокарда. Установленное в нашем исследовании значимое снижение концентрации NT-proBNP у животных с ЭСН+ЭСД2Т при введении Ох может быть связано с повышением его расхода на улучшение систолической функции сердца.

Интересным наблюдением, на наш взгляд, стали изменения морфологических профилей миокарда самцов и самок с ЭСН+ЭСД2Т при воздействии Ох. Морфологическая картина миокарда самцов с ЭСН+ЭСД2Т, получающих 7 дней Ох, характеризовалась увеличением доли гипертрофированных КМЦ, некоторой тенденцией в уменьшении ОП

стромальных элементов, в том числе, ОП капилляров, снижением апоптотической доминанты в миоцитах. Миокард самок с ЭСН+ЭСД2Т при действии Ох отличался большим увеличением диаметра ядер, чем размеров самих КМЦ, значимым снижением ОП стромы и ростом ОП капилляров, существенным снижением апоптоза КМЦ и активацией антиапоптотических механизмов.

Наличие пол-специфических эффектов Ох на миокард при ЭСН+ЭСД2Т может быть обусловлено рядом факторов. Во-первых, в проведенном исследовании у самцов было сильнее выражено висцеральное ожирение, чем у самок. Известно, что избыточное накопление жировой ткани способствует снижению активности окситоцинергической системы сердца [Kerem L. et al., 2021]. Во-вторых, в ряде источников описано, что эстрогены стимулируют высвобождение Ох и повышают экспрессию его рецепторов, а андрогены – ингибируют [Lehner M. et al., 2021]. Возможно, для более значимого эффекта Ох на миокард у особей мужского пола необходимо применение препарата в более высокой дозе, что требует дальнейшего уточнения.

Известные и подтвержденные нашим исследованием кардиопротективные эффекты Ох в виде ингибирования фиброза и активации васкулогенеза в миокарде, вероятно, обусловлены стимуляцией экспрессии полифункционального цитокина трансформирующего фактора роста бетта (TGF- $\beta$ ) и мобилизацией эпикардиальных клеток-предшественников в миокард [Wasserman A.H. et al., 2022]. Считается, что повышение активности TGF- $\beta$  улучшает функцию ЛЖ через регуляцию апоптоза и пролиферации клеток [Frantz S. et al., 2008].

Неясным является в нашем исследовании факт прогрессирования гипертрофии сердечных миоцитов и их ядер в миокарде животных с ДФ ЭСН на фоне введения Ох. Yang Y. et al. (2024) описали антигипертрофический эффект Ох, реализуемый через блокирование сигнальных путей JAK2/STAT3 и улучшение метаболизма глюкозы в сердце. Уменьшение пула гипертрофированных КМЦ в миокарде на фоне длительного введения окситоцина  $\geq 12$  недель продемонстрировано при ряде кардиометаболических заболеваний в других работах [Jankowski M. et al., 2016; Jankowski M. et al., 2020; Garrott K. et al.,

2017]. Противоположность наших результатов с данными литературы можно объяснить несколькими гипотезами. Одна из них связана с более коротким режимом введения Ох изучаемым экспериментальным группам, что могло повлиять на эффективность воздействия. Другая гипотеза связана с вероятным положительным влиянием Ох на метаболическое ремоделирование миокарда и перепрограммирование сигнальных путей патологической гипертрофии на адаптивные защитные механизмы физиологической гипертрофии КМЦ [Nakamura M. et al., 2018]. В этом случае молекулу Ох можно рассматривать в качестве эффективного модулятора неблагоприятного ремоделирования сердца, препятствующего последующему прогрессированию сердечной недостаточности. Безусловно, полученные данные и наши предположения требуют дальнейшего изучения Ох на различных экспериментальных моделях СН.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, 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 СН и СД2Т. Изучение окситоцинергической системы, выявленные тесные взаимосвязи окситоцина с клиническими, лабораторно-инструментальными данными, морфологическими и молекулярно-генетическими маркерами реорганизации миокарда, дают возможность по-новому взглянуть на сложный патогенез ХСНсФВ. 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. Разработка новой трансляционной модели ЭСН в сочетании с ЭСД2Т и изучение влияния окситоцина на миокард в эксперименте выявили его важное цитопротективное действие, что позволяет рассматривать данный нейропептид в качестве возможного перспективного средства в фармакотерапии больных с ХСНсФВ и СД2Т.

Ограничениями данного исследования являются одноцентровый 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 в сочетании с сахарным диабетом. Необходимо отметить, что некоторые результаты нашего исследования неоднозначны и дискутабельны, 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, sistолического 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 гипертонии, 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 СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- аГПП-1 – агонисты глюкагоноподобного пептида-1
- АКШ – аортокоронарное шунтирование
- АЛАТ – аланинаминотрансфераза
- АРНИ - ингибиторы рецепторов ангиотензина/неприлизина
- АСАТ – аспартатаминотрансфераза
- АФК - активные формы кислорода
- ВБНК – варикозная болезнь нижних конечностей
- ВЖД – высокожировая диета
- ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка
- ДД – диастолическая дисфункция
- ДКМ - диабетическая кардиомиопатия
- ДФ – диабетический фенотип
- ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия
- ЗЖВП – заболевания желчевыводящих путей
- ЗС – задняя стенка
- иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИГФ – индекс глобальной функции
- ИГХ - иммуногистохимия
- иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4
- ИК – индекс коморбидности
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИМТ – индекс массы тела
- иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного транспортера-2
- ИОТ – индекс относительной толщины
- ИР - инсулинерезистентность
- ИФА – иммуноферментный анализ

ИФР-1 - инсулиноподобного фактора роста-1  
КДР – конечный диастолический размер  
КДО - конечный диастолический объем  
КМЦ - кардиомиоцит  
КСР – конечный систолический размер  
КСО – конечный систолический объем  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛП – левое предсердие  
ЛПВП – липопroteины высокой плотности  
ЛПНП – липопroteины низкой плотности  
МЖП – межжелудочковая перегородка  
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка  
МЦР – микроциркуляторное русло  
НУП - натрийуретический пептид  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОП – объемная плотность  
ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов  
ОХС – общий холестерин  
ПВЯ – паравентрикулярное ядро  
ПЖ – правый желудочек  
ПП – правое предсердие  
ПСО - паренхиматозно-стромальное отношение  
РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
СВ - сердечный выброс  
СГ – сердечные гликозиды  
СД2Т – сахарный диабет 2 типа  
СЖК – свободные жирные кислоты  
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СНС – симпатическая нервная система

- СОЯ – супраоптическое ядро
- СРК - саркоплазматический ретикулум
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- СТЗ - стрептозотоцин
- ТАГ – триацилглицериды
- ТЗС – толщина задней стенки
- ТИ – трофический индекс
- ТР – трикуспидальная регургитация
- ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой
- УО – ударный объем
- УПП – ушко правого предсердия
- ФВ – фракция выброса
- ФК – функциональный класс
- ФП – фибрилляция предсердий
- ФУ – фракция укорочения волокон
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
- ЦГМФ - циклический гуанозинмонофосфат
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ШОКС – шкала оценки клинического состояния
- ЭКГ - электрокардиография
- ЭПР – эндоплазматический ретикулум
- ЭСД2Т – экспериментальный сахарный диабет 2 типа
- ЭСН – экспериментальная сердечная недостаточность
- ЭХО-КГ – эхокардиография
- ЯЦО - ядерно-цитоплазматическое отношение
- А – максимальная скорость позднего диастолического наполнения
- Akt – протеинкиназа В

ANP – предсердный натрийуретический пептид

BNP – мозговой натрийуретический пептид

d – диаметр

DT – время замедления скорости потока в fazu раннего наполнения

$e'$  - скорость движения кольца митрального клапана в раннюю диастолу

E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка

E/A - соотношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости позднего диастолического наполнения

E/ $e'$  - соотношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости движения кольца митрального клапана в раннюю диастолу

GDF-15 - фактор дифференцировки роста 15

HbA1C – глицированный гемоглобин

eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота

IVRT – время изоволюмического расслабления левого желудочка

MMP – матриксные металлопротеиназы

NO – оксид азота

NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида

NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов

PI3K – фосфоинозитид-3-киназа

Ox - окситоцин

OxR – окситоциновый receptor

r - радиус

S - площадь

TGF-1 $\beta$  - трансформирующий фактор роста

TIMP - тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. - М.: Медицина, 1990. 384 с. ISBN 5-225-00753-8.
2. Анциферов, М.Б. Эволюция распространенности кардиоренального континуума у госпитализированных пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике (опыт городской клинической больницы № 52 Департамента здравоохранения города Москвы) / М.Б. Анциферов, М.А. Лысенко, Т.Н. Маркова [и др.] // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2023. – Т. 12, № 4 (45). – С. 16-27.
3. Багрий, А.Э. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы / А.Э. Багрий, Е.В. Супрун, Е.С. Михайличенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №. 4. – С. 79-85.
4. Байдюк, Е.В. Структурно-функциональные характеристики сердца и параметры газообмена у крыс после экспериментального инфаркта миокарда / Е.В. Байдюк, Г.А. Сакута, Л.П. Кислякова [и др.] // Цитология. – 2014. – Т. 56, № 10. – С. 735-740.
5. Байрашева, В.К. Новая модель сахарного диабета 2-го типа и диабетической нефропатии у крыс / В.К. Байрашева, А.Ю. Бабенко, Ю.В. Дмитриев [и др.] // Трансляционная медицина. – 2016. – Т. 4, №3. – С. 44-55.
6. Бойцов, С.А. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 Российское кардиологическое / С.А. Бойцов, М.Г. Бубнова, Ю.А. Васюк [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 251-349.
7. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 2S. – С. 1-157.
8. Дедов, И.И. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации Сахарный диабет 2 типа у взрослых / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров [и др.] // 2022. – 227 с.

9. Дедов, И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 13-41.
10. Деев, Р.В. Современные представления о клеточной гибели / Р.В. Деев, А.И. Билялов, Т.М. Жампейисов // Гены и клетки. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 6-19.
11. Драпкина, О.М. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство / О.М. Драпкина, А.В. Концевая, А.М. Калинина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 3. – С. 113-418.
12. Калюжин, В.В. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? / В.В. Калюжин, А.Т. Тепляков, М.А. Соловцов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 120-139.
13. Капустина, А.Ю. Индекс глобальной функции левого желудочка: диагностическая и прогностическая значимость при сердечно-сосудистых заболеваниях / А.Ю. Капустина, М.Н. Алёхин // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № S1. – С. 92-99.
14. Караваев, П.Г. Диабетическая кардиомиопатия: особенности сердечно-сосудистого ремоделирования / П.Г. Караваев, А.С. Веклич, Н.А. Козиолова // Российский кардиологический журнал. – 2019. – №. 11. – С. 42-47.
15. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №. 3.- С.149-206.
16. Коцоева, О.Т. Хирургические методы лечения хронической сердечной недостаточности и их место в современных клинических рекомендациях / О.Т. Коцоева, А.В. Кольцов, В.В. Тыренко [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – №. 4. – С. 183-191.
17. Ларина, В.Н. Индекс глобальной функции левого желудочка: прогностическое значение у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в возрасте 60 лет и старше / В.Н. Ларина, В.И. Лунев, М.Н.

Алехин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 20-26.

18. Ларина, В.Н. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета: общие механизмы и возможная тактика терапии / В.Н. Ларина, И.К. Скиба, В.Г. Ларин [и др.] // CardioСоматика. – 2022. – Т. 13, № 2. – С. 115-123.
19. Лискова, Ю.В. Гендерные особенности морфологических фенотипов миокарда ушка правого предсердия у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших открытую операцию на сердце / Ю.В. Лискова, А.А. Стадников, С.П. Саликова // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, № 4. – С. 355-366.
20. 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.
21. Лискова, Ю.В. Структурная реорганизация миокарда овариэктомированных крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью при введении мелатонина / Ю.В. Лискова, С.П. Саликова, А.А. Стадников // Морфология. -2013. – Т. 144, № 5. – С. 25-29.
22. Лискова, Ю.В. Экспериментальные модели сердечной недостаточности: состояние вопроса и результаты собственного исследования / Ю.В. Лискова, С.П. Саликова, А.А. Стадников // Морфологические ведомости. – 2014. – Т. 22, №1. – С. 46-53.
23. Лушникова, Е.Л. Структурная реорганизация миокарда крыс и численность кардиомиоцитов при действии доксорубицина и тритерпеноидов / Е.Л. Лушникова, Л.М. Непомнящих, Н.А. Молодых [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 6. – С. 98–102.
24. Мареев, В.Ю. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН).

- Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 6S. – С. 8-158.
25. Меерсон, Ф.З. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшениникова. – Медицина. - 1988. – 256 с. ISBN 5-225-00115-7.
26. Михайличенко, В.Ю. Постинфарктное ремоделирование сердца у крыс в эксперименте / В.Ю. Михайличенко, А.А. Пилипчук, С.А Самарин // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 50-58.
27. Непомнящих, Л.М. Регенераторно-пластиическая недостаточность сердца: морфологические основы и молекулярные механизмы / Л.М. Непомнящих, Е.Л. Лушникова, Д.Е. Семенов. – М.: РАМН, 1998. – 183 с.
28. Ноздрин, В.И. Гистологическая техника: учебное пособие / В.И. Ноздрин, С.А. Барашкова, В.В. Семечко, В.Н. Артемьев. - 3-е изд., доп. и перераб. – Омск – Орел: Омская областная типография. - 2006. - 290 с.
29. Обрезан, А.Г. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции / А.Г. Обрезан, Н.В. Куликов // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 149, № 9. - С. 83-92.
30. Ощепкова, Е.В. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности / Е.В. Ощепкова, Н.В. Лазарева, Д.Ф. Сатлыкова, С.Н. Терещенко // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 5. – С. 22-28.
31. Самотруева, М.А. Сахарный диабет: особенности экспериментального моделирования / М.А. Самотруева, М.У. Сергалиева // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 14, № 3. – С. 45-57.
32. Старченко, А.Д. Способ создания трансляционной модели диабетического фенотипа хронической сердечной недостаточности / А.Д. Старченко, Ю.В. Лискова, А.А. Стадников [и др.] // Патент №2817822 С1, 22.04.2024г.
33. Терещенко, С.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С.Н. Терещенко, А.С. Галявич, Т.М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.11, №25. – С. 311-374.

34. Токсанбаева, Г.Т. Сахарный диабет и фибрилляция предсердий / Г.Т. Токсанбаева, В. Миронова, Ж. Махатова [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2015. – №. 3. – С. 197-202.
35. Фомин, И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 136, № 8 – С. 7-13.
36. Франк, Г.А. Иммуногистохимические методы. Руководство / Г.А. Франк, П.Г. Малькова // М.: Медицина. – 2011. – 224 с. ISBN 978-5-91366-295-8.
37. Яшанова, М.И. Валидность моделей экспериментального диабета для изучения окислительного стресса / М.И. Яшанова, Т.Г. Щербатюк, В.Ю. Николаев // Журнал медико-биологических исследований. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 66-78.
38. AbouEzzeddine, O.F. Soluble ST2 in heart failure with preserved ejection fraction / O.F. AbouEzzeddine, P.M. McKie, S.M. Dunlay [et al.] // Journal of the American heart association. – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. e004382.
39. Abudureyimu, M. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in type 2 diabetes mellitus: from pathophysiology to therapeutics / M. Abudureyimu, X. Luo, X. Wang [et al.] // Journal of Molecular Cell Biology. – 2022. – Vol. 14, № 5. – P. mjac028.
40. Althunibat, O.Y. Fisetin ameliorates oxidative stress, inflammation and apoptosis in diabetic cardiomyopathy / O.Y. Althunibat, A.M. Al Hroob, M.H. Abukhalil [et al.] // Life sciences. – 2019. – Vol. 221. – P. 83-92.
41. Altirriba, J. Divergent effects of oxytocin treatment of obese diabetic mice on adiposity and diabetes / J. Altirriba, A.L. Poher, A. Caillon [et al.] // Endocrinology. – 2014. – Vol. 155, № 11. – P. 4189-4201.
42. Anker, S.D. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction / S.D. Anker, J. Butler, G. Filippatos [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 385, № 16. – P. 1451-1461.
43. Anker, S.D. Evaluation of the effects of sodium–glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the

- EMPEROR-Preserved Trial / S.D. Anker, J. Butler, G.S. Filippatos [et al.] // European journal of heart failure. – 2019. – Vol. 21, № 10. – P. 1279-1287.
44. Arévalo Lorido, J.C. The two different profiles in heart failure with preserved ejection fraction and type 2 diabetes mellitus: ischemic and diabetic / J.C. Arévalo Lorido, J. Carretero Gómez, A. Conde Martel [et al.] // Current Medical Research and Opinion. – 2024. – Vol. 40, № 3. – P. 359-366.
45. Atkinson, L.L. Potential mechanisms and consequences of cardiac triacylglycerol accumulation in insulin-resistant rats / L.L. Atkinson, R. Kozak, S.E. Kelly [et al.] // American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. – 2003. – Vol. 284, № 5. – P. E923-E930.
46. Ayton, S.L. Epicardial adipose tissue in obesity-related cardiac dysfunction / S.L. Ayton, G.S. Gulsin, G.P. McCann [et al.] // Heart. – 2022. – Vol. 108, № 5. – P. 339-344.
47. Azevedo, P.S. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment / P.S. Azevedo, B.F. Polegato, M.F. Minicucci [et al.] // Arquivos brasileiros de cardiologia. – 2015. – Vol. 106. – P. 62-69.
48. Bacova, B.S. Does myocardial atrophy represent anti-arrhythmic phenotype? / B.S. Bacova, K. Andelova, M. Sykora [et al.] // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10, № 11. – P. 2819.
49. Barton, M. Heart failure with preserved ejection fraction in women: new clues to causes and treatment / M. Barton, M.R. Meyer // JACC Basic Transl Sci. – 2020. – Vol. 5, № 3. – P. 296-269.
50. Baudrand, R. Caveolin 1 modulates aldosterone-mediated pathways of glucose and lipid homeostasis / R. Baudrand, N. Gupta, A.E. Garza [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2016. – Vol. 5, № 10. – P. e003845.
51. Bayes-Genis, A. A test in context: neprilysin: function, inhibition, and biomarker / A. Bayes-Genis, J. Barallat, A.M. Richards // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – Vol. 68, № 6. – P. 639-653.

52. Bayes-Genis, A. Biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction / A. Bayes-Genis, G. Cediel, M. Domingo [et al.] // Cardiac Failure Review. – 2022. – Vol. 8. – P. e20.
53. Beale, A.L. Sex differences in cardiovascular pathophysiology: why women are overrepresented in heart failure with preserved ejection fraction / A.L. Beale, P. Meyer, T.H. Marwick [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 138, № 2. – P. 198-205.
54. Beleigoli, A.M.R. Natriuretic peptides: linking heart and adipose tissue in obesity and related conditions - a systematic review / A.M.R. Beleigoli, M. Diniz, A.L.P. Ribeiro // obesity reviews. – 2009. – Vol. 10, № 6. – P. 617-626.
55. Beltrami, A.P. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction / A.P. Beltrami, K. Urbanek, J. Kajstura [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2001. – Vol. 344, № 23. – P. 1750-1757.
56. Bertero, E. Metabolic remodelling in heart failure / E. Bertero, C. Maack // Nature Reviews Cardiology. – 2018. – Vol. 15, № 8. – P. 457-470.
57. Bertoni, A.G. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes / A.G. Bertoni, W.G. Hundley, M.W. Massing [et al.] // Diabetes care. – 2004. – Vol. 27, № 3. – P. 699-703.
58. Bhamhani, V. Predictors and outcomes of heart failure with mid-range ejection fraction / V. Bhamhani, J.R. Kizer, J.A.C. Lima [et al.] // European journal of heart failure. – 2018. – Vol. 20, № 4. – P. 651-659.
59. Bhatia, R.S. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study / R.S. Bhatia, J.V. Tu, D.S. Lee [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 355, № 3. – P. 260 - 269.
60. Bibbins-Domingo, K. Predictors of heart failure among women with coronary disease / K. Bibbins-Domingo, F. Lin, E. Vittinghoff [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110, № 11. – P. 1424-1430.
61. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework / Biomarkers Definitions Working Group, A.J. Jr Atkinson, W.A. Colburn [et al.] // Clinical pharmacology & therapeutics. – 2001. – Vol. 69, № 3. – P. 89-95.

62. Biondi-Zocca, G.G.L. Reduced post-infarction myocardial apoptosis in women: a clue to their different clinical course? / G.G.L. Biondi-Zocca, A. Abate, R. Bussani [et al.] // Heart. – 2005. – Vol. 91, № 1. – P. 99-101.
63. Blaha, M.J. The relationship between insulin resistance and incidence and progression of coronary artery calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / M.J. Blaha, A.P. DeFilippis, J.J. Rivera [et al.] // Diabetes care. – 2011. – Vol. 34, № 3. – P. 749-751.
64. Bódi, B. Titin isoforms are increasingly protected against oxidative modifications in developing rat cardiomyocytes / B. Bódi, E.P. Tóth, L. Nagy [et al.] // Free Radical Biology and Medicine. – 2017. – Vol. 113. – P. 224-235.
65. Boonman-de Winter, L.J. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes / L.J. Boonman-de Winter, F.H. Rutten, M.J. Cramer [et al.] // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55, №8. – P. 2154-2162.
66. Borbély, A. Hypophosphorylation of the Stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium / A. Borbély, I. Falcao-Pires, L. van Heerebeek [et al.] // Circulation research. – 2009. – Vol. 104, № 6. – P. 780-786.
67. Borlaug, B.A. Pericardiotomy enhances left ventricular diastolic reserve with volume loading in humans: implications for the surgical management of heart failure with preserved ejection fraction / B.A. Borlaug, H.V. Schaff, A. Pochettino [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 138, № 20. – P. 2295-2297.
68. Borlaug, B.A. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction / B.A. Borlaug // Nat Rev Cardiol. – 2020. – Vol. 17, № 9. – P. 559–573.
69. Bouthoorn, S. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis / S. Bouthoorn, G.B. Valstar, A. Gohar [et al.] // Diabetes and Vascular Disease Research. – 2018. – Vol. 15, № 6. – P. 477-493.

70. Bozkurt, B. Heart failure in women / B. Bozkurt, S. Khalaf // Methodist DeBakey cardiovascular journal. – 2017. – Vol. 13, № 4. – P. 216.
71. Braunwald, E. Biomarkers in heart failure / E. Braunwald // New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 358, № 20. – P. 2148-2159.
72. Brunner-La Rocca, H.P. Natriuretic peptides in chronic heart failure / H.P. Brunner-La Rocca, S. Sanders-van Wijk // Cardiac failure review. – 2019. – Vol. 5, № 1. – P. 44.
73. Buemann, B. Oxytocin may have a therapeutical potential against cardiovascular disease. Possible pharmaceutical and behavioral approaches / B. Buemann, K. Uvnäs-Moberg // Medical hypotheses. – 2020. – Vol. 138. – P. 109597.
74. Bugger, H. Genetic loss of insulin receptors worsens cardiac efficiency in diabetes / H. Bugger, C. Riehle, B. Jaishy [et al.] // Journal of molecular and cellular cardiology. – 2012. – Vol. 52, № 5. – P. 1019-1026.
75. Cadena, S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection / S. Cadena // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics. – 2018. – Vol. 1859, № 9. – P. 940-950.
76. Camerino, C. The long way of oxytocin from the uterus to the heart in 70 years from its discovery / C. Camerino // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, № 3. – P. 2556.
77. Campbell, D.J. Impact of type 2 diabetes and the metabolic syndrome on myocardial structure and microvasculature of men with coronary artery disease / D.J. Campbell, J.B. Somaratne, A.J. Jenkins [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2011. - № 10. – P. 80.
78. Carnethon, M.R. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk In Communities study, 1987–1998 / M.R. Carnethon, S.H. Golden, A.R. Folsom [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107, № 17. – P. 2190-2195.
79. Casebeer, A. Phenotypic clustering of heart failure with preserved ejection fraction reveals different rates of hospitalization / A. Casebeer, L. Horter, J. Hayden [et al.] // Journal of Cardiovascular Medicine. – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 45-52.

