САХАРНЫЙ ДИАБЕТ — МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ В ЗАЩИТЕ СЕРДЦА ОТ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ?

© Д.С. Кондратьева*, С.А. Афанасьев, Э.Ф. Муслимова

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск

Негативное влияние сахарного диабета (СД) на сердечно-сосудистую систему подтверждено многочисленными клиническими исследованиями. Однако существуют экспериментальные исследования, в которых показано повышение устойчивости сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям у животных с СД. Этот феномен характеризуется меньшим размером зоны инфаркта, лучшим сохранением сократительной функции миокарда, меньшей частотой возникновения ишемических и реперфузионных аритмий. Предполагается, что на определенной стадии развития СД формируется «метаболическое окно», при котором метаболические изменения на клеточном уровне запускают адаптивные механизмы, способствующие повышению жизнеспособности кардиомиоцитов. Опубликованные данные подтверждают, что выраженность защитного действия, индуцированного СД, сопоставима, а в некоторых случаях даже превышает эффект феномена прекондиционирования. Признается, что механизмы, обеспечивающие защиту сердца от ишемических и реперфузионных повреждений на фоне СД, являются универсальными и связаны с модуляцией антиоксидантной системы, факторов апоптоза, провоспалительных цитокинов, а также сигнальных систем, обеспечивающих выживаемость клеток. Одним из основных патогенетических факторов при СД является гипергликемия, однако при стрессе она выполняет роль адаптивного механизма, направленного на удовлетворение повышенной потребности в энергии в патологических условиях. На определенном этапе СД гипергликемия становится пусковым механизмом развития защитных эффектов и активирует не только сигнальные пути, но и перестройку энергетического метаболизма, что позволяет поддерживать продукцию аденозинтрифосфата на достаточном уровне для сохранения жизнедеятельности клеток сердца в условиях ишемии/реперфузии. Возможно, повышенный уровень глюкозы, сопровождающийся активацией инсулиннезависимых механизмов поступления ее в клетки, а также доступностью этого энергетического субстрата, будет способствовать лучшему восстановлению энергопродукции в клетках сердца после инфаркта, что, в свою очередь, существенно снизит степень повреждения миокарда и будет способствовать сохранению сократительной функции сердца. Выявление условий и механизмов кардиопротекторного феномена, индуцированного СД, позволит моделировать метаболическое состояние, при котором реализуется защита клеток сердца от повреждающих факторов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; кардиопротекция; метаболическое прекондиционирование, ишемические и реперфузионные повреждения; гипергликемия, энергетический метаболизм

DIABETES MELLITUS — METABOLIC PRECONDITIONING IN PROTECTING THE HEART FROM ISCHEMIC DAMAGE?

© Dina S. Kondratieva*, Sergey A. Afanasiev, Elvira F. Muslimova

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

The negative impact of diabetes mellitus (DM) on the cardiovascular system has been confirmed by numerous clinical studies. However, there are experimental studies that show an increase in the resistance of the heart to ischemic and reperfusion damage in animals with DM. This phenomenon is characterized by a smaller size of the infarct zone, better preservation of the contractile function of the myocardium, and a lower incidence of ischemic and reperfusion arrhythmias. It is assumed that at a certain stage in the development of DM, a "metabolic window" is formed, in which metabolic alterations at the cellular level trigger adaptive mechanisms that increase the viability of cardiomyocytes. Published data confirm that the magnitude of the protective effect induced by DM is comparable to, and in some cases even exceeds, the effect of the preconditioning phenomenon. It is recognized that the mechanisms that protect the heart from ischemic and reperfusion damage against the background of DM are universal and are associated with the modulation of the antioxidant system, apoptosis factors, pro-inflammatory cytokines, and signaling systems that ensure cell survival. The one of the main pathogenic factor in DM is hyperglycemia, but under stress it plays the role of an adaptive mechanism aimed at meeting the increased energy demand in pathological conditions. Probably, at a certain stage of DM, hyperglycemia becomes a trigger for the development of protective effects and activates not only signaling pathways, but also the restructuring of energy metabolism, which makes it possible to maintain ATP production at a sufficient level to maintain the vital activity of heart cells under ischemia/reperfusion conditions. It is possible that an increased level of glucose, accompanied by the activation of insulin-independent mechanisms of its entry into cells, as well as the availability of this energy substrate, will contribute to a better restoration of energy production in heart cells after a infarction, which, in turn, will significantly reduce the degree of myocardial damage

© Endocrinology Research Centre, 2022
Received: 15.06.2022. Accepted: 11.11.2022

and will help preserve the contractile function of the heart. Identification of the conditions and mechanisms of the cardioprotective phenomenon induced by DM will make it possible to simulate the metabolic state in which the protection of cardiomyocytes from damaging factors is realized.

KEYWORDS: diabetes mellitus; cardioprotection; metabolic preconditioning, ischemic and reperfusion injury; hyperglycemia, energy metabolism

