

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА. РИТМОИНОТРОПНАЯ РЕАКЦИЯ ИЗОЛИРОВАННОГО МИОКАРДА ПРИ РАЗНОМ УРОВНЕ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА



© Д.С. Кондратьева\*, С.А. Афанасьев, О.В. Будникова, И.Н. Ворожцова, Ш.Д. Ахмедов, Б.Н. Козлов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск

**ОБОСНОВАНИЕ.** Адекватный гликемический контроль может существенно снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако до сих пор целевые значения уровня гликемии у пациентов старшего возраста остаются предметом дискуссии, особенно в условиях сочетанного развития сахарного диабета 2 типа (СД2) и ишемической болезни сердца (ИБС).

**ЦЕЛЬ.** Изучить структурно-функциональные показатели сердца пациентов, имеющих ИБС, ассоциированную с СД2, и ритмоинотропные реакции их изолированного миокарда в зависимости от уровня гликированного гемоглобина.

**МЕТОДЫ.** В исследование включены 44 пациента с диагнозом «хроническая ИБС, ассоциированная с СД2», из которых сформировали 2 группы. Пациенты с уровнем гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) <8% составили 1-ю группу, а пациенты с  $HbA_{1c} \geq 8\%$  были включены во 2-ю группу. Анализировали структурно-функциональные показатели сердца, полученные при ультразвуковом исследовании, и ритмоинотропные реакции миокарда пациентов *ex vivo*, используя фрагменты ушка правого предсердия, полученного во время плановой операции коронарного шунтирования. Оценивали инотропную реакцию мышечных полосок при базовой частоте стимуляции 0,5 Гц на тестирующие воздействия. Проводили экстрасистолический тест и тест на периоды покоя (post-rest тест).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Обнаружено, что у пациентов 2-й группы экстрасистолические сокращения изолированных полосок миокарда появлялись на более коротких экстрасистолических интервалах, что свидетельствует о большей возбудимости миокарда пациентов этой группы. Постэкстрасистолические сокращения мышц пациентов 2-й группы имели значимую потенциацию. Амплитуда сокращений мышечных полосок пациентов обеих групп была потенцированной после коротких периодов покоя. Однако с увеличением длительности покоя потенциация сокращений наблюдалась только в группе с более высоким уровнем  $HbA_{1c}$ . По данным ультразвукового исследования было обнаружено, что у пациентов 1-й группы значения конечных систолического и диастолического объемов, толщины межжелудочковой перегородки и массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) были значимо меньше в сравнении с соответствующими показателями пациентов 2-й группы. Скорость раннего наполнения ЛЖ (пик E) была значимо меньше у больных 1-й группы, что свидетельствует о более медленной релаксации ЛЖ. При этом скорость быстрого наполнения ЛЖ не имела значимого межгруппового различия, но в обеих группах этот показатель не превышал референсные величины.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При умеренно повышенном уровне гликемии (9,2 [8,0; 10,3]%) сохраняются структурно-функциональные параметры сердца как на уровне изолированной ткани миокарда, так и на уровне целого сердца.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет; ишемическая болезнь сердца; гликированный гемоглобин; структурно-функциональные показатели сердца; сократительная активность миокарда; экстрасистолические и постэкстрасистолические сокращения; post-rest инотропная реакция

## STRUCTURAL AND FUNCTIONAL INDICATORS OF THE HEART OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS. RHYTHMOINOTROPIC RESPONSE ISOLATED MYOCARDIUM AT DIFFERENT LEVELS OF GLYCATED HEMOGLOBIN

© Dina S. Kondratieva\*, Sergey A. Afanasiev, Olesya V. Budnikova, Irina N. Vorozhova, Shamil D. Akhmedov, Boris N. Kozlov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

**BACKGROUND:** Adequate glycemic control can significantly reduce the risk of developing cardiovascular events. However, until now, glycaemic targets in aged patients remain a subject of discussion, especially in the conditions of the combined development of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and ischemic heart disease (IHD).

**AIMS:** To examine the structural and functional heart parameters in patients with IHD associated with T2DM and the rhythmoinotropic responses of their isolated myocardium depending on glycosylated hemoglobin level.



**MATERIALS AND METHODS:** The study included 44 patients with a diagnosis of "chronic IHD associated with T2DM", of which 2 groups were formed. Patients with glycated hemoglobin level ( $HbA_{1c}$ )  $<8\%$  were included in the 1<sup>st</sup> group, and patients with  $HbA_{1c} \geq 8\%$  were included in the 2<sup>nd</sup> group. The structural and functional heart parameters obtained with ultrasonography, and the rhythmoinotropic responses of myocardium in patients ex vivo were analyzed using the right atrial appendage fragments obtained during elective coronary artery bypass graft. The inotropic response of muscle strips at a basic stimulation frequency of 0,5 Hz to testing influences was assessed. An extrasystolic test and post-rest test were performed.

**RESULTS:** It was found that extrasystolic contractions of isolated myocardial strips in patients of the 2<sup>nd</sup> group appeared at shorter extrasystolic intervals, which indicates a greater excitability of the myocardium in patients of this group. Post-extrasystolic muscle contractions in patients of the 2<sup>nd</sup> group had significant potentiation. The amplitude of the muscle strips contractions in patients of both groups was potentiative after short rest periods. However, with an increase in the rest duration, potentiation of contractions was observed only in the group with a higher  $HbA_{1c}$  level. According to the ultrasonography data, it was found that the values of the end-systolic and diastolic volumes, the interventricular septum thickness and the left ventricular (LV) myocardium mass were significantly lower in the patients of the 1<sup>st</sup> group compared with the corresponding indicators in the patients of the 2<sup>nd</sup> group. The early LV filling velocity (peak E) was significantly lower in the patients of the 1<sup>st</sup> group, which indicates a slower LV relaxation. At the same time, the rapid LV filling velocity did not have a significant intergroup difference, but this indicator exceeded the reference values in both groups.