80. Castiglione, V. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure / V. Castiglione, A. Aimo, G. Vergaro [et al.] // Heart failure reviews. – 2022. – Vol. 27, № 2. – P. 625-643.
81. Cavalera, M. Obesity, metabolic dysfunction, and cardiac fibrosis: pathophysiological pathways, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities / M. Cavalera, J. Wang, N.G. Frangogiannis // Transl Res. - 2014. – Vol. 164, № 4. – P. 323-335.
82. Cavasin, M.A. Estrogen and testosterone have opposing effects on chronic cardiac remodeling and function in mice with myocardial infarction / M.A. Cavasin, S.S. Sankey, A.L. Yu [et al.] // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2003. – Vol. 284, № 5. – P. H1560-H1569.
83. Chan, M.M.Y. Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction / M.M. Y. Chan, R. Santhanakrishnan, J.P. Chong [et al.] // European journal of heart failure. – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 81-88.
84. Chandra, A. Health-related quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: the PARAGON-HF trial / A. Chandra, M. Vaduganathan, E.F. Lewis [et al.] // JACC: Heart Failure. – 2019. – Vol. 7, № 10. – P. 862 - 874.
85. Chandramouli, C. Sex differences in proteomic correlates of coronary microvascular dysfunction among patients with heart failure and preserved ejection fraction / C. Chandramouli, T.W. Ting, J. Tromp [et al.] // European journal of heart failure. – 2022. – Vol. 24, № 4. – P. 681-684.
86. Charlson, M.E. Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties / M.E. Charlson, D. Carrozzino, J. Guidi [et al.] // Psychotherapy and psychosomatics. – 2022. – Vol. 91, №. 1. – P. 8-35.
87. Chatterjee, N.A. Autonomic modulation and cardiac arrhythmias: old insights and novel strategies / N.A. Chatterjee, J.P. Singh // EP Europace. – 2021. – Vol. 23, № 11. – P. 1708-1721.
88. Chatur, S. Dapagliflozin and diuretic utilization in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: the DELIVER trial / S. Chatur, M.

- Vaduganathan, B. Claggett [et al.] // European heart journal. – 2023. – Vol. 44, № 31. – P. 2930-2943.
89. Chirinos, J.A. Multiple plasma biomarkers for risk stratification in patients with heart failure and preserved ejection fraction / J.A. Chirinos, A. Orlenko, L. Zhao [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – Vol. 75, № 11. – P. 1281-1295.
90. Chung, A.K. Women have higher left ventricular ejection fractions than men independent of differences in left ventricular volume: the Dallas Heart Study / A.K. Chung, S.R. Das, D. Leonard [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113, № 12. – P. 1597-1604.
91. Cohen, J.B. Clinical phenogroups in heart failure with preserved ejection fraction: detailed phenotypes, prognosis, and response to spironolactone / J.B Cohen, S.J. Schrauben, L. Zhao [et al.] // Heart failure. – 2020. – Vol. 8, № 3. – P. 172-184.
92. Collaborators, G.B.D. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study / G.B.D. Collaborators [et al.] // Lancet. - 2018. – P. 1789-1858.
93. Conlon, F.L. Sex-chromosome mechanisms in cardiac development and disease / F.L. Conlon, A.P. Arnold // Nature cardiovascular research. – 2023. – Vol. 2, № 4. – P. 340-350.
94. Corsetti, G. Autophagy and oncosis/necroptosis are enhanced in cardiomyocytes from heart failure patients / G. Corsetti, C. Chen-Scarabelli, C. Romano [et al.] // Medical science monitor basic research. – 2019. – Vol. 25. – P. 33.
95. Cunningham, J.W. Effect of sacubitril/valsartan on biomarkers of extracellular matrix regulation in patients with HFpEF / J.W. Cunningham, B.L. Claggett, E. O'Meara [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – Vol. 76, № 5. – P. 503-514.
96. Dai, B. MiR-21 protected against diabetic cardiomyopathy induced diastolic dysfunction by targeting gelsolin / B. Dai, H. Li, J. Fan [et al.] // Cardiovascular diabetology. – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 123.

97. de Boer, R.A. Galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction / R.A. de Boer, F. Edelmann, A. Cohen-Solal [et al.] // European journal of heart failure. – 2013. – Vol. 15, № 10. – P. 1095-1101.
98. de Boer, R.A. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression / R.A. de Boer, A.A. Voors, P. Muntendam [et al.] // European journal of heart failure. – 2009. – Vol. 11, № 9. – P. 811-817.
99. Dei Cas, A. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure / A. Dei Cas, S.S. Khan, J. Butler [et al.] // JACC: Heart Failure. – 2015. – Vol. 3, № 2. – P. 136-145.
100. Del Re, D.P. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease / D.P. Del Re, D. Amgalan, A. Linkermann [et al.] // Physiological reviews. – 2019. – Vol. 99, № 4. – P. 1765-1817.
101. Demant, M.N. Association of heart failure severity with risk of diabetes: a Danish nationwide cohort study / M.N. Demant, G.H. Gislason, L. Køber [et al.] // Diabetologia. – 2014. – Vol. 57, № 8. – P. 1595-1600.
102. Devereux, R.B. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the Strong Heart Study / R.B. Devereux, M.J. Roman, J.E. Liu [et al.] // The American journal of cardiology. – 2000. – Vol. 86, № 10. – P. 1090-1096.
103. Devereux, R.B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method / R.B. Devereux, N. Reichek // Circulation. – 1977. – Vol. 55, № 4. – P. 613-618.
104. Dhulekar, J. Challenges in vascular tissue engineering for diabetic patients / J. Dhulekar, A. Simionescu // Acta biomaterialia. – 2018. – Vol. 70. – P. 25-34.
105. Di Carli, M.F. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus / M.F. Di, D. CarliBianco-Batllés, M.E. Landa [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 100, № 8. – P. 813-819.
106. Di Palo, A. What microRNAs could tell us about the human X chromosome / A. Di Palo, C. Siniscalchi, M. Salerno [et al.] // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2020. – Vol. 77, № 20. – P. 4069-4080.

107. Ding, C. Oxytocin in metabolic homeostasis: implications for obesity and diabetes management / C. Ding, M.K.S. Leow, F. Magkos // *Obesity Reviews*. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 22-40.
108. Dixon, D.D. Combined post-and pre-capillary pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction / D.D. Dixon, A. Trivedi, S.J. Shah // *Heart failure reviews*. – 2016. – Vol. 21, № 3. – P. 285-297.
109. Doehner, W. Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective/ W. Doehner, M. Frenneaux, S.D. Anker // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 64, № 13. – P. 1388-1400.
110. Drazner, M.H. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study / M.H. Drazner, J.E. Rame, E.K. Marino [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 43, № 12. – P. 2207-2215.
111. Duca, F. Gender-related differences in heart failure with preserved ejection fraction / F. Duca, C. Zotter-Tufaro, A.A. Kammerlander [et al.] // *Sci Rep*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 1080.
112. Dunlay, S.M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction / S.M. Dunlay, V.L. Roger, M.M. Redfield // *Nature Reviews Cardiology*. – 2017. – Vol. 14, № 10. – P. 591-602.
113. Dunlay, S.M. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update / S.M. Dunlay, M.M. Givertz, D. Aguilar [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140, № 7. – P. e294-e324.
114. Dworatzek, E. Effects of aging on cardiac extracellular matrix in men and women / E. Dworatzek, I. Baczkó, G. Kararigas // *PROTEOMICS–Clinical Applications*. – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 84-91.
115. Dyavanapalli, J. Activation of oxytocin neurons improves cardiac function in a pressure-overload model of heart failure / J. Dyavanapalli, J. Rodriguez, C. Rocha dos Santos [et al.] // *Basic to Translational Science*. – 2020. – Vol. 5, № 5. – P. 484-497.

116. Dyntar, D. High glucose alters cardiomyocyte contacts and inhibits myofibrillar formation / D. Dyntar, P. Sergeev, J. Klasic [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2006. – Vol. 91, № 5. – P. 1961-1967.
117. Edelmann, F. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial / F. Edelmann, R. Wachter, A.G. Schmidt [et al.] // Jama. – 2013. – Vol. 309, № 8. – P. 781-791.
118. Elsanhoury, A. Epicardial fat expansion in diabetic and obese patients with heart failure and preserved ejection fraction - a specific HFpEF phenotype / A. Elsanhoury, V. Nelki, S. Kelle [et al.] // Frontiers in cardiovascular medicine. – 2021. – Vol. 8. – P. 720690.
119. Feldman, T. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]) A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial / T. Feldman, L. Mauri, R. Kahwash [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 137, № 4. – P. 364-375.
120. Filardi, T. Cardiomyopathy associated with diabetes: the central role of the cardiomyocyte / T. Filardi, B. Ghinassi, A. Di Baldassarre [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2019. – Vol. 20, № 13. – P. 3299.
121. Finck, B.N. The cardiac phenotype induced by PPAR $\alpha$  overexpression mimics that caused by diabetes mellitus / B.N. Finck, J.J. Lehman, T.C. Leone [et al.] // The Journal of clinical investigation. – 2002. – Vol. 109, № 1. – P. 121-130.
122. Florian, M. Oxytocin increases glucose uptake in neonatal rat cardiomyocytes / M. Florian, M. Jankowski, J. Gutkowska // Endocrinology. – 2010. – Vol. 151, № 2. – P. 482-491.
123. Frantz, S. Transforming growth factor beta inhibition increases mortality and left ventricular dilatation after myocardial infarction / S. Frantz, K. Hu, A. Adamek [et al.] // Basic research in cardiology. – 2008. – Vol. 103, № 5. – P. 485-492.

124. French, B. Prognostic value of galectin-3 for adverse outcomes in chronic heart failure / B. French, L. Wang, B. Ky [et al.] // Journal of cardiac failure. – 2016. – Vol. 22, № 4. – P. 256-262.
125. Gajdosechova, L. Hypooxytocinaemia in obese Zucker rats relates to oxytocin degradation in liver and adipose tissue / L. Gajdosechova, K. Krskova, A. Segarra, [et al.] // Journal of endocrinology. – 2014. – Vol. 220, № 3. – P. 333-343.
126. Galli, E. Phenomapping heart failure with preserved ejection fraction using machine learning cluster analysis: prognostic and therapeutic implications / E. Galli, C. Bourg, W. Kosmala [et al.] // Heart failure clinics. – 2021. – Vol. 17, № 3. – P. 499-518.
127. Galluzzi, L. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death / L. Galluzzi, I. Vitale, S. Aaronson [et al.] // Cell Death Differ. – 2018. – Vol. 25, № 3. – P. 486-541.
128. Gandhi, P.U. Insulin-like growth factor-binding protein-7 as a biomarker of diastolic dysfunction and functional capacity in heart failure with preserved ejection fraction: results from the RELAX trial / P.U. Gandhi, H.K. Gaggin, M.M. Redfield [et al.] // JACC: Heart Failure. – 2016. – Vol. 4, № 11. – P. 860-869.
129. Garrott, K. Chronic activation of hypothalamic oxytocin neurons improves cardiac function during left ventricular hypertrophy-induced heart failure / K. Garrott, J. Dyavanapalli, E. Cauley [et al.] // Cardiovascular research. – 2017. – Vol. 113, № 11. – P. 1318-1328.
130. Gerdes, A.M. Cardiac myocyte remodeling in hypertrophy and progression to failure / A.M. Gerdes // Journal of cardiac failure. – 2002. – Vol. 8, № 6. – P. S264-S268.
131. Giacchetti, G. The renin–angiotensin–aldosterone system, glucose metabolism and diabetes / G. Giacchetti, L.A. Sechi, S. Rilli [et al.] // Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2005. – Vol. 16, № 3. – P. 120-126.
132. Giacco F. Oxidative stress and diabetic complications / F. Giacco, M. Brownlee // Circulation research. – 2010. – Vol. 107, № 9. – P. 1058-1070.
133. Giandalia, A. Gender differences in diabetic kidney disease: focus on hormonal,

- genetic and clinical factors / A. Giandalia, A.E. Giuffrida, G. Gembillo [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2021. – Vol. 22, № 11. – P. 5808.
134. Goetze, J.P. Cardiac natriuretic peptides / J.P. Goetze, B.G. Bruneau, H.R. Ramos [et al.] // Nature Reviews Cardiology. – 2020. – Vol. 17, № 11. – P. 698-717.
135. Gohar, A. The prognostic value of highly sensitive cardiac troponin assays for adverse events in men and women with stable heart failure and a preserved vs. reduced ejection fraction / A. Gohar, J.P. Chong, O.W. Liew [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2017. – Vol. 19, № 12. – P. 1638-1647.
136. Golden, K.L. Acute actions of testosterone on contractile function of isolated rat ventricular myocytes / K.L. Golden, J.D. Marsh, Y. Jiang [et al.] // European journal of endocrinology. – 2005. – Vol. 152, № 3. – P. 479-483.
137. Goldstein, B.J. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus / B.J Goldstein // The American journal of cardiology. – 2002. – Vol. 90, № 5. – P. 3-10.
138. Goliasch, G. Soluble neprilysin does not correlate with outcome in heart failure with preserved ejection fraction / G. Goliasch, N. Pavo, C. Zotter-Tufaro [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 89-93.
139. Goligorsky, M.S. Microvascular rarefaction: the decline and fall of blood vessels / M.S. Goligorsky // Organogenesis. – 2010. – Vol. 6, № 1. – P. 1-10.
140. Golla, M.S.G. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) / M.S.G. Golla, P. Shams // StatPearls [Internet]. – StatPearls Publishing. - 2024.
141. Gong, R. Regulation of cardiomyocyte fate plasticity: a key strategy for cardiac regeneration / R. Gong, Z. Jiang, N. Zagidullin [et al.] // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2021. – Vol. 6, № 1. – P. 31.
142. González, A. Cardiac remodelling–Part 1: From cells and tissues to circulating biomarkers. A review from the Study Group on Biomarkers of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / A. González, A.M. Richards, R.A. de Boer [et al.] // European journal of heart failure. – 2022. – Vol. 24, № 6. – P. 927-943.