Высокая распространенность сахарного диабета (СД) среди населения во всем мире определяет его лидирующее место в структуре социально значимых заболеваний. Эта патология имеет огромную значимость и как самостоятельная нозологическая форма, и при полиморбидных состояниях. При этом именно СД в значительной степени определяет течение коморбидности и исход основной патологии. В связи с чем изучение особенностей течения коморбидных с СД заболеваний, эффективности медикаментозной терапии, а также ближайший и отдаленный прогнозы становятся все более значимой задачей. Большинство клинических исследований подтверждают негативное влияние СД на течение и исход сердечно-сосудистых заболеваний. Как показали многочисленные проспективные клинические исследования, наличие СД многократно повышает риск возникновения неблагоприятных как краткосрочных, так и долгосрочных сердечно-сосудистых исходов [1–3]. При этом до недавнего времени считалось, что риск возникновения коронарных событий у пациентов с СД даже без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний уже сопоставим с теми, кто имеет историю кардиоваскулярных нарушений [4]. Однако анализ результатов клинических исследований [5–7] и метаанализ [8] показали, что пациенты с СД без значимых факторов риска имеют такой же или более низкий риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, чем пациенты с ишемической болезнью сердца без диабета. При этом такой фактор риска, как стрессовая гипергликемия, у пациентов с СД, имеющих в анамнезе острый инфаркт миокарда (ИМ), не вызывает увеличения частоты риска смерти, в отличие от больных с острым ИМ без диабета [9]. Значимое влияние на риск смерти у пациентов с СД оказывает возраст. Так, у больных СД старшего возраста (старше 60 лет у мужчин и 55 лет у женщин) смертность была выше в 2 раза, однако у пациентов более молодого возраста наличие СД не влияло на уровень смертности [10]. Возможно, на начальной стадии развития СД возникает «метаболическое окно» — состояние внутриклеточного метаболизма, когда умеренная гипергликемия способствует сохранению метаболических и, в результате этого, функциональных свойств миокарда. Это предположение во многом подтверждают экспериментальные исследования, в которых показано повышение устойчивости сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям на фоне СД [11–13] или сохранение сократительных свойств миокарда при сочетанном формировании постинфарктного кардиосклероза и СД [14, 15]. Вышеуказанные данные демонстрируют неоднозначность влияния СД на формирование патологического состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях. Возможно, при определенных условиях СД способствует активации защитных механизмов организма, снижающих повреждающее воздействие неблагоприятных факторов. Известно, что центральное место среди кардиопротективных воздействий занимают феномены пре- и посткондиционирования миокарда. Однако феномен защитного действия, инициируемый СД, пока не нашел своего места в кардиопротекции. Остается неясным, каковы его механизмы, в чем сходство и различие этого эффекта с феноменами пре- и посткондиционирования, существует ли синергизм этих эффектов. Понимание кардиопротекторых механизмов СД и реализации их компенсаторно-адаптивных эффектов позволит найти эффективные способы поддержания функциональных возможностей миокарда после ишемических и реперфузионных воздействий. В настоящем обзоре на примере экспериментальных работ мы обсудили некоторые аспекты влияния СД на толерантность сердца к ишемическому воздействию, а также возможные механизмы этого эффекта.

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА СТРУКТУРНОЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ

В отличие от большинства клинических исследований, доказывающих ухудшение прогноза кардиоваскулярных событий у пациентов с СД, результаты экспериментальных исследований не столь однозначны. Имеются данные как о негативном, так и положительном влиянии СД на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Противоречивость данных результатов исследований, выполненных на биологических моделях, вероятно, отражает различие в условиях моделирования диабета и длительности патологий, а также использовании видов животных, обладающих разной восприимчивостью к изменениям, инициируемым при развитии СД.

Моделирование СД как 1 типа (СД1), так и 2 типа (СД2) ожидаемо усугубляет повреждающее действие ИМ на сердце. Так, у крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом размер ИМ был больше, чем у контрольных животных [16]. Не наблюдается положительный эффект СД на устойчивость сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям и у линейных диабетических животных, с мутацией в гене рецепторов лептина. Так, у мышей db/db после ишемии и 28-дневной реперфузии нарушения сократительной функции сердца (дилатация левого желудочка (ЛЖ), гипертрофия ЛЖ, размер ЛЖ) выражены в большей степени, чем у контрольных мышей [17]. У линии крыс (Zucker diabetic fatty) с инсулин-независимым СД размер ИМ после ишемии (30 мин) и реперфузии (24 ч) не имел различий в сравнении с контролем [18]. Постинфарктная сердечная недостаточность у диабетических крыс Goto-Kakizaki ассоциировалась с более выраженными гипертрофией кардиомиоцитов, интерстициальным фиброзом и устойчивым апоптозом кардиомиоцитов по сравнению с контрольной группой без диабета [19]. При этом функциональные показатели сердца после ИМ через 11 нед не имели значимых различий по сравнению с контролем, однако значимо нарушался обмен NO.

Вместе с тем результаты многих экспериментальных исследований свидетельствуют о наличии феномена парадоксального повышения устойчивости сердца лабораторных животных с СД к повреждающим действиям ишемии и реперфузии. Такой кардиопротекторный эффект характеризовался меньшим размером зоны инфаркта, лучшим сохранением сократительной функции миокарда, меньшей частотой возникновения ишемических и реперфузионных аритмий [11–14]. При анализе этих исследований обнаруживается ряд общих особенностей. Так, большинство исследований выполнено на молодых животных с инсулинзависимым, стрептозотоцин-индуцированным диабетом. У крыс с небольшим сроком СД размер ИМ был почти в 2 раза меньше, чем у контрольных особей, при этом частота возникновения аритмий была значимо ниже [20]. Более того, эти авторы отмечают, что у диабетических крыс на этой модели после формирования ИМ (ишемия/реперфузия) был более низкий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинфосфокиназы (КФК) (маркеры повреждения), чем в контроле, что подтверждает меньшую степень повреждения миокарда. Другой группой исследователей также было показано, что у крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом размер ИМ был значимо меньше, при этом систолическая функция восстанавливалась более эффективно [21].

Экспериментальными исследованиями подтверждено, что немаловажное значение для формирования патологического состояния и, соответственно, исхода коморбидной патологии имеет длительность СД. Так, кардиопротекторные эффекты были выявлены в основном у животных с небольшим сроком СД. Однако в исследованиях B. Rodrigues и соавт. было показано, что формирование постинфарктного кардиосклероза у животных с хроническим диабетом (90 дней) сопровождалось меньшей степенью фиброзирования миокарда, чем у животных без диабета. При этом авторы обнаружили, что на фоне диабета размер ИМ был меньше, а систолическая функция сердца лучше сохранялась, что сопровождалось увеличением экспрессии кальций-транспортирующих белков кардиомиоцитов. Однако такое сохранение функциональных и структурных показателей сердца не позволило улучшить выживаемость животных с хроническим СД [15].