**CONCLUSIONS:** With a moderately increased glycemic level (9,2 [8,0; 10,3]%), the structural and functional heart parameters are preserved both at the level of the isolated myocardial tissue and at the level of the whole heart.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus; coronary heart disease; glycated hemoglobin; structural and functional parameters of the heart; myocardial contractility; extrasystolic and post-extrasystolic contractions; post-rest inotropic reaction

Сахарный диабет (СД) характеризуется высокой распространенностью в общей популяции населения развитых стран мира. Высокая частота встречаемости СД отмечена и в структуре ишемической болезни сердца (ИБС). Так, около 50% пациентов с ИБС имеют СД 2 типа (СД2), нарушенную толерантность к глюкозе или гипергликемию натощак [1]. Важным повреждающим фактором СД является гипергликемическое состояние, ухудшающее прогноз и течение основного заболевания [2]. Показано, что строгий гликемический контроль может существенно снижать риск осложнений ИБС, в том числе развитие коронарных катастроф [3, 4]. Однако такой контроль оказался эффективен в основном для пациентов более молодого возраста с небольшой длительностью СД2 и относительно низким уровнем гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) [5]. У пациентов пожилого возраста с длительной историей СД2, имеющих исходно высокий базовый уровень  $HbA_{1c}$ , гликемический контроль не является столь значимым [6–8]. Более того, метаанализы последних лет также не подтвердили связь между снижением  $HbA_{1c}$  и уменьшением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, инфарктом миокарда, инсультом или другими осложнениями у больных СД2 [9, 10]. Вероятно, это связано с тем, что эффекты гипергликемии на исходы заболевания могут варьировать в зависимости от фонового состояния углеводного обмена. Так, в исследовании Ishihara и соавт. было показано, что пациенты, имеющие СД2, с эугликемией или тяжелой гипергликемией при уровне глюкозы  $\geq 11$  ммоль/л имеют более высокий риск смертельного исхода по сравнению с больными, у которых средний уровень глюкозы был 9–10 ммоль/л [11]. Кроме того, летальность от инфаркта миокарда у больных СД2 существенно возрастает только в случае гликемии  $\geq 11,0$  ммоль/л (среднее значение за весь период госпитализации), тогда как у пациентов без СД2 в ана-

мнезе значительное повышение риска отмечается при более низких величинах уровня глюкозы в крови (среднее значение уровня глюкозы  $\geq 7,2$  ммоль/л за весь период госпитализации) [12]. Сходные результаты были получены и отечественными исследователями, которые показали, что у пациентов с СД2, имеющих уровень  $HbA_{1c}$  в пределах 7,0–8,5%, тяжесть инфаркта миокарда и его частота были значимо меньше, чем у пациентов, имеющих  $HbA_{1c} < 7,0$  или  $> 8,5\%$  [13]. Кроме того, проблема сочетанного развития ИБС и СД2 усугубляется существенным затруднением адекватного контроля за состоянием гликемического статуса [14]. Учитывая неоднозначность влияния гликемии на функциональное состояние органов-мишеней, в том числе сердца, сохраняется актуальность определения оптимального уровня  $HbA_{1c}$  при коморбидном развитии ИБС и СД.

## ЦЕЛЬ

Изучение ритмоинотропных реакций изолированно-го миокарда и структурно-функциональных показателей сердца пациентов с коморбидным развитием ИБС и СД2 в зависимости от уровня  $HbA_{1c}$ .

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Выполнено наблюдательное одноцентровое одномоментное сплошное неконтролируемое исследование (рис. 1).

### Критерии соответствия

В исследование включены 44 пациента, имеющие ИБС, сочетанную с СД2, при длительности заболевания не более 5 лет. Все пациенты наблюдались и консультировались эндокринологом. Критерии включения: ин-



Рисунок 1. Дизайн исследования.

Примечания\*: СД2 — сахарный диабет 2 типа; ИБС — ишемическая болезнь сердца; HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

формированное согласие пациента, возраст 50–70 лет, ИБС, сердечная недостаточность (I–IIA стадии; I–III функциональный класс (ФК) по NYHA), фракция выброса более 50%, необходимость в хирургической реваскуляризации — коронарном шунтировании.

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании, СД 1 типа, инфаркт миокарда давностью менее 6 мес, острый коронарный синдром в период пребывания в стационаре, наличие тяжелой сопутствующей патологии (онкологические заболевания, тяжелая форма печеночной недостаточности, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких).

Диагноз ИБС и СД2, а также наличие сердечной недостаточности устанавливали на основании соответствующих рекомендаций в редакции 2016 г., утвержденных Минздравом России.

#### Условия проведения

Отбор пациентов в исследование проводился из числа поступивших в стационар клиники НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра (НИМЦ).

#### Продолжительность исследования

Набор пациентов проводился в течение 2017–2018 гг. Настоящее исследование включает часть данных, использованных в предыдущей работе [15]

#### Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам на этапе подготовки к операции коронарного шунтирования проводили обязательные инструментальные и лабораторные обследования. Они включали эхокардиографию сердца и сосудов, а также определение в крови HbA<sub>1c</sub>. Операции на сердце выполняли с использованием аппарата искусственного кровообращения (АИК). Фрагмент ушка правого предсердия,

который отсекается при подключении АИК, помещали в ледяной раствор Кребса–Хензеляйта и доставляли в лабораторию для исследования. Из биоптата миокарда выделяли 2 мышечные трабекулы, которые фиксировали в камере комплекса установки для исследования *ex vivo* сократительной активности возбудимых тканей.

#### Основной исход исследования

За основные конечные точки исследования были приняты показатели амплитуды сокращений изолированных полосок миокарда пациентов в ответ на тестирующие воздействия при изменении режимов стимуляции и структурно-функциональные показатели сердца пациентов.

#### Анализ в подгруппах

На основании клинического и лабораторного обследования, в зависимости от уровня HbA<sub>1c</sub>, пациенты были разделены на две группы. Пациенты с HbA<sub>1c</sub> < 8% составили 1-ю, а с HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% — 2-ю группы.