143. Gori, M. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction / M. Gori, C.S. Lam, D.K. Gupta [et al.] // European journal of heart failure. – 2014. – Vol. 16, № 5. – P. 535-542.
144. Gu, J. Characteristics, prognosis and treatment response in distinct phenogroups of heart failure with preserved ejection fraction / J. Gu, J.A. Pan, H. Lin [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2021. – Vol. 323. – P. 148-154.
145. Guglin, M. Heart failure as a risk factor for diabetes mellitus / M. Guglin, K. Lynch, J. Krischer // Cardiology. – 2014. – Vol. 129, № 2. – P. 84-92.
146. Guo, C.A. Insulin receptor substrate signaling controls cardiac energy metabolism and heart failure / C.A. Guo, S. Guo // The Journal of endocrinology. – 2017. – Vol. 233, № 3. – P. 131.
147. Guo, L. Prevalence and risk factors of heart failure with preserved ejection fraction: a population-based study in Northeast China / L. Guo, X. Guo, Y. Chang [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2016. – Vol. 13, № 8. – P. 770.
148. Gurwitz, J.H. Contemporary prevalence and correlates of incident heart failure with preserved ejection fraction / J.H. Gurwitz, D.J. Magid, D.H. Smith [et al.] // The American journal of medicine. – 2013. – Vol. 126, № 5. – P. 393 - 400.
149. Gutkowska, J. Downregulation of oxytocin and natriuretic peptides in diabetes: possible implications in cardiomyopathy / J. Gutkowska, T.L. Broderick, D. Bogdan [et al.] // The Journal of physiology. – 2009. – Vol. 587, № 19. – P. 4725-4736.
150. Gutkowska, J. The role of oxytocin in cardiovascular regulation / J. Gutkowska, M. Jankowski, J. Antunes-Rodrigues // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2014. – Vol. 47. – P. 206-214.
151. Hage, C. Comparison of prognostic usefulness of serum insulin-like growth factor-binding protein 7 in patients with heart failure and preserved versus reduced left ventricular ejection fraction / C. Hage, M. Bjerre, J. Frystyk [et al.] // The American Journal of Cardiology. – 2018. – Vol. 121, № 12. – P. 1558-1566.

152. Hahn, V.S. Endomyocardial biopsy characterization of heart failure with preserved ejection fraction and prevalence of cardiac amyloidosis / V.S. Hahn, L.R. Yanek, J. Vaishnav [et al.] // Heart failure. – 2020. – Vol. 8, № 9. – P. 712-724.
153. Hahn, V.S. Myocardial gene expression signatures in human heart failure with preserved ejection fraction / V.S. Hahn, H. Knutsdottir, X. Luo [et al.] // Circulation. – 2021. – Vol. 143, № 2. – P. 120-134.
154. Hanff, T.C. Quantitative proteomic analysis of diabetes mellitus in heart failure with preserved ejection fraction / T.C. Hanff, J.B. Cohen, L. Zhao [et al.] // Basic to Translational Science. – 2021. – Vol. 6, № 2. – P. 89-99.
155. Hanna, N. Differences in atrial versus ventricular remodeling in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure / N. Hanna, S. Cardin, T.K. Leung [et al.] // Cardiovascular research. – 2004. – Vol. 63, № 2. – P. 236-244.
156. Harada, D. Different pathophysiology and outcomes of heart failure with preserved ejection fraction stratified by K-means clustering / D. Harada, H. Asanoi, T. Noto [et al.] // Frontiers in cardiovascular medicine. – 2020. – Vol. 7. – P. 607760.
157. Harada, N. Localized expression of aromatase in human vascular tissues / N. Harada, H. Sasano, H. Murakami [et al.] // Circulation research. – 1999. – Vol. 84, № 11. – P. 1285-1291.
158. Hayden, M.R. Myocardial redox stress and remodeling in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and congestive heart failure / M.R. Hayden, S.C. Tyagi // Medical Science Monitor. – 2003. – Vol. 9, № 7. – P. SR35-SR52.
159. Haynes, M.P. Src kinase mediates phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent rapid endothelial nitric-oxide synthase activation by estrogen / M.P. Haynes, L. Li, D. Sinha [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2003. – Vol. 278, № 4. – P. 2118-2123.
160. Heckle, M.R. Atrophied cardiomyocytes and their potential for rescue and recovery of ventricular function / M.R. Heckle, D.M. Flatt, Y. Sun. [et al.] // Heart failure reviews. – 2016. – Vol. 21, № 2. – P. 191-198.

161. Hedman, Å.K. Identification of novel pheno-groups in heart failure with preserved ejection fraction using machine learning / Å.K. Hedman, C. Hage, A. Sharma [et al.] // Heart. – 2020. – Vol. 106, № 5. – P. 342-349.
162. Heinzel, F.R. The future of heart failure with preserved ejection fraction: Deep phenotyping for targeted therapeutics / F.R. Heinzel, S.J. Shah // Herz. – 2022. – Vol. 47, № 4. – P. 308-323.
163. Henkel, D.M. Death in heart failure: a community perspective / D.M. Henkel, M.M. Redfield, S.A. Weston [et al.] // Circulation: Heart Failure. – 2008. – Vol. 1, № 2. – P. 91- 97.
164. Henning, R.J. Diagnosis and treatment of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction / R.J. Henning // World journal of cardiology. – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 7.
165. Himanshu, D. Type 2 diabetes mellitus: pathogenesis and genetic diagnosis / D. Himanshu, W. Ali, M. Wamique // Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. – 2020. – Vol. 19, № 2. – P. 1959-1966.
166. Hoek, A.G. Epidemiology of heart failure in diabetes: a disease in disguise / A.G. Hoek, E. Dal Canto, E. Wenker [et al.] // Diabetologia. – 2024. – Vol. 67, № 4. – P. 574-601.
167. Hong, S.M. Oxytocin: a potential therapeutic for obesity / S.M. Hong, J.K. Ko, J.J. Moon [et al.] // Journal of obesity & metabolic syndrome. – 2021. – Vol. 30, № 2. – P. 115.
168. Honigberg, M.C. Menopausal age and left ventricular remodeling by cardiac magnetic resonance imaging among 14,550 women / M.C. Honigberg, J.P. Pirruccello, K. Aragam [et al.] // American heart journal. – 2020. – Vol. 229. – P. 138-143.
169. Hulsmans, M. Cardiac macrophages promote diastolic dysfunction / M. Hulsmans, H.B. Sager, J.D. Roh [et al.] // Journal of Experimental Medicine. – 2018. – Vol. 215, № 2. – P. 423-440.
170. Ikoma, T. Impact of right atrial remodeling in heart failure with preserved ejection fraction / T. Ikoma, M. Obokata, K. Okada [et al.] // Journal of Cardiac Failure. – 2021. – Vol. 27, № 5. – P. 577-584.

171. InanlooRahatloo, K. Sex-based differences in myocardial gene expression in recently deceased organ donors with no prior cardiovascular disease / K. InanlooRahatloo, G. Liang, D. Vo [et al.] // PloS one. – 2017. – Vol. 12, № 8. – P. e0183874.
172. Islam, M.S. Nongenetic model of type 2 diabetes: a comparative study / M.S. Islam, H. Choi // Pharmacology. - 2007. – Vol. 4, № 79. – P. 243-249.
173. Jaime-Cruz, R. Embryonic hyperglycemia disrupts myocardial growth, morphological development, and cellular organization: An in vivo experimental study / R. Jaime-Cruz, C. Sánchez-Gómez, L. Villavicencio-Guzmán [et al.] // Life. – 2023. – Vol. 13, № 3. – P. 768.
174. Jankowski, J. The Role of Programmed Types of Cell Death in Pathogenesis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / J. Jankowski, K.O. Kozub, M. Kleibert [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, № 18. – P. 9921.
175. Jankowski, M. Cardiac oxytocin receptor blockade stimulates adverse cardiac remodeling in ovariectomized spontaneously hypertensive rats / M. Jankowski, D. Wang, B. Danalache [et al.] // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2010. – Vol. 299, № 2. – P. H265-H274.
176. Jankowski, M. Oxytocin and cardioprotection in diabetes and obesity / M. Jankowski, T.L. Broderick, J. Gutkowska // BMC Endocrine Disorders. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 1-9.
177. Jankowski, M. Rat heart: a site of oxytocin production and action / M. Jankowski, F. Hajjar, S.A. Kawas [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1998. – Vol. 95, № 24. – P. 14558-14563.
178. Jankowski, M. The role of oxytocin in cardiovascular protection / M. Jankowski, T.L. Broderick, J. Gutkowska // Frontiers in psychology. – 2020. – Vol. 11. – P. 2139.
179. Jesmin, S. VEGF signaling is disrupted in the hearts of mice lacking estrogen receptor alpha / S. Jesmin, C.N. Mowa, S.N. Sultana [et al.] //European journal of pharmacology. – 2010. – Vol. 641, № 2-3. – P. 168-178.

180. Jia, G. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity / G. Jia, M.A. Hill, J.R. Sowers // Circulation research. – 2018. – Vol. 122, № 4. – P. 624-638.
181. Jia, G. Endothelial mineralocorticoid receptor deletion prevents diet-induced cardiac diastolic dysfunction in females / G. Jia, J. Habibi, V.G. DeMarco [et al.] // Hypertension. – 2015. – Vol. 66, № 6. – P. 1159-1167.
182. Jia, G. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy / G. Jia, V.G. DeMarco, J.R. Sowers // Nature Reviews Endocrinology. – 2016. – Vol. 12, № 3. – P. 144-153.
183. Jones, E. Phenotyping heart failure using model-based analysis and physiology-informed machine learning / E. Jones, E.B., Randall, S.L. Hummel [et al.] // The Journal of physiology. – 2021. – Vol. 599, № 22. – P. 4991-5013.
184. Jones, S.P. The ubiquitous role of nitric oxide in cardioprotection / S.P. Jones // Journal of molecular and cellular cardiology. – 2006. – Vol. 40, № 1. – P. 16-23.
185. Jornayvaz, F.R. Hepatic insulin resistance in mice with hepatic overexpression of diacylglycerol acyltransferase 2 / F.R. Jornayvaz, A.L. Birkenfeld, M.J. Jurczak [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2011. – Vol. 108, № 14. – P. 5748-5752.
186. Joyce, E. Variable contribution of heart failure to quality of life in ambulatory heart failure with reduced, better, or preserved ejection fraction / E. Joyce, C. Chung, S. Badloe [et al.] // JACC Heart Fail. – 2016. – Vol. 4, № 3. – P. 184-193.
187. Kajstura, J. Myocyte turnover in the aging human heart / J. Kajstura, N. Gurusamy, B. Ogórek [et al.] // Circulation Research. – 2010. - №123. - P. 1374-1386.
188. Kanamori, H. Morphological characteristics in diabetic cardiomyopathy associated with autophagy / H. Kanamori, G. Naruse, A. Yoshida [et al.] // Journal of Cardiology. – 2021. – Vol. 77, № 1. – P. 30-40.
189. Kannel, W.B. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study / W.B. Kannel, D.L. McGee // Jama. – 1979. – Vol. 241, № 19. – P. 2035-2038.
190. Kao, D.P. Characterization of subgroups of heart failure patients with preserved ejection fraction with possible implications for prognosis and treatment response / D.P.