Важное значение в кардиопротекторном эффекте, индуцируемом СД, имеет то, что он реализуется, даже когда СД моделируют в постинфарктный период. Так, в своих ранее опубликованных работах мы показали, что у крыс при индуцировании СД стрептозотоцином через 2 нед после коронарооккклюзии сократительная функция изолированной папиллярной мышцы значимо не меняется в сравнении с интактными животными. При этом экспрессия Ca^{2+}-АТФ-азы саркоплазматического ретикулума (СР) кардиомиоцитов на фоне СД остается на уровне интактного контроля [22].

Большинство исследований, показавших повышение устойчивости сердца к повреждающим воздействиям, выполнено на модели СД1. Однако и на модели СД2 с использованием как генетической линии животных (Zucker diabetic fatty rat), так и крыс со спонтанно развивающимся СД (Goto-Kakizaki rat) также обнаружен эффект кардиопротекции. В частности, показано, что у крыс Goto-Kakizaki размер инфаркта был значимо меньше, чем у контрольных животных после 45 мин ишемии и 24-часовой реперфузии [23]. При этом фракция выброса, показатели систолической и диастолической функций ЛЖ у этой же линии крыс были выше, чем у постинфарктного контроля. Интересные данные были получены при исследовании влияния острого ИМ на структурные и функциональные изменения крупных сосудов у крыс этой линии. Оказалось, что на фоне ранней и хронической стадий СД2 эндотелиальная функция аорты крыс Goto-Kakizaki сохраняется значимо лучше, чем у животных группы постинфарктного контроля [24]. При этом авторы работы отмечали, что СД2 был ассоциирован с сохраненной эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазорелаксацией.

Литературные данные убедительно показывают, что возраст животных имеет решающее значение в проявлении защитного эффекта СД. Этот вывод не противоречит заключению, сделанному нами по результатам анализа отдаленных результатов клинических наблюдений за пациентами с сочетанным развитием СД и ИБС [10]. В большинстве случаев для старых животных с СД показано повышение чувствительности миокарда к ишемическим и реперфузионным повреждениям, и при этом эффект кардиопротекции на фоне СД не наблюдается. Так, у старых мышей с метаболическими нарушениями размер ИМ и количество провоспалительных цитокинов после 40 мин ишемии и реперфузии больше, чем у животных соответствующего возраста без нарушений углеводного обмена [25]. У стареющих крыс Goto-Kakizaki наблюдалось повышение чувствительности к ишемии и реперфузии, снижались давление, развиваемое ЛЖ, и коронарный кровоток [26]. При этом энергетический метаболизм сохранялся на интактном уровне. В частности, уровень креатинфосфата и АТФ значимо не различался у диабетических крыс и контрольных животных. Однако отмечается, что развитие диабетической кардиомиопатии, изменение внутриклеточного транспорта ионов кальция и контрактильных белков кардиомиоцитов сопровождались субклиническим нарушением как систолической, так и диастолической функций ЛЖ.

Данные литературы убедительно показывают, что на стадии формирования СД существует состояние, при котором активизируются механизмы, повышающие резистентность сердечной мышцы к ишемическому и реперфузионному воздействию. Противоречивость результатов исследований, показывающих как наличие, так и отсутствие кардиопротекторного эффекта СД, может свидетельствовать о том, что в эксперименте не всегда удается активировать это состояние. В связи с этим актуальным является выявление как пусковых механизмов, так и самой сигнальной цепочки, которые позволяют уверенно моделировать метаболическое состояние, при котором реализуется защитный механизм.

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА ЭФФЕКТЫ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Одним из эндогенных механизмов реализации кардиопротективных эффектов является феномен прекондиционирования миокарда. Изучение природы этого феномена давно является предметом исследования многих научных групп, благодаря чему механизмы их

реализации в значительной степени раскрыты. Вопрос о том, насколько механизмы кардиопротекции, индуцируемые на фоне СД, могут быть сходны с механизмами прекондиционирования, в настоящее время обсуждается.

Так, опубликованы данные, подтверждающие, что кардиопротекторный эффект ишемического прекондиционирования реализуется на модели СД2 у молодых крыс Goto-Kakizaki, однако у стареющих животных на этой же модели эффект прекондиционирования не был обнаружен [27]. Более того, в исследовании Y. Liu и соавт. показан синергизм кардиопротекторных эффектов прекондиционирования и СД. Так, стрептозотоцин-индуцированный диабет у крыс приводит к снижению размера зоны инфаркта после 45-минутной ишемии и 2-часовой реперфузии с 57 до 37%, а в условиях прекондиционирования (3 цикла по 5 мин ишемии) размер ИМ не более 6% [28]. В работах других исследователей показано, что для достижения эффекта прекондиционирования у диабетических животных необходимо выполнить больше эпизодов воздействия ишемии. Так, на изолированном сердце у крыс Goto-Kakizaki только при проведении 3 циклов коротких эпизодов ишемии был получен эффект прекондиционирования, приводящий к снижению размера ИМ [29]. Факт повышения порога достижения эффекта прекондиционирования для диабетического миокарда был подтвержден и в работе других авторов [30]. Было показано, что прекондиционирование гипероксией у диабетических крыс не влияло на размер ИМ, как это наблюдалось у контрольных животных [20]. Следует отметить, что эффект прекондиционирования в этом исследовании приводил к снижению размера ИМ на 35%, тогда как моделирование СД — на 62%. В этой связи можно предположить, что эффект прекондиционирования на фоне СД не мог реализоваться, поскольку его защитный механизм, возможно, реализовался уже при развитии самого СД. С другой стороны, такой показатель повреждения сердечной мышцы, как ЛДГ, в условиях прекондиционирования у крыс без СД был выше, чем у диабетических крыс, при этом прекондиционирование на фоне СД приводило к еще большему снижению уровня ЛДГ. Вероятно, кардиопротекторные эффекты диабета и прекондиционирования могут суммироваться [20, 31]. В эксперименте на модели СД2 у крыс линии Zucker diabetic fatty эффекты прекондиционирования сохранялись на стадиях пре-, раннего и позднего диабета [32]. Однако есть данные о том, что эффект прекондиционирования у крыс с СД не был обнаружен [33].