#### Методы регистрации исходов

Эхокардиографию выполняли на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE Healthcare) из стандартных позиций с измерением показателей внутрисердечной гемодинамики, размеров отделов сердца и фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) по методу Симпсона. Определение уровня HbA<sub>1c</sub> проводили турбидиметрическим методом на анализаторе Konelab (Финляндия) с использованием коммерческих наборов компании Thermo Fisher Scientific (Финляндия).

Сократительную функцию миокарда изучали *ex vivo* на изолированных мышечных препаратах, выделенных из фрагмента ушка правого предсердия, как описано ранее [13]. Кратко, выделенные мышечные полоски помещали в термостабилизированную (36°C) проточную

камеры (Standard Muscle Research System, Scientific Instruments GmbH, Германия) и перфузировали раствором Кребса–Хензеляйта, для оксигенации которого использовали карбоген ( $O_2$  — 95%,  $CO_2$  — 5%). В базовом режиме мышечные полоски стимулировали электрическими импульсами прямоугольной формы длительностью 5 мс при частоте 0,5 Гц в течение 60 мин для адаптации к условиям суперфузии и электрической стимуляции. После этого проводили тестирующие воздействия. Регистрировали одиночные циклы сокращение-расслабление мышц в изометрическом режиме с помощью датчика Force transducer KG4 (Scientific Instruments GmbH, Германия). Полученные данные обрабатывали при помощи программы MUSCLEDATA (Scientific Instruments GmbH, Германия).

Сократительную способность мышечных полосок оценивали при помощи нагрузочных тестов, основанных на изменении режима электрической стимуляции. Экстрасистолический тест [14] выполняли на фоне базовой стимуляции с использованием нанесения однократного внеочередного электрического импульса через 0,2–1,5 с от начала регулярного цикла сокращение-расслабление мышц (время от начала базовой стимуляции до внеочередного импульса определялось как экстрасистолический интервал — ЭИ). Оценивали величину экстрасистолического (ЭС) и постэкстрасистолического (ПЭС) инотропного ответа мышц, которую выражали в процентах к амплитуде регулярного цикла. Этот подход используют для оценки внутриклеточного гомеостаза ионов кальция [15].

Тест кратковременного прекращения стимуляции мышц (post-rest (PR) тест) проводили следующим образом: на фоне базовых сокращений прекращали электрическую стимуляцию мышечных полосок однократно на время от 4 до 60 с (периоды покоя) с последующим возобновлением базовых электрических импульсов [16]. После выполнения теста измеряли амплитуду первого после периода покоя инотропного ответа и выражали ее в процентах от значений амплитуды базового сокращения.

#### Этическая экспертиза

Работа одобрена локальным Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол №149 от 10 октября 2016 г.). Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в данном исследовании.

#### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистический анализ проводился с помощью лицензионного пакета программ Statistica 12.0 (Statsoft Inc, США). Соответствие распределения количественных показателей выборки нормальному закону оценивалось с использованием критерия Shapiro–Wilks. Данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) в случае нормального распределения, при отсутствии соответствия закону нормального распределения — как медиана и интерквартильные интервалы  $Me$  [Q25; Q75]. Качественные показатели представлены в виде частоты встречаемости в абсолютных значениях и процентном соотношении. Для оценки статистической значимости

различий качественных данных использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона или точного теста Фишера. Статистически значимые различия количественных данных оценивали с помощью непараметрического метода (U-критерий Манна–Уитни). Различия между группами при уровне значимости  $p < 0,05$  считали статистически значимыми.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Объекты (участники) исследования

В исследование включены 44 пациента (17 женщин и 27 мужчин) в возрасте 64 [59; 69] лет с диагнозом «хроническая ИБС (стенокардия напряжения II–III ФК, ассоциированная с СД2».

Согласно Клиническим рекомендациям «Сахарный диабет 2 типа у взрослых», утвержденным Министерством здравоохранения РФ, 2019, для пожилых людей с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями целевые уровни  $HbA_{1c}$  соответствуют  $< 8,0\%$ . На этом основании выборка пациентов была разделена на 2 группы. В 1-ю группу включили 26 пациентов с уровнем  $HbA_{1c}$  менее 8,0%, при этом медиана этих значений составила 6,7 [6,1; 7,8]%, а во 2-ю группу — 18 пациентов с уровнем  $HbA_{1c}$  от 8,0% и более, медиана  $HbA_{1c}$  в этой группе была 9,2 [8,0; 10,3]%.

На основании клинических характеристик пациентов сформированных групп можно сказать, что по основным исходным показателям они оказались сопоставимыми ( $p > 0,05$ ), в том числе по возрасту и по длительности СД2 (табл. 1). Поскольку пациентов разделили по уровню  $HbA_{1c}$ , полученные группы ожидаемо различались по содержанию глюкозы в крови. После сопоставления липидного спектра оказалось, что уровень холестерина и триглицеридов во 2-й группе был статистически значимо ниже, чем в 1-й группе. Кроме того, во 2-й группе было больше пациентов с I ФК (8% vs 28%, 1-я и 2-я группы соответственно) и, напротив, меньше с III ФК (42% vs 22%, 1-я и 2-я группы соответственно), хотя эти показатели и не имели статистически значимых различий.

#### Основные результаты исследования

Исследование сократительной активности миокарда *ex vivo* показало, что инотропный ответ мышечных полосок пациентов 1-й группы на внеочередной стимул, определяемый как ЭС-сокращение, возникал только при ЭИ 0,25 с, тогда как во 2-й группе ЭС-сокращение миокарда появлялось при более коротком ЭИ — 0,225 с. С увеличением длительности ЭИ амплитуда инотропного ответа на ЭС-воздействие нарастала в обеих группах. При этом динамика ЭС-сокращений во 2-й группе была выше, однако статистически значимые различия были зарегистрированы только при ЭИ длительностью 0,25 и 1,0 с (рис. 2).