- Kao, J.D. Lewsey, I.S. Anand [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2015. – Vol. 17, № 9. – P. 925-935.
191. Kaul, S. Myocardial capillaries and coronary flow reserve / S. Kaul, A.R. Jayaweera // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – Vol. 52, № 17. – P. 1399-1401.
192. Kaur, G. Sex differences in heart failure with preserved ejection fraction: from traditional risk factors to sex-specific risk factors / G. Kaur, E. Lau // Women's Health. – 2022. – Vol. 18. – P. 17455057221140209.
193. Kerem, L. Oxytocin, eating behavior, and metabolism in humans / L. Kerem, E.A. Lawson // Handbook of Clinical Neurology. – 2021. – Vol. 180. – P. 89-103.
194. Kerkelä, R. Natriuretic peptides in the regulation of cardiovascular physiology and metabolic events / R. Kerkelä, J. Ulvila, J. Magga // Journal of the American Heart Association. – 2015. – Vol. 4, № 10. – P. e002423.
195. Khan, M.S. Trends in prevalence of comorbidities in heart failure clinical trials/ M.S. Khan, A. Samman Tahhan, M. Vaduganathan [et al.] // European journal of heart failure. – 2020. – Vol. 22, № 6. – P. 1032-1042.
196. Khori, V. Role of oxytocin and c-Myc pathway in cardiac remodeling in neonatal rats undergoing cardiac apical resection / V. Khori, F.M. Zadeh, B. Tavakoli-Far [et al.] // European Journal of Pharmacology. – 2021. – Vol. 908. – P. 174348.
197. Kim, J. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance / J. Kim, Y. Wei, J.R. Sowers // Circulation research. – 2008. – Vol. 102, № 4. – P. 401-414.
198. Kim, J.A. Activation of mTOR/p70S6 kinase by ANG II inhibits insulin-stimulated endothelial nitric oxide synthase and vasodilation / J.A. Kim, H.J. Jang, L.A. Martinez-Lemus [et al.] // American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. – 2012. – Vol. 302, № 2. – P. E201-E208.
199. Kittleson, M.M. 2023 ACC expert consensus decision pathway on management of heart failure with preserved ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee / M.M. Kittleson, G.S. Panjrath, K. Amacherla [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2023. – Vol. 81, № 18. – P. 1835-1878.

200. Klement, J. Oxytocin improves  $\beta$ -cell responsivity and glucose tolerance in healthy men / J. Klement, V. Ott, K. Rapp [et al.] // Diabetes. – 2017. – Vol. 66, № 2. – P. 264-271.
201. Korkmaz, H. Comparison of plasma oxytocin level in women with natural and surgical menopause / H. Korkmaz, C.D. Deveci, Y. Üstün [et al.] // Endocrine. – 2023. – Vol. 82, № 1. – P. 209-214.
202. Kou, S. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study / S. Kou, L. Caballero, R. Dulgheru [et al.] // European Heart Journal–Cardiovascular Imaging. – 2014. – Vol. 15, № 6. – P. 680-690.
203. Krebber, M.M. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in extracellular matrix remodeling during left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis / M.M. Krebber, C.G. van Dijk, R.W. Vernooij [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2020. – Vol. 21, № 18. – P. 6742.
204. Kuethe, F. Apoptosis in patients with dilated cardiomyopathy and diabetes: a feature of diabetic cardiomyopathy? / F. Kuethe, H.H. Sigusch, S.R. Bornstein [et al.] // Hormone and metabolic research. – 2007. – Vol. 39, № 09. – P. 672-676.
205. Kumar, V. Incident heart failure with mildly reduced ejection fraction: frequency, characteristics, and outcomes / V. Kumar, M.M. Redfield, A. Glasgow [et al.] // Journal of cardiac failure. – 2023. – Vol. 29, № 2. – P. 124-134.
206. Kunitake, Y. Serum oxytocin levels and logical memory in older people in rural Japan / Y. Kunitake, Y. Imamura, Y. Mizoguchi [et al.] // Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology. – 2021. – Vol. 34, № 2. – P. 156-161.
207. Lang, R.M. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. - 2015. - №. 28. - P.1–39.
208. Lee, D.J.W. Natriuretic peptides in clinical practice: a current review / D.J.W. Lee, T.C. Aw // J. Immunol. Sci. – 2023. – Vol. 7. – P. 28-34.

209. Lee, D.S. A systematic assessment of causes of death after heart failure onset in the community: impact of age at death, time period, and left ventricular systolic dysfunction / D.S. Lee, P. Gona, I. Albano [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. 36-43.
210. Lee, D.S. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute / D.S. Lee, P. Gona, R.S. Vasan [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119, № 24. – P. 3070-3077.
211. Lee, M.M.Y. Diabetic cardiomyopathy / M.M.Y. Lee, J.J.V. McMurray, A. Lorenzo-Almorós [et al.] // *Heart.* – 2019. – Vol. 105, № 4. – P. 337-345.
212. Lee, W.S. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going / W.S. Lee, J. Kim // *The Korean journal of internal medicine.* – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. 404.
213. Legato, M.J. Gender and the heart: sex-specific differences in the normal myocardial anatomy and physiology / M.J. Legato, J.K. Leghe // *Principles of Gender-Specific Medicine.* – 2010. – C. 151-161.
214. Lehner, M. Sex-related predisposition to post-traumatic stress disorder development - the role of neuropeptides / M. Lehner, A. Skórzewska, A. Wiśłowska-Stanek // *International journal of environmental research and public health.* – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 314.
215. Leite-Moreira, A.M. Stretch-induced compliance: a novel adaptive biological mechanism following acute cardiac load / A.M. Leite-Moreira, J. Almeida-Coelho, J.S. Neves Pires [et al.] // *Cardiovascular Research.* – 2018. – Vol. 114, № 5. – P. 656-667.
216. Lejeune, S. Diabetic phenotype and prognosis of patients with heart failure and preserved ejection fraction in a real life cohort / S. Lejeune, C. Roy, A. Slimani [et al.] // *Cardiovascular diabetology.* – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 48.
217. Lewis, G.A. Biological phenotypes of heart failure with preserved ejection fraction / G.A. Lewis, E.B. Schelbert, S.G. Williams [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2017. – Vol. 70, № 17. – P. 2186-2200.

218. Litviňuková, M. Cells of the adult human heart / M. Litviňuková, C. Talavera-López, H. Maatz [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 588, № 7838. – P. 466-472.
219. Liu, H. Inhibition of autophagy recovers cardiac dysfunction and atrophy in response to tail-suspension / H. Liu, Q. Xie, B.M. Xin [et al.] // *Life sciences*. – 2015. – Vol. 121. – P. 1-9.
220. Liu, W. Resveratrol and polydatin as modulators of Ca<sup>2+</sup> mobilization in the cardiovascular system / W. Liu, P. Chen, J. Deng [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2017. – Vol. 1403, № 1. – P. 82-91.
221. Liu, Y. Melatonin improves cardiac function in a mouse model of heart failure with preserved ejection fraction / Y. Liu, L.N. Li, S. Guo [et al.] // *Redox biology*. – 2018. – Vol. 18. – P. 211-221.
222. Liu, Y.L. MicroRNA-21 and-146b are involved in the pathogenesis of murine viral myocarditis by regulating TH-17 differentiation / Y.L. Liu, W. Wu, Y. Xue [et al.] // *Archives of virology*. – 2013. – Vol. 158, № 9. – P. 1953-1963.
223. Lorenzen, J.M. Osteopontin is indispensable for AP1-mediated angiotensin II-related miR-21 transcription during cardiac fibrosis / J.M. Lorenzen, C. Schauerte, A. Hübner [et al.] // *European heart journal*. – 2015. – Vol. 36, № 32. – P. 2184-2196.
224. Lumbers, R.T. Do beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system improve outcomes in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction > 40%? / R.T. Lumbers, N. Martin, K. Manoharan [et al.] // *Heart*. – 2019. – Vol. 105, № 20. – P. 1533-1535.
225. Luo, F. Metformin in patients with and without diabetes: a paradigm shift in cardiovascular disease management / F. Luo, A. Das, J. Chen [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 1-9.
226. Ma, S. Canagliflozin mitigates ferroptosis and ameliorates heart failure in rats with preserved ejection fraction / S. Ma, L.L. He, G.R. Zhang [et al.] // *Naunyn-schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. – 2022. – Vol. 395, № 8. – P. 945-962.
227. Mahmoodzadeh, S. Cardiomyocyte-specific estrogen receptor alpha increases angiogenesis, lymphangiogenesis and reduces fibrosis in the female mouse heart post-

- myocardial infarction / S. Mahmoodzadeh, J. Leber, X. Zhang [et al.] // Journal of cell science & therapy. – 2014. – Vol. 5, № 1. – P. 153.
228. Mahmoodzadeh, S. The role of 17 $\beta$ -estradiol and estrogen receptors in regulation of Ca $^{2+}$  channels and mitochondrial function in cardiomyocytes / S. Mahmoodzadeh, E. Dworatzek // Frontiers in Endocrinology. – 2019. – Vol. 10. – P. 310.
229. Maisel, A. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial / A. Maisel, C. Mueller, R. Nowak [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 55, № 19. – P. 2062-2076.
230. Mallat, Z. Age and gender effects on cardiomyocyte apoptosis in the normal human heart / Z. Mallat, P. Fornes, R. Costagliola [et al.] // The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. – 2001. – Vol. 56, № 11. – P. M719-M723.
231. Marco, de C. Impact of diabetes on serum biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the TOPCAT trial / C. de Marco, B.L. Claggett, S. de Denus [et al.] // ESC Heart Failure. – 2021. – Vol. 8, № 2. – P. 1130-1138.
232. Mariappan, N. NF- $\kappa$ B-induced oxidative stress contributes to mitochondrial and cardiac dysfunction in type II diabetes / N. Mariappan, C.M. Elks, S. Sriramula [et al.] // Cardiovascular research. – 2010. – Vol. 85, № 3. – P. 473-483.
233. Martin, N. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction / N. Martin, K. Manoharan, C. Davies [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2021. – № 5. – P. CD012721-CD012721.
234. Martin, T.G. Hearts apart: Sex differences in cardiac remodeling in health and disease / T.G. Martin, L.A. Leinwand // The Journal of Clinical Investigation. – 2024. – Vol. 134, № 13. – P. 1-12.
235. Matsubara, J. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction / J.

- Matsubara, S. Sugiyama, T. Nozaki [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2011. – Vol. 57, № 7. – P. 861-869.
236. Mátyás, C. Prevention of the development of heart failure with preserved ejection fraction by the phosphodiesterase-5A inhibitor vardenafil in rats with type 2 diabetes / C. Mátyás, B.T. Németh, A. Oláh [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2017. – Vol. 19, № 3. – P. 326-336.
237. Mayet, J. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension / J. Mayet // Heart. – 2003. – Vol. 89, № 9. – P. 1104–1109.
238. Mayne, B.T. Large scale gene expression meta-analysis reveals tissue-specific, sex-biased gene expression in humans / B.T. Mayne, T. Bianco-Miotto, S. Buckberry [et al.] // Frontiers in genetics. – 2016. – Vol. 7. – P. 183.
239. McCook, O. H2S and oxytocin systems in early life stress and cardiovascular disease / O. McCook, N. Denoix, P. Radermacher [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10, № 16. – P. 3484.
240. McDonagh, T.A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / T.A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // European heart journal. – 2021. – Vol. 42, № 36. – P. 3599-3726.
241. McDonald, L.T. Increased macrophage-derived SPARC precedes collagen deposition in myocardial fibrosis / L.T. McDonald, M.R. Zile, Y. Zhang [et al.] // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2018. – Vol. 315, № 1. – P. H92-H100.
242. McMurray, J.J. Effects of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF / J.J. McMurray, A.M. Jackson, C.S. Lam [et al.] // Circulation. – 2020. – Vol. 141, № 5. – P. 338-351.