МЕХАНИЗМЫ КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ, ИНДУЦИРОВАННОГО САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПРИ КОМОРБИДНОМ ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИИ

К настоящему времени большинство исследователей признают, что кардиопротекторные эффекты СД обеспечиваются активацией универсальных механизмов защиты клеток.

Было предложено несколько механизмов для объяснения кардиозащитного эффекта при СД на фоне высокого уровня глюкозы. Основные механизмы феномена протекторного действия СД могут быть связаны с увеличением экспрессии факторов, определяющих состояние антиоксидантной системы защиты, ферментов PI3K/Akt сигнальных путей и, наоборот, со снижением экспрессии генов факторов апоптоза, провоспалительных цитокинов (TNF-α), профибриногенного трансформирующего фактора роста-β и α-актина-1 — маркера гипертрофии [34–37]. При СД с небольшим сроком заболевания в миокарде повышается экспрессия генов ферментов, нейтрализующих свободные радикалы [34].

Механизм запрограммированной гибели клеток (апоптоз) играет важную роль в патогенезе диабетической кардиомиопатии. Так, было показано, что экспрессии генов, кодирующих маркеры апоптоза (cidea, Tp53, Bax и каспаза 3), подавлялись в диабетических сердцах после острого ИМ [36]. В исследовании in vitro было обнаружено, что инкубация изолированных кардиомиоцитов в среде с повышенной концентрацией глюкозы способствует повышению устойчивости клеток сердца к индуцированному гипоксией апоптозу и некрозу, предотвращая накопление ионов кальция во время гипоксии. При этом в кардиомиоцитах усиливается экспрессия Bcl-2 и повышается инактивация Bad [37]. Как известно, гибель клеток сердца может вызвать компенсаторную гипертрофию клеток миокарда и репаративный фиброз [38]. Показано, что на фоне диабета после ИМ количество маркеров миокардиального фиброза (Mmp-2, ctgf и Grem-1), сердечной гипертрофии (myl-2 и acta1) и профиброгенного трансформирующего фактора роста-β снижается [36]. При этом наблюдаются положительный баланс регуляторных генов, связанных с запрограммированным выживанием клеток (антиапоптотический фактор Bcl-2, фактор выживания протеинкиназа B (Akt)), а также инактивация проапоптотических факторов (Bad, Bax), ограничение неадекватной экспрессии проангиогенного фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), снижение воспалительных цитокинов и увеличение использования глюкозы в качестве энергетического субстрата [36].

Известно, что в механизмах кардиопротекции значимую роль играет белок — АМФ-активируемая протеинкиназа, который регулирует энергосбережение в клетке. Вполне вероятно, что состояние энергетического метаболизма является существенной составляющей в реализации кардиопротекторного эффекта СД. Действительно, обнаружено, что СД сам по себе может приводить к активации АМФ-зависимой киназы [39]. На этом основании высказанное предположение представляется вполне обоснованным.

Хорошо известно, что огромное значение для нормального функционирования сердечной мышцы имеет ее достаточная энергообеспеченность. В нормальных условиях в кардиомиоцитах большая часть (60%) АТФ производится при окислении жирных кислот (ЖК) и небольшая часть (30–40%) — в процессе гликолиза [40]. Однако при хронической ишемии миокарда, в связи с недостаточным поступлением в клетки кислорода, происходит сдвиг процессов энергообразования от окисления ЖК к использованию в качестве энергетического субстрата глюкозы [41]. При СД, наоборот, энергетический метаболизм переключается исключительно на окисление ЖК для обеспечения потребности в АТФ [42]. Такая перестройка сопровождается резким подавлением процесса окисления глюкозы [43]. Для механической работы сердца имеет важное значение сохранение баланса в использовании и ЖК, и глюкозы

в качестве энергетических субстратов. Известно, что использование как ЖК, так и глюкозы в качестве субстратов для синтеза АТФ определяется поступлением этих субстратов в кардиомиоциты. Показано, что эти процессы зависят от функционирования специфических мембран-ассоциированных белков (CD36 для ЖК, GLUT1 и GLUT4 для глюкозы) [44, 45], а также их доступности для окисления в митохондриях [46]. Изменение баланса между использованием ЖК и глюкозы в качестве энергетического субстрата способно привести к нарушению функций сердца [47]. Сбалансированное соотношение субстратов, поступающих в клетку, является важным параметром, определяющим их использование для обеспечения энергией клеточных процессов. В случае предпочтительного использования одного субстрата перед другим существует риск того, что сердце будет подвергаться липо- или глюкотоксичности. Каждое из этих состояний уже само по себе вызывает серьезные нарушения функционирования сердца [48, 49].

Было обнаружено, что у нокаутированных мышей по гену *CD36* — трансмембранному переносчику ЖК — наблюдаются пониженное поглощение ЖК и повышенный захват глюкозы миокардом, что приводит к развитию гипертрофии сердца [50]. Животные с такой мутацией оказались менее уязвимы для развития резистентности к инсулину [51]. Высокая распространенность мутации гена *CD36* и/или дефицита экспрессии его белка характерна и для пациентов с наследственной гипертрофической кардиомиопатией [52]. В исследованиях J. Luiken и соавт. и S. Coort и соавт. показано, что в кардиомиоцитах крыс Zucker diabetic fatty переносчик ЖК CD36 чаще перемещался в сарколемму из внутриклеточных запасов [53, 54]. Такое изменение активности CD36 сопровождалось повышением скорости поглощения ЖК кардиомиоцитами и этерификации ЖК в триацилглицерины, что объясняет накопление триацилглицеринов в сердцах этих животных. Однако все эти метаболические изменения предупреждались в присутствии специфического ингибитора CD36 сульфо-N-сукцинимидил-олеата.