Выполнение ЭС-теста показало, что амплитуда ПЭС-сокращений мышечных полосок миокарда пациентов 1-й группы статистически значимо не отличалась от амплитуды базовых сокращений на всех ЭС-интервалах (рис. 3). Динамика ПЭС-сокращений изолированного миокарда пациентов 2-й группы значимо отличалась от таковой 1-й группы. Так, инотропная реакция мышечных полосок миокарда пациентов 2-й группы на внеочередные электрические стимулы через 0,225, 0,25 и 0,5 с от начала

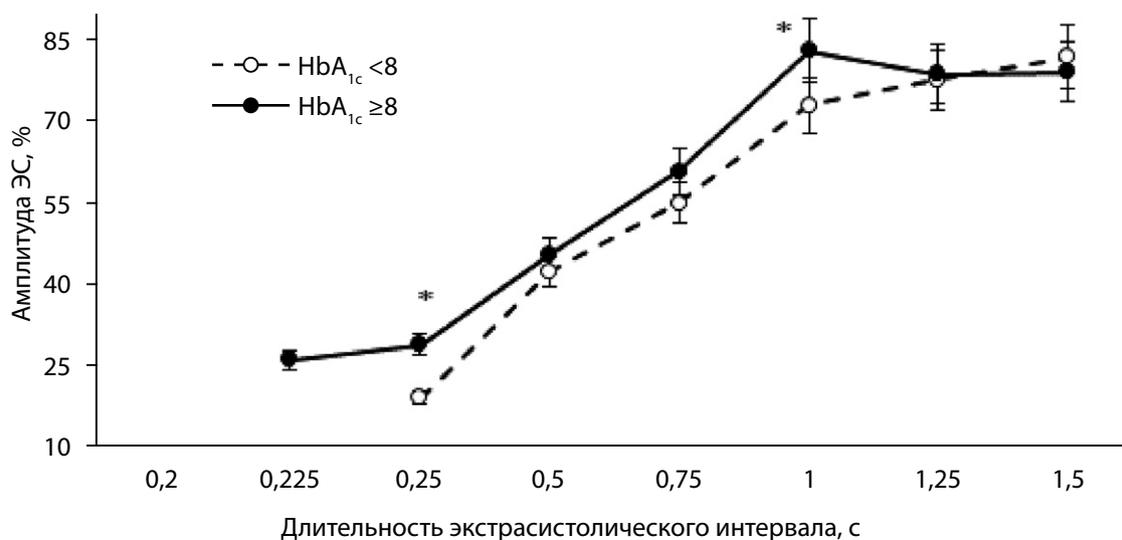


Рисунок 2. Динамика extrasystolic сокращений изолированного миокарда пациентов.

Примечание: по оси ординат — амплитуда extrasystolic сокращения в процентах по отношению к базовому сокращению; по оси абсцисс — длительность extrasystolic интервала в секундах, \* — статистически значимое различие между группами ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Пациенты		P	
	1-я группа HbA <sub>1c</sub> < 8,0% (n=26)	2-я группа HbA <sub>1c</sub> ≥ 8,0% (n=18)		
Возраст, лет	66 [59; 70]	64 [58; 68]	0,309	
Пол, М/Ж, n	15/11	12/6	0,480	
Длительность заболевания СД2, лет	5 [3; 9]	7 [3; 12]	0,748	
Инфаркт миокарда, n (%)	16 (62)	9 (50)	0,799	
Уровень глюкозы, ммоль/л	7,1 [6,2; 7,8]	8,2 [6,6; 8,9]	<b>0,027</b>	
HbA <sub>1c</sub> , %	6,7 [6,1; 7,2]	9,2 [8,6; 9,5]	0,000	
Фракция выброса, %	66 [59; 70]	64 [58; 68]	0,914	
ИМТ	28 [26; 33]	32 [28; 35]	0,133	
Уровень холестерина, мм/л	5,1 [3,9; 6,0]	3,7 [3,1; 5,0]	0,001	
Уровень триглицеридов, мм/л	1,99 [1,47; 2,71]	1,66 [1,18; 2,43]	0,016	
Гипертоническая болезнь, n (%)	16 (55)	19 (59)	0,921	
Функциональный класс стенокардии напряжения, n (%)	I	0	2 (11)	0,082
	II	6 (23)	4 (22)	1,000
	III	20 (76)	12 (67)	1,000
Функциональный класс ХСН по NYHA, n (%)	I	2 (8)	5 (28)	0,222
	II	13 (50)	9 (50)	1,000
	III	11 (42)	4 (22)	0,372
<b>Терапия</b>				
Сахароснижающая терапия	Инсулин, n (%)	2 (8)	8 (44)	0,036
	ПСМ, n (%)	7 (30)	8 (44)	0,549
	Бигуаниды, n (%)	15 (58)	10 (56)	1,000
	ИНЗПГ2Т, n (%)	0	1 (6)	0,422
	Инкретиномиметики, n (%)	2 (8)	1 (6)	1,000

Примечания: СД2 — сахарный диабет 2 типа; ИМТ — индекс массы тела; ПСМ — производные сульфонилмочевины; ИНЗПГ2Т — ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа.

базового импульса составляла соответственно  $112 \pm 6,3$ ,  $113 \pm 6,8$  и  $107 \pm 4,1\%$  базовых сокращений.

Выполнение PR-теста показало, что в обеих группах после периодов покоя длительностью 4–16 с отмечалось потенцирование инотропного ответа, т.е. амплитуда сокращений после периодов покоя превышала базовые циклы (рис. 4). При этом особенность инотропной реакции миокарда пациентов 1-й группы была в том, что после коротких периодов покоя амплитуда сокращений была наибольшей ( $151 \pm 8,7\%$ ) и с увеличением длительности покоя снижалась до базовых значений ( $96 \pm 5,7\%$ ). Напротив, динамика зависимости амплитуды сокращений от длительности периодов покоя миокарда пациентов 2-й группы имела положительную направленность. Так, инотропный ответ миокарда пациентов 2-й группы на коротких периодах покоя (4–10 с) превышал базовые сокращения на 55–68%, а с 12-й секунды — на 106% и после 60 с периода покоя — 182%. После 12 с периода по-

кой между группами появлялась статистически значимая разница по величине инотропного ответа.