243. Melenovsky, V. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction / V. Melenovsky, S.J. Hwang, G. Lin [et al.] // European heart journal. – 2014. – Vol. 35, № 48. – P. 3452-3462.
244. Mellor, K.M. Glucose as an agent of post-translational modification in diabetes - New cardiac epigenetic insights / K.M. Mellor, M.A. Brimble, L.M.D. Delbridge // Life sciences. – 2015. – Vol. 129. – P. 48-53.
245. Metra, M. Cardiovascular and noncardiovascular comorbidities in patients with chronic heart failure / M. Metra, V. Zaca, G. Parati [et al.] // Journal of Cardiovascular Medicine. – 2011. – Vol. 12, № 2. – P. 76-84.
246. Meyer, S. Neurohormonal and clinical sex differences in heart failure / S. Meyer, P. van der Meer, V.M. van Deursen [et al.] // European heart journal. – 2013. – Vol. 34, № 32. – P. 2538-2547.
247. Meyer, S. Sex-specific acute heart failure phenotypes and outcomes from PROTECT / S. Meyer, P. van der Meer, B.M. Massie [et al.] // European journal of heart failure. – 2013. – Vol. 15, № 12. – P. 1374-1381.
248. Michaelson, J. Hyperglycemic and hyperlipidemic conditions alter cardiac cell biomechanical properties / J. Michaelson, V. Hariharan, H. Huang // Biophysical Journal. – 2014. – Vol. 106, № 11. – P. 2322-2329.
249. Mohammed, S.F. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction / S.F. Mohammed, S. Hussain, S.A. Mirzoyev [et al.] // Circulation. – 2015. – Vol. 131, № 6. – P. 550-559.
250. Molina, D.K. Normal organ weights in men: part I - the heart / D.K. Molina, V.J.M. DiMaio // The American journal of forensic medicine and pathology. – 2012. – Vol. 33, № 4. – P. 362-367.
251. Molina, D.K. Normal organ weights in women: part I - the heart / D.K. Molina, V.J.M. DiMaio // The American journal of forensic medicine and pathology. – 2015. – Vol. 36, № 3. – P. 176-181.
252. Morisco, C. Insulin resistance and cardiovascular risk: New insights from molecular and cellular biology / C. Morisco, G. Lembo, B. Trimarco // Trends in cardiovascular medicine. – 2006. – Vol. 16, № 6. – P. 183-188.

253. Movahed, M.R. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease / M.R. Movahed, M. Hashemzadeh, M.M. Jamal // International journal of cardiology. – 2005. – Vol. 105, № 3. – P. 315-318.
254. Nakamura, K. Pathophysiology and treatment of diabetic cardiomyopathy and heart failure in patients with diabetes mellitus / K. Nakamura, T. Miyoshi, M. Yoshida [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2022. – Vol. 23, № 7. – P. 3587.
255. Nakamura, M. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy / M. Nakamura, J. Sadoshima // Nature Reviews Cardiology. – 2018. – Vol. 15, № 7. – P. 387-407.
256. Nation, D.A. Oxytocin attenuates atherosclerosis and adipose tissue inflammation in socially isolated ApoE<sup>-/-</sup> mice / D.A. Nation, A. Szeto, A.J. Mendez [et al.] // Biopsychosocial Science and Medicine. – 2010. – Vol. 72, № 4. – P. 376-382.
257. National Heart, Lung, and Blood Institute. Incidence and prevalence: 2006 chart book on cardiovascular and lung diseases. National Heart / National Heart, Lung, and Blood Institute [et al.] // Lung, and Blood Institute, Bethesda. - 2006.
258. Nichols, G.A. Comparison of risk of re-hospitalization, all-cause mortality, and medical care resource utilization in patients with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction / G.A. Nichols, K. Reynolds, T.M. Kimes [et al.] // The American journal of cardiology. – 2015. – Vol. 116, № 7. – P. 1088-1092.
259. Nouraei, H. A new approach to the clinical subclassification of heart failure with preserved ejection fraction / H. Nouraei, S.W. Rabkin // International Journal of Cardiology. – 2021. – Vol. 331. – P. 138-143.
260. Núñez, J. Serum neprilysin and recurrent admissions in patients with heart failure / J. Núñez, E. Núñez, J. Barallat [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2017. – Vol. 6, № 8. – P. e005712.
261. Nwabuo, C.C. Left ventricular global function index predicts incident heart failure and cardiovascular disease in young adults: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study / C.C. Nwabuo, H.T. Moreira, H.D. Vasconcellos [et al.] // International journal of cardiology. – 2022. – Vol. 360. – P. 113-119.

- al.] // European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. – 2019. - Vol. 20, № 5. – P. 533-540.
262. Oatmen, K.E. Heart failure as interstitial cancer: emergence of a malignant fibroblast phenotype / K.E. Oatmen, E. Cull, F.G. Spinale // Nature Reviews Cardiology. – 2020. – Vol. 17, № 8. – P. 523-531.
263. Ober, C. Sex-specific genetic architecture of human disease / C. Ober, D.A. Loisel, Y. Gilad // Nature Reviews Genetics. – 2008. – Vol. 9, № 12. – P. 911-922.
264. Obokata, M. Myocardial injury and cardiac reserve in patients with heart failure and preserved ejection fraction / M. Obokata, Y.N. Reddy, V. Melenovsky [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 72, № 1. – C. 29-40.
265. Olivetti, G. Gender differences and aging: effects on the human heart / G. Olivetti, G. Giordano, D. Corradi [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 1995. – Vol. 26, № 4. – P. 1068-1079.
266. Ostadal, B. Developmental and sex differences in cardiac tolerance to ischemia-reperfusion injury: the role of mitochondria / B. Ostadal, Z. Drahota, J. Houstek [et al.] // Canadian journal of physiology and pharmacology. – 2019. – Vol. 97, № 9. – P. 808-814.
267. Owan, T.E. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction / T.E. Owan, D.O. Hodge, R.M. Herges [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 355, № 3. – P. 251-259.
268. Pal, P.B. Aldose reductase mediates NLRP3 inflammasome-initiated innate immune response in hyperglycemia-induced Thp1 monocytes and male mice / P.B. Pal, H. Sonowal, K. Shukla [et al.] // Endocrinology. – 2017. – Vol. 158, № 10. – P. 3661-3675.
269. Palmiero, G. Impact of SGLT2 inhibitors on heart failure: from pathophysiology to clinical effects / G. Palmiero, A. Cesaro, E. Vetrano [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, № 11. – P. 5863.
270. Pandey, A. Factors associated with and prognostic implications of cardiac troponin elevation in decompensated heart failure with preserved ejection fraction: findings from the American Heart Association get with the guidelines-heart failure

program / A. Pandey, H. Golwala, S. Sheng [et al.] // JAMA cardiology. – 2017. – Vol. 2, № 2. – P. 136-145.

271. Pandey, A. Sex and race differences in lifetime risk of heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction / A. Pandey, W. Omar, C. Ayers [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 137, № 17. – P. 1814-1823.

272. Paolillo, S. Diabetic cardiomyopathy: definition, diagnosis, and therapeutic implications / S. Paolillo, F. Marsico, M. Prastaro [et al.] // Heart failure clinics. – 2019. – Vol. 15, № 3. – P. 341-347.

273. Paolillo, S. Insulin resistance is associated with impaired cardiac sympathetic innervation in patients with heart failure / S. Paolillo, G. Rengo, T. Pellegrino [et al.] // European Heart Journal-Cardiovascular Imaging. – 2015. – Vol. 16, № 10. – P. 1148-1153.

274. Paolisso, G. A high concentration of fasting plasma non-esterified fatty acids is a risk factor for the development of NIDDM / G. Paolisso, P.A. Tataranni, J.E. Foley [et al.] // Diabetologia. – 1995. – Vol. 38, № 10. – P. 1213-1217.

275. Park, W. Diversity and complexity of cell death: a historical review / W. Park, S. Wei, B.S. Kim [et al.] // Experimental & molecular medicine. – 2023. – Vol. 55, № 8. – P. 1573-1594.

276. Patel, R.B. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 and incident heart failure: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) / R.B. Patel, L.A. Colangelo, S.J. Bielinski [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2020. – Vol. 9, № 22. – P. e019390.

277. Patten, R.D. 17beta-estradiol reduces cardiomyocyte apoptosis in vivo and in vitro via activation of phospho-inositide-3 kinase/Akt signaling / R.D. Patten, I. Pourati, M.J. Aronovitz [et al.] // Circ Res. – 2004. – Vol. 95, № 7. – P. 692-699.

278. Paulus, W.J. From systemic inflammation to myocardial fibrosis: the heart failure with preserved ejection fraction paradigm revisited / W.J. Paulus, M.R. Zile // Circulation research. – 2021. – Vol. 128, № 10. – P. 1451-1467.

279. Pedram, A. Estrogen regulates histone deacetylases to prevent cardiac hypertrophy / A. Pedram, M. Razandi, R. Narayanan [et al.] // Molecular biology of the cell. – 2013. – Vol. 24, № 24. – P. 3805-3818.
280. Peng, K. Cardiac Structural and Functional Features in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Study Based on Propensity Score Matching / K. Peng, Y. Liu, X. Jia [et al.] // Acta Academiae Medicinae Sinicae. – 2023. – Vol. 45, № 2. – P. 264-272.
281. Petre, R.E. Sex-based differences in myocardial contractile reserve / R.E. Petre, M.P. Quaile, E.I. Rossman [et al.] // American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2007. – Vol. 292, № 2. – P. R810-R818.
282. Pezel, T. Imaging interstitial fibrosis, left ventricular remodeling, and function in stage A and B heart failure / T. Pezel, M. Viallon, P. Croisille [et al.] // Cardiovascular Imaging. – 2021. – Vol. 14, № 5. – P. 1038-1052.
283. Pierre, St. S.R. Sex matters: a comprehensive comparison of female and male hearts / S.R. St. Pierre, M. Peirlinck, E. Kuhl // Frontiers in physiology. – 2022. – Vol. 13. – P. 831179.
284. Plante, E. Oxytocin treatment prevents the cardiomyopathy observed in obese diabetic male db/db mice / E. Plante, A. Menaouar, B.A. Danalache [et al.] // Endocrinology. – 2015. – Vol. 156, № 4. – P. 1416-1428.
285. Plasencia, G. Plasma oxytocin and vasopressin levels in young and older men and women: functional relationships with attachment and cognition / G. Plasencia, J.M. Luedicke, H.P. Nazarloo [et al.] // Psychoneuroendocrinology. – 2019. – Vol. 110. – P. 104419.
286. Prajapati, C. Sex differences in heart: from basics to clinics / C. Prajapati, J. Koivumäki, M. Pekkanen-Mattila [et al.] // European Journal of Medical Research. – 2022. – Vol. 27, № 1. – P. 241.
287. Przewlocka-Kosmala, M. Contribution of cardiovascular reserve to prognostic categories of heart failure with preserved ejection fraction: A classification based on machine learning / M. Przewlocka-Kosmala, T.H. Marwick, A. Dabrowski [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2019. – Vol. 32, № 5. – P. 604–615.