Изменение в доступности глюкозы, в частности, в результате нарушения работы переносчиков глюкозы, также приводит к дисфункции сердца. Было обнаружено, что селективная делеция инсулинозависимого переносчика глюкозы GLUT4 приводит к компенсаторному увеличению экспрессии инсулиннезависимого переносчика глюкозы GLUT1, что сопровождается развитием гипертрофии сердца [55]. Более того, формирование постинфарктной сердечной недостаточности у крыс ассоциировано с повышенной экспрессией белка GLUT1 [56]. Изменение в экспрессии GLUT4 способно влиять на формирование СД. Так, у гетерозиготных нокаутированных мышей по гену *GLUT4* наблюдалось уменьшение поглощения глюкозы кардиомиоцитами, что приводило к развитию инсулинорезистентности и, в итоге, к СД2 [57]. Эти данные свидетельствуют о том, что специфические белки, осуществляющие транспорт энергетических субстратов (ЖК и глюкозы), играют важную роль в регуляции энергетического метаболизма кардиомиоцитов при патологических состояниях. В связи с вышесказанным представляется вполне вероятным, что сохранение баланса в работе переносчиков энергетического субстрата в условиях сочетанного развития гипергликемии и хронической ишемии миокарда позволяет сохранять нормальную интенсивность метаболических процессов, связанных с синтезом макроэргических фосфатов и, соответственно, энергетической обеспеченностью кардиомиоцитов.

При СД снижается уровень GLUT4, при этом компенсаторно может увеличиваться экспрессия инсулиннезависимого переносчика глюкозы GLUT-1. Вполне вероятно, этот эффект может сохраняться и при сочетанном развитии патологий и даже иметь протекторное значение. Действительно, было обнаружено, что экспрессия транспортера глюкозы GLUT-1 в кардиомиоцитах диабетических животных на 15-й день после инфаркта была выше, чем у диабетических крыс без ишемических повреждений сердца [35]. Исследования показали, что поступление глюкозы с активацией GLUT-1 играет критическую кардиопротекторную роль в ответе миокарда на ишемию и увеличивает доставку глюкозы во время острого ИМ [58] и при прогрессировании сердечной недостаточности [56]. Считается, что повышенная экспрессия GLUT-1 может быть ключом к улучшению функции сердца, поскольку GLUT-1 может играть роль в увеличении поглощения глюкозы при ишемических состояниях [59]. Нормализация поступления и/или потребления энергетических субстратов играет важную роль в защите кардиомиоцитов от повреждающих факторов. Так, было обнаружено, что у крыс с СД на фоне постинфарктного кардиосклероза содержание ЛДГ (фермент гликолиза) и сукцинатдегидрогеназы (СДГ) (фермент цикла Кребса) сохраняются на уровне контрольных значений, в сравнении с особями с СД или с постинфарктным кардиосклерозом в отдельности. При этом уровень свободных ЖК в митохондриях не был таким высоким, как у животных с изолированными патологиями [60].

Другим механизмом восстановления сердца после ИМ может быть нормализация баланса про- и противовоспалительных цитокинов. Было обнаружено, что у диабетических животных после ИМ происходит снижение уровней TNF-a и IL-1b [36]. С другой стороны, передача сигналов IL-1b, которая имеет решающее значение для активации воспалительных и фиброгенных путей при постинфарктном ремоделировании, была повышена у крыс с диабетом, что свидетельствует о появлении другого стимула перед инфарктом.

В качестве механизмов, снижающих повреждающие воздействия ишемии, можно отметить и усиление ангиогенеза до и после моделирования экспериментального ИМ, сопровождающееся снижением процессов фиброза в условиях гипергликемии [15]. Большое значение в патогенезе развития ишемических повреждений имеет баланс активности симпатического звена вегетативной нервной системы. Так, было обнаружено, что у диабетических крыс сохраняется тоническая регуляция симпатической нервной системы, индуцированная инфарктом миокарда, при этом наблюдались повышение антиоксидантной защиты сердца и снижение активности прооксидантных ферментов [36].

Суммируя вышесказанное, можно отметить, что важную роль в кардиопротекторных эффектах СД играет активация сигнальных систем, способствующих