В таблице 2 приведены результаты эхокардиографии сердца пациентов. Представленные данные показывают, что в обеих группах пациенты практически не имели значимых отклонений по структурно-функциональным параметрам сердца. Значения фракции выброса ЛЖ в этих группах были сопоставимы, и их величины свидетельствовали о сохраненной систолической функции ЛЖ.

Однако у пациентов было обнаружено значимое межгрупповое различие линейных размеров полости и толщины стенок ЛЖ. Так, пациенты 2-й группы имели статистически значимо более высокие значения конечного диастолического объема (КДО), конечного систолического объема (КСО), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) ( $p < 0,05$ ). Значения массы миокарда ЛЖ у пациентов 2-й группы были значимо больше, чем у пациентов 1-й группы. Более того, показатели удар-

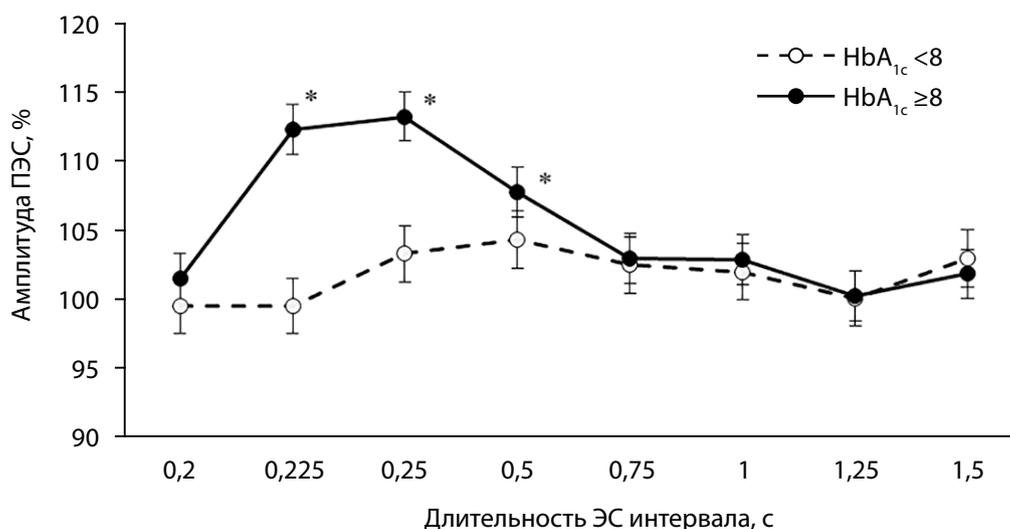


Рисунок 3. Динамика постэкстрасистолических сокращений изолированного миокарда пациентов.

Примечание: по оси ординат — амплитуда постэкстрасистолического сокращения в процентах по отношению к базовому сокращению; по оси абсцисс — длительность экстрасистолического интервала в секундах, \* — статистически значимое различие между группами ( $p < 0,05$ ).

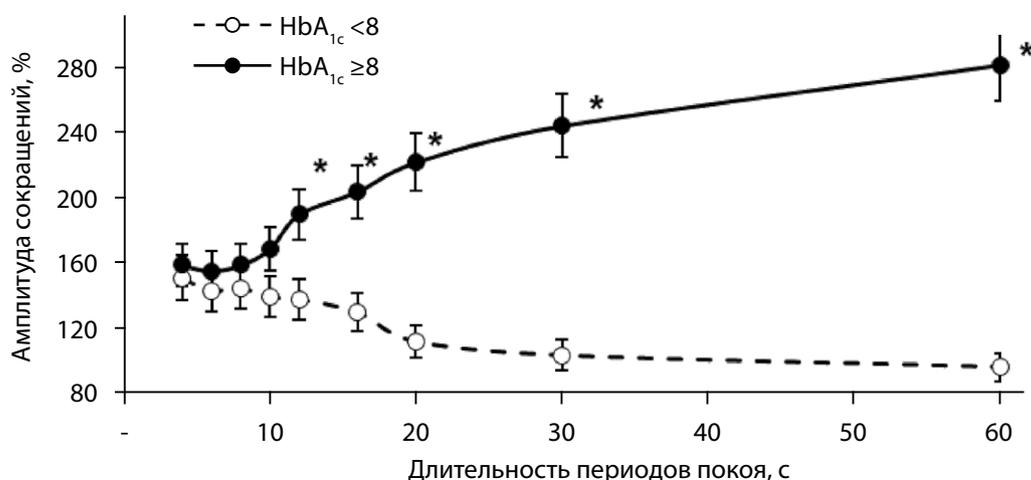


Рисунок 4. Динамика PR-сокращений изолированного миокарда пациентов.

Примечание: по оси ординат — амплитуда сокращения после периода покоя в процентах по отношению к регулярному сокращению; по оси абсцисс — длительность периода покоя в секундах, \* —  $p < 0,05$  статистически значимое различие между группами.

Таблица 2. Структурно-функциональные показатели сердца пациентов по результатам ультразвукового исследования

Показатель	Пациенты		p
	1 группа	2 группа	
ФВ, %	66 [59; 70]	64 [8; 68]	0,914
КДР, см	5,0 [4,8; 5,2]	5,0 [4,9; 5,4]	0,415
КСР, см	3,3 [3,1; 3,9]	3,4 [3,1; 3,9]	0,659
КДО, мл	103 [87; 124]	119 [111; 130]	0,024
КСО, мл	37 [33; 50]	45 [38; 69]	0,027
ТМЖП, см	1,1 [1,1; 1,2]	1,2 [1,1; 1,3]	0,019
ТЗСЛЖ, см	1,0 [1,0; 1,1]	1,1 [1,0; 1,1]	0,189
ММ, г	184 [162; 206]	212 [197; 235]	0,03
СДПЖ, мм рт.ст.	27,5 [24,3; 37,5]	27,5 [26; 32]	1,000
УО, мл	62 [56; 73]	70 [57; 79]	0,337
ЛП, см	4,1 [3,7; 4,1]	4,0 [3,7; 4,0]	0,738
Пик E, м/с	0,62 [0,52; 0,81]	0,76 [64; 92]	0,023
Пик A, м/с	0,89 [0,76; 0,93]	0,89 [0,82; 1,0]	0,302
E/A	0,78 [0,69; 1,00]	0,86 [0,66; 1,00]	0,902
Дилатация ЛП, n (%)	6 (23)	6 (33)	0,744
Дилатация ЛЖ, n (%)	4 (15)	1 (6)	0,636
Дилатация ПП, n (%)	2 (8)	0	0,513
Дилатация ПЖ, n (%)	2 (8)	0	0,513
Диастолическая дисфункция, n (%)	13 (50)	14 (78)	0,369