288. Pyner, S. The heart is lost without the hypothalamus / S. Pyner // Handbook of Clinical Neurology. – 2021. – Vol. 182. – P. 355-367.
289. Quintana, D.S. The interplay of oxytocin and sex hormones / D.S. Quintana, B.D. Glaser, H. Kang [et al.] // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2024. – P. 105765.
290. Randle, P.J. Mechanisms modifying glucose oxidation in diabetes mellitus / P.J. Randle, D.A. Priestman, S. Mistry [et al.] // Diabetologia. – 1994. – Vol. 37, № Suppl 2. – P. S155-S161.
291. Rector, T.S. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan / T.S. Rector, J.N. Cohn // American heart journal. – 1992. – Vol. 124, № 4. – P. 1017-1025.
292. Redfield, M.M. Age-and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study / M.M. Redfield, S.J. Jacobsen, B.A. Borlaug [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112, № 15. – P. 2254-2262.
293. Regitz-Zagrosek, V. Mechanistic pathways of sex differences in cardiovascular disease / V. Regitz-Zagrosek, G. Kararigas // Physiological reviews. – 2017. – Vol. 97, № 1. – P. 1-37.
294. Regitz-Zagrosek, V. Sex and gender differences in heart failure / V. Regitz-Zagrosek // International journal of heart failure. – 2020. – Vol. 2, № 3. – P. 157.
295. Rijzewijk, L.J. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus / L.J. Rijzewijk, R.W. van der Meer, J.W. Smit [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – Vol. 52, № 22. – P. 1793-1799.
296. Robinson, E.L. Genetic and Gene Regulation Underlying Sex Differences in Cardiovascular Disease / E.L. Robinson, S. Novella // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol. 9. – P. 881154.
297. Rorth, R. Risk of incident heart failure in patients with diabetes and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction / R. Rorth, P.S. Jhund, U.M. Mogensen [et al.] // Diabetes care. – 2018. – Vol. 41, № 6. – P. 1285-1291.

298. Rossi, A. Left atrium in heart failure with preserved ejection fraction: structure, function, and significance / A. Rossi, M. Gheorghiade, F. Tripodiadis [et al.] // Circulation: Heart Failure. – 2014. – Vol. 7, № 6. – P. 1042-1049.
299. Rubler, S. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis / S. Rubler, J. Dlugash, Y.Z. Yuceoglu [et al.] // The American journal of cardiology. – 1972. – Vol. 30, № 6. – P. 595-602.
300. Rutkowski, D.R. Sex differences in cardiac flow dynamics of healthy volunteers / D.R. Rutkowski, G.P. Barton, C.J. François [et al.] // Radiology: Cardiothoracic Imaging. – 2020. – Vol. 2, № 1. – P. e190058.
301. Sakashita, M. Metabolic changes and oxidative stress in diabetic kidney disease / M. Sakashita, T. Tanaka, R. Inagi // Antioxidants. – 2021. – Vol. 10, № 7. – P. 1143.
302. Salton, C.J. Gender differences and normal left ventricular anatomy in an adult population free of hypertension: a cardiovascular magnetic resonance study of the Framingham Heart Study Offspring cohort / C.J. Salton, M.L. Chuang, C.J. O'Donnell [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2002. – Vol. 39, № 6. – P. 1055-1060.
303. Samson, R. Clinical phenotypes in heart failure with preserved ejection fraction / R. Samson, A. Jaiswal, P.V. Ennezat [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. e002477.
304. Samuel, V.T. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux / V.T. Samuel, G.I. Shulman // The Journal of clinical investigation. – 2016. – Vol. 126, № 1. – P. 12-22.
305. Sancakli Usta, C. Differential expressions of ki-67, bcl-2, and apoptosis index in endometrial cells of women with and without type II diabetes mellitus and their correlation with clinicopathological variables / C. Sancakli Usta, G. Turan, M. Hocaoglu [et al.] // Reproductive Sciences. – 2021. – Vol. 28, № 5. – P. 1447-1456.
306. Sanders-Van Wijk, S. Proteomic evaluation of the comorbidity-inflammation paradigm in heart failure with preserved ejection fraction: results from the PROMIS-HFpEF study / S. Sanders-Van Wijk, J. Tromp, L. Beussink-Nelson [et al.] // Circulation. – 2020. – Vol. 142, № 21. – P. 2029-2044.

307. Scherrer, U. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity / U. Scherrer, C. Sartori [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96, № 11. – P. 4104-4113.
308. Schiattarella, G.G. Nitrosative stress drives heart failure with preserved ejection fraction / G.G. Schiattarella, F. Altamirano, D. Tong [et al.] // *Nature*. – 2019. – Vol. 568, № 7752. – P. 351-356.
309. Schrub, F. Heart failure with preserved ejection fraction: a clustering approach to a heterogenous syndrome / F. Schrub, E. Oger, A. Bidaut [et al.] // *Archives of cardiovascular diseases*. – 2020. – Vol. 113, № 6-7. – P. 381-390.
310. Segar, M.W. Phenomapping of patients with heart failure with preserved ejection fraction using machine learning-based unsupervised cluster analysis / M.W. Segar, K.V. Patel, C. Ayers [et al.] // *European journal of heart failure*. – 2020. – Vol. 22, № 1. – P. 148-158.
311. Shah, K.S. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes / K.S. Shah, H. Xu, R.A. Matsouaka [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2017. – Vol. 70, № 20. – P. 2476–2486.
312. Shah, S.J. Innovative clinical trial designs for precision medicine in heart failure with preserved ejection fraction / S.J. Shah // *Journal of cardiovascular translational research*. – 2017. – Vol. 10, № 3. – P. 322-336.
313. Shah, S.J. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction / S.J. Shah, D.H. Katz, S. Selvaraj [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131, № 3. – P. 269–279.
314. Shah, S.J. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap / S.J. Shah, D.W. Kitzman, B.A. Borlaug [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134, № 1. – P. 73-90.
315. Shah, S.J. Research priorities for heart failure with preserved ejection fraction: national heart, lung, and blood institute working group summary / S.J. Shah, B.A. Borlaug, D.W. Kitzman [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141, № 12. – P. 1001-1026.

316. Shi, W. Cardiac proteomics reveals sex chromosome-dependent differences between males and females that arise prior to gonad formation / W. Shi, X. Sheng, K.M. Dorr [et al.] // *Developmental cell*. – 2021. – Vol. 56, № 21. – P. 3019-3034. e7.
317. Shlyakhto, E.V. Assessment of prevalence and monitoring of outcomes in patients with heart failure in Russia / E.V. Shlyakhto, N.E. Zvartau, S.V. Villevalde [et al.] // *Russian journal of cardiology*. – 2020. – Vol. 12, № 12. – P. 146-154.
318. Shufelt, C.L. Sex-specific physiology and cardiovascular disease / C.L. Shufelt, C. Pacheco, M.S. Tweet [et al.] // *Sex-Specific Analysis of Cardiovascular Function*. – 2018. – P. 433-454.
319. Simone, de G. Gender differences in left ventricular growth / G. de Simone, R.B. Devereux, S.R. Daniels [et al.] // *Hypertension*. – 1995. – Vol. 26, № 6. – P. 979-983.
320. Sobrino, A. Estradiol selectively stimulates endothelial prostacyclin production through estrogen receptor-a / A. Sobrino, P.J. Oviedo, S. Novella [et al.] // *J Mol Endocrinol*. – 2010. – Vol. 44, № 4. – P. 237-246.
321. Solomon, S.D. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial / S.D. Solomon, R.A. de Boer, D. DeMets [et al.] // *European journal of heart failure*. – 2021. – Vol. 23, № 7. – P. 1217-1225.
322. Solomon, S.D. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial / S.D. Solomon, M. Zile, B. Pieske [et al.] // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 380, № 9851. – P. 1387-1395.
323. Sorimachi, H. Sex differences in left ventricular afterload and diastolic function are independent from the aortic size / H. Sorimachi, K. Kurosawa, K. Yoshida [et al.] // *Plos one*. – 2019. – Vol. 14, № 4. – P. e0214907.
324. Sotomi, Y. Sex differences in heart failure with preserved ejection fraction / Y. Sotomi, S. Hikoso, D. Nakatani [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – Vol. 10, № 5. – P. e018574.
325. Sridhar, V.S. Sex and gender related differences in diabetic kidney disease / V.S. Sridhar, K. Yau, J.L. Benham [et al.] // *Seminars in Nephrology*. – 2022. – Vol. 42, №

2. – P. 170-184.
326. Steinberg, B.A. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes / B.A. Steinberg, X. Zhao, P.A. Heidenreich [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 126, № 1. – P. 65-75.
327. Stienen, S. Enhanced clinical phenotyping by mechanistic bioprofiling in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the MEDIA-DHF study (The Metabolic Road to Diastolic Heart Failure) / S. Stienen, J.P. Ferreira, M. Kobayashi [et al.] // Biomarkers. – 2020. – Vol. 25, № 2. – P. 201-211.
328. Sudi, S.B. TRPC3-Nox2 axis mediates nutritional deficiency-induced cardiomyocyte atrophy / S.B. Sudi, T. Tanaka, S. Oda [et al.] // Scientific reports. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 9785.
329. Sun, H. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 / H. Sun, P. Saeedi, S. Karuranga [et al.] // Diabetes research and clinical practice. – 2022. – Vol. 183. – P. 109119.
330. Sundgren, N.C. Extracellular signal-regulated kinase and phosphoinositol-3 kinase mediate IGF-1 induced proliferation of fetal sheep cardiomyocytes / N.C. Sundgren, G.D. Giraud, J.M. Schultz [et al.] // American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2003. – Vol. 285, № 6. – P. R1481-R1489.
331. Suzuki, S. Prognostic significance of high-sensitivity cardiac troponin in patients with heart failure with preserved ejection fraction / S. Suzuki, H. Motoki, M. Minamisawa [et al.] // Heart and vessels. – 2019. – Vol. 34, № 10. – P. 1650-1656.
332. Szeto, A. Oxytocin administration attenuates atherosclerosis and inflammation in Watanabe Heritable Hyperlipidemic rabbits / A. Szeto, M.A. Rossetti, A.J. Mendez [et al.] // Psychoneuroendocrinology. – 2013. – Vol. 38, № 5. – P. 685-693.
333. Tadic, M. Diabetic cardiomyopathy: How can cardiac magnetic resonance help? / M. Tadic, C. Cuspidi, F. Calicchio [et al.] // Acta Diabetologica. – 2020. – Vol. 57, № 9. – C. 1027-1034.

334. Tan, W. A porcine model of heart failure with preserved ejection fraction induced by chronic pressure overload characterized by cardiac fibrosis and remodeling / W. Tan, X. Li, S. Zheng [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – C. 677727.
335. Tang, D. The molecular machinery of regulated cell death / D. Tang, R. Kang, T.V. Berghe [et al.] // *Cell research*. – 2019. – Vol. 29, № 5. – P. 347-364.
336. Tayanloo-Beik, A. Diabetes and heart failure: multi-omics approaches / A. Tayanloo-Beik, P.P. Roudsari, M. Rezaei-Tavirani [et al.] // *Frontiers in physiology*. – 2021. – Vol. 12. – C. 705424.
337. Tenenbaum, A. Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes / A. Tenenbaum, M. Motro, E.Z. Fisman [et al.] // *The American journal of medicine*. – 2003. – Vol. 114, № 4. – P. 271-275.
338. Teramoto, K. Epidemiology and clinical features of heart failure with preserved ejection fraction / K. Teramoto, T.H.K. Teng, C. Chandramouli [et al.] // *Cardiac failure review*. – 2022. – Vol. 8. – P. e27.
339. Teshima, Y. Production of Reactive Oxygen Species in the Diabetic Heart—Roles of Mitochondria and NADPH Oxidase / Y. Teshima, N. Takahashi, S. Nishio [et al.] // *Circulation Journal*. – 2014. – Vol. 78, № 2. – P. 300-306.
340. Thrasher C. Universal Definition and Classification of Heart Failure: Pharmacists' Perspective: Optimizing Guideline-Directed Medical Therapy and Educating Stakeholders / C. Thrasher, J.H. Patterson, M. Fiuzat // *Journal of Cardiac Failure*. – 2021. – Vol. 27, № 12. – P. 1310-1312.
341. Tomasoni, D. Highlights in heart failure / D. Tomasoni, M. Adamo, C.M. Lombardi [et al.] // *ESC heart failure*. – 2019. – Vol. 6, № 6. – P. 1105-1127.
342. Tomasoni, D. Sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors as an early, first-line therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction / D. Tomasoni, G.C. Fonarow, M. Adamo [et al.] // *European journal of heart failure*. – 2022. – Vol. 24, № 3. – P. 431-441.