выживаемости клеток сердца. Однако и нарушение баланса в системе цитокиновой регуляции также способно оказать заметное влияние на реализацию кардиопротекторных эффектов СД. В частности, сдвиг баланса в сторону противовоспалительных цитокинов способствует сохранению функциональной активности клеток сердца. Кроме того, во многом определяющую роль в кардиопротекторном эффекте СД играет активация факторов, модифицирующих процессы энергообразования, возможно, связанных с повышением уровня глюкозы, а также ее доступности в качестве энергетического субстрата. Все рассмотренные механизмы являются элементами единой универсальной защитной системы, способствующей выживанию клеток в патологических условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальные исследования вполне убедительно показывают, что СД может значимо снижать степень повреждения сердца при ишемии и реперфузии. При этом патологическое действие СД на органы и системы, в том числе и сердце, не вызывает сомнения. Однако есть все основания предполагать существование так называемого «метаболического окна», когда благодаря метаболическим перестройкам на уровне клеток запускаются адаптивные механизмы, способствующие снижению таких повреждающих воздействий, как ишемия и реперфузия. Выявление этих условий и механизмов их реализации позволит помочь многочисленным пациентам с СД снизить риск кардиогенных осложнений. На основании уже опубликованных данных можно ожидать, что выраженность защитного действия, индуцированного СД, будет сопоставима, а в некоторых случаях даже превышать эффект феномена прекондиционирования. Вероятно, механизмы этих двух феноменов не совсем идентичны. Несомненным фактом является то, что гипергликемия является стрессовым адаптивным механизмом, направленным на удовлетворение повышенной потребности в энергии при патологических условиях на начальных этапах. Соответственно, пусковым механизмом развития защитных эффектов СД, скорее всего, является гипергликемия, которая активирует не только сигнальные пути, но и перестройку энергетического метаболизма, что позволяет поддерживать продукцию АТФ на достаточном уровне для сохранения жизнедеятельности клеток сердца в условиях ишемии. Возможно, повышенный уровень глюкозы, сопровождающийся активацией инсулиннезависимых механизмов поступления ее в клетки, и доступность этого энергетического субстрата будут способствовать лучшему восстановлению энергопродукции в клетках сердца после ИМ. Очевидно, что это позволит существенно снизить степень повреждения миокарда и сохранить сократительную функцию сердца. Одним из способов такого развития событий может быть таргетное воздействие на переносчики энергетических субстратов ЖК (CD36) или глюкозы (GLUT1). Возможно, активация самой сигнальной цепочки позволит смоделировать метаболическое состояние, при котором реализуется защита сердца от повреждающих факторов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках темы фундаментальных научных исследований по гос. заданию №122020300183-4.

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

Участие авторов. Кондратьева ДС. — разработка концепции и дизайн статьи, сбор и анализ материала, написание текста рукописи; Афанасьев С.А. — концепция, редактирование текста, утверждение финального варианта рукописи; Муслимова Э.Ф. — сбор и анализ материала. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S, et al. Prognostic Impact of Diabetes on Long-term Survival Outcomes in Patients With Heart Failure: A Met a-analysis. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1597-1605. doi: https://doi.org/10.2337/dc17-0697
2. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, et al. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. *Circulation*. 2019;139(19):2228-2237. doi: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037885
3. Larsson SC, Wallin A, Håkansson N, et al. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2018;262(4):66-70. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.03.099
4. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetes subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-234. doi: https://doi.org/10.1056/NEJM199807233390404
5. Bertoluci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9(1):25. doi: https://doi.org/10.1186/s13098-017-0225-1
6. Mondesir FL, Brown TM, Muntner P, et al. Diabetes, diabetes severity, and coronary heart disease risk equivalence: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS). *Am Heart J*. 2016;181(1):43-51. doi: https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.08.002
7. Rana J, Liu JY, Moffet HH. Diabetes and Prior Coronary Heart Disease are Not Necessarily Risk Equivalent for Future Coronary Heart Disease Events. *J Gen Intern Med*. 2016;31(4):387-393. doi: https://doi.org/10.1007/s11606-015-3556-3
8. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2009;26(2):142-148. doi: https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02640.x
9. Luo G, Liu H, Luo S, et al. Fasting Hyperglycemia Increases In-Hospital Mortality Risk in Nondiabetic Female Patients with Acute Myocardial Infarction: A Retrospective Study. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:1-8. doi: https://doi.org/10.1155/2014/745093
10. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Борель К.Н., и др. Сахарный диабет 2 типа и острый инфаркт миокарда: прогностические варианты взаимодействия у пациентов разных возрастных групп // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 20. — №1. — С. 15-25. [Garganeeva AA, Kuzheleva EA, Borel KN, et al. Type 2 diabetes mellitus and acute myocardial infarction: prognostic variants of interaction in patients of different age groups. *Diabetes mellitus*. 2018;20(1):15-25. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/DM8828
11. Tonnesen PT, Hjortbak MV, Lassen TR, et al. Myocardial salvage by succinate dehydrogenase inhibition in ischemia-reperfusion injury depends on diabetes stage in rats. *Mol Cell Biochem*. 2021;476(7):2675-2684. doi: https://doi.org/10.1007/s11010-021-04108-2