**Примечание.** ФВ — фракция выброса; ЛП — левое предсердие; ПЖ — правый желудочек; КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ; ММ — масса миокарда; СДПЖ — систолическое давление в правом желудочке; УО — ударный объем.

ного объема у пациентов 2-й группы были выше, чем в 1-й группе, хотя эти различия и не были статистически значимыми.

У пациентов обеих групп наблюдалось незначительное увеличение размеров левого предсердия (ЛП), однако статистически значимых различий между группами не было отмечено. Частота встречаемости дилатации ЛП у пациентов рассматриваемых групп была сопоставима.

Диастолическая дисфункция чаще встречалась у пациентов 2-й группы, однако этот показатель не имел статистически значимых различий между группами. Вместе с тем было обнаружено, что у пациентов 1-й группы скорость раннего наполнения ЛЖ была значимо ( $p < 0,05$ ) меньше, чем у больных 2-й группы, что свидетельствует о замедлении релаксации ЛЖ. Напротив, скорость быстрого наполнения ЛЖ не имела значимого межгруппового различия, но в обеих группах не превышала референсные величины.

#### Нежелательные явления

В ходе проведения исследования не было обнаружено нежелательных явлений.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

В нашем исследовании функциональное состояние сердца и сократительные возможности миокарда пациентов с ИБС, ассоциированной с СД2, значимо различались в зависимости от уровня  $HbA_{1c}$ . Исследования *ex vivo* показали, что возбудимость миокарда у пациентов с  $HbA_{1c} \geq 8\%$  выше, и при этом на данном этапе заболевания его сократительный резерв сохраняется в большей степени. Так, у пациентов с уровнем  $HbA_{1c} < 8\%$  линейные размеры ЛЖ сердца (КДО, КСО и ТМЖП) были статистически значимо меньше в сравнении с соответствующими показателями пациентов с уровнем  $HbA_{1c} \geq 8\%$ . Кроме того, у пациентов с уровнем  $HbA_{1c} < 8\%$  были обнаружены статистически значимо более низкие значения массы миокарда ЛЖ.

### Обсуждение основного результата исследования

Проведенные нами исследования изолированного миокарда пациентов, имеющих коморбидное развитие ИБС и СД, показали, что сократительные свойства

кардиомиоцитов существенно зависели от уровня гликемии. Эти различия связаны как с изменением состояния сарколеммы, так и регуляции внутриклеточного гомеостаза ионов кальция, в том числе в результате изменения кальций-транспортирующей способности саркоплазматического ретикулума (СР). Полученные нами результаты дают основание говорить, что уровень гликемии влияет на мембранный потенциал сарколеммы. Так, ЭС инотропный ответ миокарда пациентов с уровнем  $HbA_{1c} \geq 8\%$  появляется при более коротком ЭИ. Это обстоятельство свидетельствует о более высокой возбудимости сарколеммы кардиомиоцитов пациентов 2-й группы с уровнем  $HbA_{1c} \geq 8\%$ . Действительно, известно, что внеочередной ЭИ вызывает появление сокращений только в случае, если воздействие попадает в фазу относительной рефрактерности [17]. Из этого следует, что повышение уровня  $HbA_{1c}$  сопровождается укорочением фазы абсолютной рефрактерности потенциала действия и, соответственно, способствует повышению возбудимости кардиомиоцитов.

По существующим представлениям об электромеханическом сопряжении, стимулирующий импульс, попадающий в фазу абсолютной рефрактерности потенциала действия, не способен индуцировать инотропный ответ миокарда, но инициирует дополнительное поступление внешних ионов кальция в миоплазму кардиомиоцитов. Эти ионы аккумулируются в СР благодаря работе  $Ca^{2+}$ -АТФ-азы. Ионы кальция, поступившие в СР во время внеочередного возбуждающего импульса, участвуют в ПЭС-сокращении [17]. Именно это определяет то, что инотропный ПЭС-ответ миокарда превышает амплитуду базового цикла сокращение-расслабление. Соответственно, величина ПЭС-сокращения может отражать эффективность работы  $Ca^{2+}$ -транспортирующих систем СР, обратного захвата и освобождения ионов кальция. В нашем исследовании обнаружено, что миокард пациентов 2-й группы оказался более возбудим, а амплитуда ЭС сокращений была выше в отличие от аналогичных показателей 1-й группы. Это позволяет говорить о том, что у пациентов с  $HbA_{1c} \geq 8\%$  при внеочередном возбуждении миокарда в саркоплазму кардиомиоцитов поступает и, соответственно, запасается в СР большее количество ионов кальция. Вследствие этого ПЭС-сокращения мышечных полосок миокарда пациентов с уровнем  $HbA_{1c} \geq 8\%$  оказались потенцированными. Большой инотропный эффект ПЭС-сокращений может быть связан с активностью  $Ca^{2+}$ -АТФ-азы СР. Известно, что этот белок составляет основу ионного насоса, который обеспечивает захват дополнительных ионов кальция в СР [17].