343. Trexler, C.L. Transcriptome and functional profile of cardiac myocytes is influenced by biological sex / C.L. Trexler, A.T. Odell, M.Y. Jeong [et al.] // Circulation: Cardiovascular Genetics. – 2017. – Vol. 10, № 5. – P. e001770.
344. Triposkiadis, F. Diabetes mellitus and heart failure / F. Triposkiadis, A. Xanthopoulos, A. Bargiota [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2021. – Vol. 10, № 16. – P. 3682.
345. Tromp, J. Age dependent associations of risk factors with heart failure: pooled population based cohort study / J. Tromp, S.M.A. Paniagua, E.S. Lau [et al.] // bmj. – 2021. – Vol. 372. – P. n461.
346. Tromp, J. Multimorbidity in patients with heart failure from 11 Asian regions: a prospective cohort study using the ASIAN-HF registry / J. Tromp, W.T. Tay, W. Ouwerkerk [et al.] // PLoS medicine. – 2018. – Vol. 15, № 3. – P. e1002541.
347. Tsao, C.W. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction / C.W. Tsao, A. Lyass, D. Enserro [et al.] // JACC: heart failure. – 2018. – Vol. 6, № 8. – P. 678-685.
348. Uijl, A. Identification of distinct phenotypic clusters in heart failure with preserved ejection fraction / A. Uijl, G. Savarese, I. Vaartjes [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2021. – Vol. 23, № 6. – P. 973-982.
349. Vaduganathan, M. Mode of death in heart failure with preserved ejection fraction / M. Vaduganathan, R.B. Patel, A. Michel [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – Vol. 69, № 5. – P. 556-569.
350. Vaduganathan, M. Sudden death in heart failure with preserved ejection fraction: a competing risks analysis from the TOPCAT trial / M. Vaduganathan, B.L. Claggett, N.A. Chatterjee [et al.] // JACC: Heart Failure. – 2018. – Vol. 6, № 8. – P. 653-661.
351. van Heerebeek, L. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure / L. van Heerebeek, A. Borbély, H.W. Niessen [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113, № 16. – P. 1966-1973.
352. Varela, R. Hyperglycemia and hyperlipidemia can induce morphophysiological changes in rat cardiac cell line / R. Varela, I. Rauschert, G. Romanelli [et al.] // Biochemistry and Biophysics Reports. – 2021. – Vol. 26. – P. 100983.

353. Vark, van L.C. Prognostic value of serial ST2 measurements in patients with acute heart failure / L.C. van Vark, I. Lesman-Leegte, S.J. Baart [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – Vol. 70, № 19. – P. 2378-2388.
354. Vasan, R.S. Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Framingham study: an echocardiographic study over 3 decades / R.S. Vasan, V. Xanthakis, A. Lyass [et al.] // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2018. – Vol. 11, № 1. - P. 1-11.
355. Velagaleti, R.S. Left ventricular hypertrophy patterns and incidence of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction / R.S. Velagaleti, P. Gona, M.J. Pencina [et al.] // The American journal of cardiology. – 2014. – Vol. 113, № 1. – P. 117-122.
356. von Bibra, H. Impact of diabetes on postinfarction heart failure and left ventricular remodeling / H. von Bibra, M. St John Sutton // Current heart failure reports. – 2011. – Vol. 8, № 4. – P. 242-251.
357. Voulgari, C. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies / C. Voulgari, D. Papadogiannis, N. Tentolouris // Vascular health and risk management. – 2010. – P. 883-903.
358. Vrabie, A.M. Biomarkers in Heart failure with preserved ejection fraction: a perpetually evolving Frontier / A.M. Vrabie, S. Totolici, C. Delcea, E. Badila // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – Vol. 13, № 16. – P. 4627.
359. Walker, C.J. Matters of the heart: Cellular sex differences / C.J. Walker, M.E. Schroeder, B.A. Aguado [et al.] // Journal of molecular and cellular cardiology. – 2021. – Vol. 160. – P. 42-55.
360. Walker, C.J. Matters of the heart: cellular sex differences / C.J. Walker, M.E. Schroeder, B.A. Aguado [et al.] // Journal of molecular and cellular cardiology. – 2021. – Vol. 160. – P. 42-55.
361. Wang, J. Causes and characteristics of diabetic cardiomyopathy / J. Wang, Y. Song, Q. Wang [et al.] // The Review of Diabetic Studies. – 2006. – Vol. 3, № 3. – P. 108.

362. Wang, L. MiR-22/Sp-1 links estrogens with the up-regulation of cystathionine  $\gamma$ -lyase in myocardium, which contributes to estrogenic cardioprotection against oxidative stress / L. Wang, Z.P. Tang, W. Zhao [et al.] // Endocrinology. – 2015. – Vol. 156, № 6. – P. 2124-2137.
363. Wang, T.J. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study / T.J. Wang, K.C. Wollert, M.G. Larson [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 126, № 13. – P. 1596-1604.
364. Wang, X. Sex differences in characteristics, outcomes, and treatment response with dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: insights from DAPA-HF and DELIVER / X. Wang, M. Vaduganathan, B.L. Claggett [et al.] // Circulation. – 2023. – Vol. 147, № 8. – P. 624-634.
365. Wasserman, A.H. Oxytocin promotes epicardial cell activation and heart regeneration after cardiac injury / A.H. Wasserman, A.R. Huang, Y.R. Lewis-Israeli [et al.] // Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2022. – Vol. 10. – P. 985298.
366. Wei, J. Preliminary evidence for the presence of multiple forms of cell death in diabetes cardiomyopathy / J. Wei, Y. Zhao, H. Liang [et al.] // Acta Pharmaceutica Sinica B. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 1-17.
367. Wong, L.L. Combining circulating microRNA and NT-proBNP to detect and categorize heart failure subtypes / L.L. Wong, R. Zou, L. Zhou [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 73, № 11. – P. 1300-1313.
368. Woolley, R.J. Machine learning based on biomarker profiles identifies distinct subgroups of heart failure with preserved ejection fraction / R.J. Woolley, D. Ceelen, W. Ouwerkerk [et al.] // European journal of heart failure. – 2021. – Vol. 23, № 6. – P. 983-991.
369. Wsol, A. Increased activity of the intracardiac oxytocinergic system in the development of postinfarction heart failure / A. Wsol, K. Kasarello, M. Kuch [et al.] // BioMed research international. – 2016. – Vol. 2016, № 1. – P. 3652068.
370. Wu, Y. Subtypes identification on heart failure with preserved ejection fraction via network enhancement fusion using multi-omics data / Y. Wu, H. Wang, Z. Li [et al.]

// Computational and Structural Biotechnology Journal. – 2021. – Vol. 19. – P. 1567-1578.

371. Xia, Y.Y. Involvement of pyroptosis pathway in epicardial adipose tissue-myocardium axis in experimental heart failure with preserved ejection fraction / Y.Y. Xia, Y. Shi, Z. Li [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2022. – Vol. 636. – P. 62-70.
372. Xie, J. Acute hyperglycemia suppresses left ventricular diastolic function and inhibits autophagic flux in mice under prohypertrophic stimulation / J. Xie, K. Cui, H. Hao [et al.] // Cardiovascular diabetology. – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 136.
373. Xie, Z. Improvement of cardiac functions by chronic metformin treatment is associated with enhanced cardiac autophagy in diabetic OVE26 mice / Z. Xie, K. Lau, B. Eby [et al.] // Diabetes. – 2011. – Vol. 60, № 6. – P. 1770-1778.
374. Xu, Y.Z. An increased circulating angiotensin II concentration is associated with hypoadiponectinemia and postprandial hyperglycemia in men with nonalcoholic fatty liver disease / Y.Z. Xu, X. Zhang, L. Wang [et al.] // Internal medicine. – 2013. – Vol. 52, № 8. – P. 855-861.
375. Yamamoto, S. Changes in endogenous oxytocin levels and the effects of exogenous oxytocin administration on body weight changes and food intake in polycystic ovary syndrome model rats / S. Yamamoto, H. Noguchi, A. Takeda [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2022. – Vol. 23, № 15. – P. 8207.
376. Yan, X. Expressions of IGF-1R and Ki-67 in breast cancer patients with diabetes mellitus and an analysis of biological characteristics / X. Yan, Z. Gao, Y. Zhou [et al.] // Pakistan Journal of Medical Sciences. – 2022. – Vol. 38, № 1. – P. 281.
377. Yang, C.C. Early administration of empagliflozin preserved heart function in cardiorenal syndrome in rat / C.C. Yang, Y.T. Chen, C.G. Wallace [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2019. – Vol. 109. – P. 658-670.
378. Yang, J. CD36 deficiency rescues lipotoxic cardiomyopathy / J. Yang, N. Sambandam, X. Han [et al.] // Circulation research. – 2007. – Vol. 100, № 8. – P. 1208-1217.

379. Yang, M. Geographical variation in patient characteristics and outcomes in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction / M. Yang, T. Kondo, P.S. Jhund [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2024. – Vol. 26, № 8. – P. 1788-1803.
380. Yang, Y. Oxytocin attenuates cardiac hypertrophy by improving cardiac glucose metabolism and regulating OXTR/JAK2/STAT3 axis / Y. Yang, J. Liu, L. Wang [et al.] // Peptides. – 2024. – Vol. 182. – P. 171323.
381. Yap, J. Association of diabetes mellitus on cardiac remodeling, quality of life, and clinical outcomes in heart failure with reduced and preserved ejection fraction / J. Yap, W.T. Tay, T.H.K. Teng [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2019. – Vol. 8, № 17. – P. e013114.
382. Yaribeygi, H. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms / H. Yaribeygi, F.R. Farrokhi, A.E. Butler [et al.] // Journal of cellular physiology. – 2019. – Vol. 234, № 6. – P. 8152-8161.
383. Ye, G. Metallothionein prevents diabetes-induced deficits in cardiomyocytes by inhibiting reactive oxygen species production / G. Ye, N.S. Metreveli, J. Ren [et al.] // Diabetes. – 2003. – Vol. 52, № 3. – P. 777-783.
384. Yeh, J.N. Entresto protected the cardiomyocytes and preserved heart function in cardiorenal syndrome rat fed with high-protein diet through regulating the oxidative stress and Mfn2-mediated mitochondrial functional integrity / J.N. Yeh, Y. Yue, Y.C. Chu [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2021. – Vol. 144. – P. 112244.
385. Yusifov, A. Mechanisms and implications of sex differences in cardiac aging / A. Yusifov, K.C. Woulfe, D.R. Bruns // The journal of cardiovascular aging. – 2022. – Vol. 2. – C. 20.
386. Yusuf, S. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial / S. Yusuf, M.A. Pfeffer, K. Swedberg [et al.] // The Lancet. – 2003. – Vol. 362, № 9386. – P. 777-781.

387. Zareini, B. Heart failure and the prognostic impact and incidence of new-onset of diabetes mellitus: a nationwide cohort study / B. Zareini, R. Rørth, A. Holt [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 1-10.
388. Zawadzka, M.M. Phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: A key to find effective treatment / M.M. Zawadzka, M. Grabowski, A. Kaplon-Cieślicka // *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. – 2022. – Vol. 31, № 10. – P. 1163-1172.
389. Zhang, F. Gender differences in the incidence of nephropathy and changes in renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study / F. Zhang, Y. Han, G. Zheng, W. Li // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. – 2024. – P. 943-957.
390. Zhang, L. Ectopic expression of FABP4 gene can induce bovine muscle-derived stem cells adipogenesis / L. Zhang, Y. Zhao, Y. Ning [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2017. – Vol. 482, № 2. – P. 352-358.
391. Zhang, L.L. Levosimendan reverses cardiac malfunction and cardiomyocyte ferroptosis during heart failure with preserved ejection fraction via connexin 43 signaling activation / L.L. Zhang, G.H. Chen, R.J. Tang [et al.] // *Cardiovascular drugs and therapy*. – 2024. – Vol. 38, № 4. – P. 705-718.
392. Zhao, Z. Role of estrogen in diastolic dysfunction / Z. Zhao, H. Wang, J.A. JessupLindsey [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2014. – Vol. 306, № 5. – P. H628-H640.
393. Zhou, Y.T. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity / Y.T. Zhou, P. Grayburn, A. Karim [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2000. – Vol. 97, № 4. – P. 1784-1789.
394. Zile, M.R. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin / M.R. Zile, C.F. Baicu, J.S. Ikonomidis [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131, № 14. – P. 1247-1259.
395. Zimmerman, M.A. GPER-novel membrane estrogen receptor / M.A. Zimmerman, R.A. Budish, S. Kashyap, S.H. Lindsey // *Clinical science (London, England: 1979)*. – 2016. – Vol. 130, № 12. – P. 1005.