12. Povlsen JA, Løfgren B, Dalgas C, et. al. Protection against myocardial ischemia-reperfusion injury at onset of type 2 diabetes in Zucker diabetic fatty rats is associated with altered glucose oxidation. *PLoS One*. 2013;8(5):e64093. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064093
13. Lim VG, Bell RM, Arjun S, et al. SGLT2 Inhibitor, canagliflozin, attenuates myocardial infarction in the diabetic and nondiabetic heart. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(1):15-26. doi: https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.10.002
14. Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., и др. Ритмоинотропные реакции миокарда крыс с постинфарктным кардиосклерозом на фоне стрептозотоцин-индуцированного диабета // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 2009. — Т. 148. — №8. — С. 143-146. [Kondratieva DS, Afanasiev SA, Rebrova TY, et al. Rhythmoinotropic myocardial reactions in rats with postinfarction cardiosclerosis against the background of streptozotocin-induced diabetes. *Bull Exp Biol Med*. 2009;148(2):181-3. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.1007/s10517-009-0675-z
15. Rodrigues B, Rosa KT, Medeiros A, et al. Hyperglycemia can delay left ventricular dysfunction but not autonomic damage after myocardial infarction in rodents. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10(1):26. doi: https://doi.org/10.1186/1475-2840-10-26
16. Malfitano C, de Souza Junior AL, Carbonaro M, et al. Glucose and fatty acid metabolism in infarcted heart from streptozotocin-induced diabetic rats after 2 weeks of tissue remodeling. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14(1):149. doi: https://doi.org/10.1186/s12933-015-0308-y
17. Greer JJ, Ware DP, Lefer DJ. Myocardial infarction and heart failure in the db/db diabetic mouse. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(1):H146-153. doi: https://doi.org/10.1152/ajpheart.00583.2005
18. Wider J, Undyala VVR, Whittaker P, et al. Remote ischemic preconditioning fails to reduce infarct size in the Zucker fatty rat model of type-2 diabetes: role of defective humoral communication. *Basic Res Cardiol*. 2018;113(3):16. doi: https://doi.org/10.1007/s00395-018-0674-1
19. Vahtola E, Louhelainen M, Forstén H, et al. Sirtuin1-p53, forkhead box O3a, p38 and post-infarct cardiac remodeling in the spontaneously diabetic Goto-Kakizaki rat. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9(1):5. doi: https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-5
20. Pourkhalili K, Hajizadeh S, Akbari Z, et al. Hyperoxic preconditioning fails to confer additional protection against ischemia-reperfusion injury in acute diabetic rat heart. *EXCLI J.* 2012;11:263-273.
21. Malfitano C, de Souza Junior AL, Carbonaro M, et al. Glucose and fatty acid metabolism in infarcted heart from streptozotocin-induced diabetic rats after 2 weeks of tissue remodeling. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14(1):149. doi: https://doi.org/10.1186/s12933-015-0308-y
22. Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Канев А.Ф., Козлов Б.Н. Сохранение содержания Ca^{2+}-АТФ-азы саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов в ишемизированном миокарде при небольшом сроке заболевания сахарным диабетом // *Российский кардиологический журнал*. — 2014. — Т. 116. — №12. — С. 59-63. [Kondratyeva DS, Afansyev SA, Kanev AF, Kozlov BN Maintenance of Ca^{2+}-ATP-ase amount in sarcoplasmatic reticulum cardiomyocytes in ischemic myocardium during short duration of diabetes mellitus course. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(12):59-63. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-12-59-63
23. Korkmaz-Icöz S, Lehner A, Li S, et al. Mild Type 2 Diabetes Mellitus Reduces the Susceptibility of the Heart to Ischemia/ Reperfusion Injury: Identification of Underlying Gene Expression Changes. *J Diabetes Res*. 2015;2015(1):1-16. doi: https://doi.org/10.1155/2015/396414
24. Korkmaz-Icöz S, Vater A, Li S, et al. Mild type 2 diabetes mellitus improves remote endothelial dysfunction after acute myocardial infarction. *J Diabetes Complications.* 2015;29(8):1253-1260. doi: https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.06.012
25. Honda T, Kaikita K, Tsujita K, et al. Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in mice with metabolic disorders. *J Mol Cell Cardiol.* 2008;44(5):915-926. doi: https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2008.03.004
26. Desrois M, Clarke K, Lan C, et al. Upregulation of eNOS and unchanged energy metabolism in increased susceptibility of the aging type 2 diabetic GK rat heart to ischemic injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;299(5):H1679-1686. doi: https://doi.org/10.1152/ajpheart.00998.2009
27. Whittington HJ, Harding I, Stephenson CI, et al. Cardioprotection in the aging, diabetic heart: the loss of protective Akt signalling. *Cardiovasc Res.* 2013;99(4):694-704. doi: https://doi.org/10.1093/cvr/cvt140
28. Liu Y, Thornton JD, Cohen MV, et al. Streptozotocin-induced non-insulin-dependent diabetes protects the heart from infarction. *Circulation*. 1993;88(3):1273-1278. doi: https://doi.org/10.1161/01.cir.88.3.1273
29. Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, et al. Preconditioning the diabetic heart: the importance of Akt phosphorylation. *Diabetes*. 2005;54(8):2360-2364. doi: https://doi.org/10.2337/diabetes.54.8.2360
30. Sivaraman V, Hausenloy DJ, Wynne AM, Yellon DM. Preconditioning the diabetic human myocardium. *J Cell Mol Med.* 2010;14(6B):1740-1746. doi: https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00796.x
31. Kristiansen SB, Pælestik KB, Johnsen J, et al. Impact of hyperglycemia on myocardial ischemia-reperfusion susceptibility and ischemic preconditioning in hearts from rats with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):66. doi: https://doi.org/10.1186/s12933-019-0872-7
32. Hjortbak MV, Hjort J, Povlsen JA, et al. Influence of diabetes mellitus duration on the efficacy of ischemic preconditioning in a Zucker diabetic fatty rat model. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192981. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192981
33. Torregroza C, Gnaegy L, Raupach A, et al. Influence of Hyperglycemia and Diabetes on Cardioprotection by Humoral Factors Released after Remote Ischemic Preconditioning (RIPC). *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8880. doi: https://doi.org/10.3390/ijms22168880
34. Korkmaz-Icöz S, Lehner A, Li S, et al. Left ventricular pressure-volume measurements and myocardial gene expression profile in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;311(4):H958-H971. doi: https://doi.org/10.1152/ajpheart.00956.2015
35. Malfitano C, Alba Loureiro TC, Rodrigues B, et al. Hyperglycaemia protects the heart after myocardial infarction: aspects of programmed cell survival and cell death. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(7):659-667. doi: https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq053
36. Malfitano C, Barboza CA, Mostarda C, et al. Diabetic hyperglycemia attenuates sympathetic dysfunction and oxidative stress after myocardial infarction in rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13(1):131. doi: https://doi.org/10.1186/s12933-014-0131-x
37. Mahalakshmi A, Kurian GA. Evaluating the impact of diabetes and diabetic cardiomyopathy rat heart on the outcome of ischemia-reperfusion associated oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2018;118(1):35-43. doi: https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.02.021
38. Feng QZ, Zhao YS, Abdelwahid E. The role of Fas in the progression of ischemic heart failure: prohypertrophy or proapoptosis. *Coron Artery Dis*. 2008;19(7):527-534. doi: https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e3283093707
39. Шляхто Е.В. Молекулярные и генетические аспекты сердечной недостаточности при сахарном диабете // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2012. — Т. 67. — №1. — С. 31-37. [Shlyakhto EV. Molecular and genetic aspects of heart failure in diabetic patients. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;67(1):31-37. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.15690/vramn.v67i1.107
40. Taegtmeyer H, Young ME, Lopaschuk GD, et al. Assessing Cardiac Metabolism: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Res.* 2016;118(10):1659-1701. doi: https://doi.org/10.1161/RES.0000000000000097
41. Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, et al. Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure. *Circ Res.* 2021;128(10):1487-1513. doi: https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318241
42. Fillmore N, Mori J, Lopaschuk GD. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. *Br J Pharmacol.* 2014;171(8):2080-2090. doi: https://doi.org/10.1111/bph.12475
43. Wang J, Song Y, Wang Q, et al. Causes and characteristics of diabetic cardiomyopathy. *Rev Diabet Stud.* 2006l;3(3):108-117. doi: https://doi.org/10.1900/RDS.2006.3.108
44. Joost HG, Bell GI, Best JD, et al. Nomenclature of the GLUT/SLC2A family of sugar/polyol transport facilitators. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282(4):E974-E976. doi: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00407.2001