В нашем исследовании, при выполнении PR-теста, мышечные полоски миокарда пациентов 2-й группы имели также потенцированный инотропный ответ на периоды покоя в отличие от миокарда больных с более низким уровнем  $HbA_{1c}$ . Известно, что внутриклеточный механизм этого эффекта связан с  $Ca^{2+}$ -аккумулирующей способностью СР. [18]. При этом доказано, что во время периода покоя в результате работы  $Ca^{2+}$ -АТФ-азы происходит дополнительное накопление ионов кальция в СР. Вследствие этого эффекта в нормальном миокарде амплитуды первых сокращений после периодов покоя превышают показатели базовых сокращений [19]. Известно, что на этот процесс влияет и функциональное состояние

рианодинных рецепторов. Именно они определяют освобождение ионов кальция из терминальных структур СР [20]. Показано, что при патологических состояниях, в том числе хронической ишемии или СД, происходит нарушение воротных свойств сложного комплекса, образующего структуру рианодинных рецепторов, и это приводит к формированию тока утечки ионов кальция из СР [20]. Можно предположить, что в кардиомиоцитах пациентов с уровнем  $HbA_{1c} \geq 8\%$  активность или количество  $Ca^{2+}$ -АТФ-азы выше по сравнению с миокардом пациентов, у которых уровень  $HbA_{1c} < 8\%$ . В нашем исследовании у пациентов 2-й группы наблюдалась отрицательная динамика зависимости амплитуды сокращений от длительности периодов покоя. Такой результат вполне может быть обусловлен тем, что у этих пациентов нарушаются процессы удержания ионов кальция в СР кардиомиоцитов вследствие изменения воротных свойств рианодинных рецепторов.

Установлено, что  $Ca^{2+}$ -АТФ-аза СР является энергозависимым ферментом, эффективность работы которого во многом определяется обеспеченностью энергетическими субстратами [21]. Показано, что предпочтительным источником энергии для  $Ca^{2+}$ -АТФ-азы является АТФ, образующаяся в процессе гликолиза [22]. Опубликованы данные, что при хронической ишемии в кардиомиоцитах энергетический метаболизм переключается на гликолитический путь синтеза АТФ [23]. Можно ожидать, что повышение доступности субстрата для гликолитических процессов будет способствовать нормализации энергетической обеспеченности метаболических реакций в кардиомиоцитах. В этих условиях, возможно, активируется инсулиннезависимый транспорт глюкозы в кардиомиоциты, что позволяет поддержать энергообеспеченность кардиомиоцитов и, соответственно, сохранить сократительный резерв миокарда, реализующийся через функциональную активность  $Ca^{2+}$ -транспортирующей системы СР.

Известно, что развитие СД сопровождается изменением структуры миокарда и геометрии сердца [24]. Кроме этого, была обнаружена связь между повышением толерантности к глюкозе и эхокардиографическими параметрами ЛЖ у больных СД [25]. Показано, что масса миокарда и толщина стенки ЛЖ находятся в прямой зависимости от выраженности нарушений углеводного обмена [26]. В нашем исследовании более высокий уровень  $HbA_{1c}$  оказался ассоциирован с большими значениями ТМЖП и массы миокарда ЛЖ. При этом оказалось, что размеры ЛЖ (КДО, КСО) у пациентов с  $HbA_{1c} \geq 8\%$  статистически значимо превышают соответствующие размеры пациентов с более низким уровнем  $HbA_{1c}$ . При этом обнаружилось, что размеры ЛЖ у пациентов обеих групп остаются в пределах нормальных (референсных) значений. Кроме того, у пациентов 1-й группы скорость раннего наполнения ЛЖ (пик E) была меньше, чем во 2-й группе. Хорошо известно, что фаза быстрого наполнения в раннюю диастолу ЛЖ характеризует активный процесс расслабления, или скорость удаления ионов кальция из миоплазмы кардиомиоцитов. С учетом этого, результаты эхокардиографических исследований хорошо согласуются с данными, полученными нами при исследовании миокарда *ex vivo*. При этом ударный объем ЛЖ у пациентов при  $HbA_{1c} \geq 8\%$  оказался больше, чем в группе

с  $HbA_{1c} < 8\%$ , что свидетельствует о более эффективной работе сердца. Учитывая эти данные, представляется вполне обоснованным ожидать, что в популяции пациентов с ИБС и СД2 повышенный уровень  $HbA_{1c}$  будет соответствовать лучшим показателям функционального состояния миокарда, и не только по данным исследований сократительной активности изолированного миокарда, но и целого сердца.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что при повышенном уровне гликемии (9,2 [8,0; 10,3]%) у пациентов с ИБС, сочетанной с СД2, наблюдается лучшее сохранение сократительной функции сердечной мышцы, о чем свидетельствуют данные исследования ритмоинотропной реакции изолированных препаратов миокарда, а также данные структурно-функционального состояния сердца пациентов. Есть основания считать, что в условиях хронической ишемии миокарда повышение содержания глюкозы способствует лучшей обеспеченности энергетическими субстратами кардиомиоцитов,

что позволяет сохранить кальций-аккумулирующую функцию СР и, соответственно, контрактильный потенциал клеток сердца.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование проведено в рамках выполнения темы фундаментальных исследований №АААА-А15-115123110026-3 НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

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

**Участие авторов.** Кондратьева Д.С. — проведение исследований по сократительной активности изолированного миокарда, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи; Афанасьев С.А. — разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи; Будникова О.В. — набор пациентов, проведение исследований сократительной активности изолированного миокарда, анализ данных; Ахмедов Ш.Д. — подбор и ведение пациентов, анализ и интерпретация клинических данных; Ворожцова И.Н. — анализ клинических данных; Козлов Б.Н. — проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 144-159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9686>
2. Singh RM, Waqar T, Howarth FC, et al. Hyperglycemia-induced cardiac contractile dysfunction in the diabetic heart. *Heart Fail Rev*. 2018;23(1):37-54. doi: <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9663-y>
3. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-412. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
5. Macisaac RJ, Jerums G. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Heart Lung Circ*. 2011;20(10):647-654. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2010.07.013>
6. The ACCORD Study Group Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364(9):818-828. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006524>
7. Skyler S, Bergenstal R, Bonow R, et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009;32(1):187-192. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-9026>
8. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1392-1406. doi: [10.1056/NEJMoa1407963](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407963)
9. Bejan-Angoulvant T, Cornu C, Archambault P, et al. Is  $HbA_{1c}$  a valid surrogate for macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes? *Diab Metabol*. 2015;41(3):195-201. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.04.001>
10. Wang P, Huang R, Lu S, et al.  $HbA_{1c}$  below 7 % as the goal of glucose control fails to maximize the cardiovascular benefits: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:124. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0285-1>
11. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, et al. Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACS) Investigators. Comparison of blood glucose values on admission for acute myocardial infarction in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2009;104(6):769-774. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.04.055>
12. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: Implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation*. 2005;111(23):3078-3086. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.517839>
13. Панова Е.И., Круглова Н.Е., Стронгин Л.Г. Особенности инфаркта миокарда при сахарном диабете 2-го типа в зависимости от уровня гликозилированного гемоглобина // Нижегородский медицинский журнал. — 2006. — №3. — С. 6-8. [Panova EI, Kruglova NE, Strongin LG. Peculiarities of a myocardial infarction at the 2nd type diabetes mellitus depending on a glycosylized hemoglobin level. *Nizhegorodsky medical journal*. 2006;(3):6-8. (In Russ.)].
14. IDF Annual Report 2015 by International Diabetes Federation. [Internet]. Available from: [issuu.com/int.diabetes.federation/docs/idf](http://issuu.com/int.diabetes.federation/docs/idf).
15. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Егорова М.В., и др. Особенности сопряжения функционального и метаболического ремоделирования миокарда при коморбидном течении ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. — 2019. — Т. 22. — № 1. — С. 25-34. [Afanasiev SA, Kondratieva DS, Egorova MV, et al. Type 2 diabetes mellitus and multiple chronic diseases. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(1):25-34. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9735>
16. Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Попов С.В. Сопряженность сократительной активности миокарда и уровня окислительного стресса у крыс при сочетанном развитии постинфарктного кардиосклероза и сахарного диабета // Известия РАН. Серия Биологическая. — 2019. — № 2. — С. 197-203. [Kondratieva DS, Afanasiev SA, Rebrova TY, Popov SV. Interrelation between the Contractile Activity of the Myocardium and the Level of Oxidative Stress in Rats under Concomitant Development of Postinfarction Cardiosclerosis and Diabetes Mellitus. *Biology Bulletin*. 2019;46(2):193-199. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.1134/S0002332919020085>
17. Sprengeler DJ, Vos MA. Post-extrasystolic Potentiation: Link between  $Ca^{2+}$  Homeostasis and Heart Failure? *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2016;5(1):20-26. doi: <https://doi.org/10.15420/aer.2015.29.2>

18. Bocalini DS, Dos-Santos L, Antonio EL, et al. Myocardial remodeling after large infarcts in rat converts post rest-potential in force decay. *Arq Bras Cardiol.* 2012. doi: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2012005000016>
19. Uhl S., Freichel M., Mathar I. Contractility Measurements on Isolated Papillary Muscles for the Investigation of Cardiac Inotropy in Mice. *J Vis Exp.* 2015;(103):53076. doi: <https://doi.org/10.3791/53076>
20. Kushnir A, Wajsborg B, Marks AR. Ryanodine receptor dysfunction in human disorders. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2018;1865(11 Pt B):1687-1697. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.07.011>.
21. Kunkel GH, Chaturvedi P, Tyagi SC. Mitochondrial pathways to cardiac recovery: TFAM. *Heart Fail Rev.* 2016;21(5):499-517. doi: <https://doi.org/10.1007/s10741-016-9561-8>
22. Zima AV, Kocksämper J, Blatter LA. Cytosolic energy reserves determine the effect of glycolytic sugar phosphates on sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> release in cat ventricular myocytes. *J Physiol.* 2006;577(1):281-293. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.117242>
23. Stanley WC, Sabbah HN. Metabolic therapy for ischemic heart disease: the rationale for inhibition of fatty acid oxidation. *Heart Fail Rev.* 2005;10(4):275-279. doi: <https://doi.org/10.1007/s10741-005-7542-4>
24. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. *Circulation.* 2001;103(1):102-107. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.1.102>
25. Fox CS. Cardiovascular disease risk factors, type 2 diabetes mellitus, and the Framingham Heart Study. *Trends Cardiovasc Med.* 2010;20(3):90-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2010.08.001>
26. Королева Е.В., Хохлов А.Л. Факторы, влияющие на развитие структурно-функциональных нарушений сердца у больных сахарным диабетом 2 типа // *Международный научно-исследовательский журнал.* — 2017. — Т. 58. — № 4. — С. 156-159. [Koroleva EV, Khokhlov AL. Factors affecting the development of structural and functional heart disorders in patients with type 2 diabetes. *International research journal.* 2017;58(4):156-159. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2017.58.152>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

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

**Ворожцова Ирина Николаевна**, д.м.н., профессор [Irina N. Vorozhova, DM, PhD, Professor]; ORCID 0000-0002-4706-893X; eLibrary SPIN: 6049-0102; e-mail: [vin@cardio-tomsk.ru](mailto:vin@cardio-tomsk.ru)

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

**Козлов Борис Николаевич**, д.м.н. [Boris N. Kozlov, DM, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0217-7737>; eLibrary SPIN: 9265-9432; e-mail: [kbn@cardio-tomsk.ru](mailto:kbn@cardio-tomsk.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Будникова О.В., Ворожцова И.Н., Ахмедов Ш.Д., Козлов Б.Н. Структурно-функциональные показатели сердца пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Ритмоинотропная реакция изолированного миокарда при разном уровне гликированного гемоглобина // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 24. — №1. — С. 45-54. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12484>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Kondratieva DS, Afanasiev SA, Budnikova OV, Vorozhtsova IN, Akhmedov SD, Kozlov BN. Structural and functional indicators of the heart of patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus. Rhythmoinotropic response isolated myocardium at different levels of glycated hemoglobin. *Diabetes Mellitus.* 2020;24(1):45-54. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12484>