45. Glatz JFC, Nabben M, Young ME, et al. Re-balancing cellular energy substrate metabolism to mend the failing heart. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(5):165579. doi: https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.165579
46. Hue L, Taegtmeyer H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;297(3):E578-E591. doi: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00093.2009
47. Chanda D, Luiken JJ, Glatz JF. Signaling pathways involved in cardiac energy metabolism. *FEBS Lett*. 2016;590(15):2364-2374. doi: https://doi.org/10.1002/1873-3468.12297
48. Joubert M, Manrique A, Cariou B, Prieur X. Diabetes-related cardiomyopathy: The sweet story of glucose overload from epidemiology to cellular pathways. *Diabetes Metab*. 2019;45(3):238-247. doi: https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.07.003
49. Kim Y, Lim JH, Kim EN, et al. Adiponectin receptor agonist ameliorates cardiac lipotoxicity via enhancing ceramide metabolism in type 2 diabetic mice. *Cell Death Dis*. 2022;13(3):282. doi: https://doi.org/10.1038/s41419-022-04726-8
50. Coburn CT, Knapp FF, Febbraio M, et al. Defective uptake and utilization of long chain fatty acids in muscle and adipose tissues of CD36 knockout mice. *J Biol Chem*. 2000;275(42):32523-32529. doi: https://doi.org/10.1074/jbc.M003826200
51. Goudriaan JR, Dahlmans VE, Teusink B, et al. CD36 deficiency increases insulin sensitivity in muscle, but induces insulin resistance in the liver in mice. *J Lipid Res* 2003;44:2270-2277. doi: https://doi.org/10.1194/jlr.M300143-JLR200
52. Yamashita S, Hirano K, Kuwasako T, et al. Physiological and pathological roles of a multi-ligand receptor CD36 in atherogenesis; insights from CD36-deficient patients. *Mol Cell Biochem*. 2007;299(1-2):19-22. doi: https://doi.org/10.1007/s11010-005-9031-4
53. Coort SLM, Hasselbaink DM, Koonen DPY, et al. Enhanced sarcolemmal FAT/CD36 content and triacylglycerol storage in cardiac myocytes from obese Zucker rats. *Diabetes*. 2004;53(7):1655-1663. doi: https://doi.org/10.2337/diabetes.53.7.1655
54. Luiken JJFP, Arumugam Y, Dyck DJ, et al. Increased rates of fatty acid uptake and plasmalemmal fatty acid transporters in obese Zucker rats. *J Biol Chem*. 2001;276(44):40567-40573. doi: https://doi.org/10.1074/jbc.M100052200
55. Wende AR, Kim J, Holland WL, et al. Glucose transporter 4-deficient hearts develop maladaptive hypertrophy in response to physiological or pathological stresses. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;313(6):H1098-H1108. doi: https://doi.org/10.1152/ajpheart.00101.2017
56. Rosenblatt-Velin N, Montessuit C, Papageorgiou I, et al. Postinfarction heart failure in rats is associated with upregulation of GLUT-1 and downregulation of genes of fatty acid metabolism. *Cardiovasc Res.* 2001;52(3):407-416. doi: https://doi.org/10.1016/s0008-6363(01)00393-5
57. Bunner AE, Chandrasekera PC, Barnard ND. Knockout mouse models of insulin signaling: Relevance past and future. *World J Diabetes*. 2014;5(2):146-159. doi: https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i2.146
58. Jiang H, Jia D, Zhang B, et al. Exercise improves cardiac function and glucose metabolism in mice with experimental myocardial infarction through inhibiting HDAC4 and upregulating GLUT1 expression. *Basic Res Cardiol*. 2020;115(3):28. doi: https://doi.org/10.1007/s00395-020-0787-1
59. Malfitano C, de Souza Junior AL, Irigoyen MC. Impact of conditioning hyperglycemic on myocardial infarction rats: Cardiac cell survival factors. *World J Cardiol*. 2014;6(6):449-54. doi: https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i6.449
60. Li C, Lu C, Zhao X, Chen X. Comparison between myocardial infarction and diabetes mellitus damage caused angiogenesis or energy metabolism. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(12):22371-22376.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кондратьева Дина Степановна**, к.б.н., с.н.с. [**Dina S. Kondratieva**, PhD in Biology, senior 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

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
Муслимова Эльвира Фаритовна, к.м.н., н.с. [Elvira F. Muslimova, PhD, research associate]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7361-2161; eLibrary SPIN: 4121-4198; e-mail: muslimovEF@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Муслимова Э.Ф. Сахарный диабет — метаболическое прекондиционирование в защите сердца от ишемического повреждения? // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №6. — С. 548-555. doi: https://doi.org/10.14341/DM12933

TO CITE THIS ARTICLE:

Kondratieva DS, Afanasiev SA, Muslimova EF. Diabetes mellitus — metabolic preconditioning in protecting the heart from ischemic damage? *Diabetes Mellitus*. 2022;25(6):548-555. doi: https://doi.org/10.14341/DM12933