

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Система окситоцин–окситоциновые рецепторы — новый патогенетический механизм в развитии диабетического фенотипа сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у женщин

Старченко А. Д.^{1*}, Лискова Ю. В.², Стадников А. А.¹

¹Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, Оренбург, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Определить патогенетическую роль окситоцинергической системы в развитии структурно-функциональных изменений миокарда у женщин с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа (СД2Т) (диабетический фенотип (ДФ) СНсФВ).

Материал и методы. В исследование включены 60 женщин в возрасте $67,0 \pm 4,9$ лет с СНсФВ I-IIA стадии, I-III функционального класса (ФК), из них 30 на фоне СД2Т, поступившие для планового аортокоронарного шунтирования (АКШ). СНсФВ развилась вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ). До АКШ всем пациентам выполнено стандартное обследование, определены уровни N-концевого фрагмента натрий-уретического пропептида В-типа (NT-proBNP), окситоцина (Ох) крови, проведено эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с определением типов ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) и диастолической дисфункции (ДД). Биоптаты миокарда ушка правого предсердия, полученные при проведении АКШ на этапе канюляции полых вен, изучены методами световой микроскопии, морфометрии и иммуногистохимии (с оценкой экспрессии окситоциновых рецепторов (OxR), маркера пролиферации ki-67).

Результаты. По данным ЭхоКГ эксцентрическая гипертрофия ЛЖ ($46,7/36,7\%$ — с/без СД2Т, соответственно) и ДД 2 типа ($47/17\%$ — с/без СД2Т, $p=0,003$) чаще встречались в группе женщин с ДФ СНсФВ по сравнению с пациентками без диабета. Установлена более высокая концентрация NT-proBNP ($480,72 \pm 241,87/434,46 \pm 282,78$ нг/мл, $p=0,06$) и низкая Ох ($102,11 \pm 35,89/320,37 \pm 294,71$ пг/мл, $p=0,002$) в сыворотке крови, а также увеличение числа кардиомиоцитов (КМЦ) с высоким уровнем экспрессии OxR в миокарде ($63,69 \pm 19,47/12,16 \pm 23,09\%$, $p<0,001$) у пациентов с ДФ СНсФВ. Определены отрицательные связи между уровнем Ох крови и диаметром КМЦ ($r=-0,10$, $p=0,020$), площадью их цитоплазмы ($r=-0,16$, $p<0,001$) и площадью ядер ($r=-0,11$, $p=0,015$) независимо от наличия СД2Т. Снижение концентрации Ох в крови у пациенток с ДФ СНсФВ сопровождалось ростом числа КМЦ с высоким уровнем экспрессии OxR ($r=-0,63$, $p<0,001$).

Заключение. Показана существенную роль окситоцинергических сигнальных путей в патогенезе СНсФВ у женщин. ДФ СНсФВ характеризовался более неблагоприятными структурно-функциональными изменениями миокарда, статистически значимым увеличением числа гипертрофированных КМЦ с высоким уровнем экспрессии OxR и снижением Ох в сыворотке крови. Механизмы значимого увеличения содержания Ох в крови у пациентов с СНсФВ без СД2Т и его снижение у пациентов с ДФ СНсФВ, впервые установленные в нашей работе, требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, ремоделирование миокарда, патогенез, окситоцин, окситоциновые рецепторы, женский пол.



Для цитирования: Старченко А. Д., Лискова Ю. В., Стадников А. А. Система окситоцин-окситоциновые рецепторы — новый патогенетический механизм в развитии диабетического фенотипа сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у женщин. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(4):378-385. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3078. EDN UDNFZC

The oxytocin-oxytocin receptors system — a new pathogenetic mechanism in the development of diabetic phenotype of heart failure with preserved ejection fraction in women

Starchenko A. D.^{1*}, Liskova Yu. V.², Stadnikov A. A.¹

¹Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Aim. To determine the pathogenetic role of the oxytocinergic system in the development of myocardium structural and functional changes in women with heart failure with preserved ejection fraction (HfPEF) associated with type 2 diabetes mellitus (DM2T) (diabetic phenotype of HfPEF).

Material and methods. The study included 60 women aged 67.0 ± 4.9 years with HfPEF stage I-IIA, FC I-III, 30 of them had DM2T who were admitted for elective coronary artery bypass grafting. The development of HfPEF is caused by coronary artery disease (CAD) and arterial hypertension (AH). Prior to surgery, all patients underwent a standard examination, blood levels of NT-proBNP, oxytocin (Ox), echocardiography were determined to find the types of left ventricular (LV) myocardial remodeling and diastolic dysfunction (DD). Myocardium biopsies of the right atrium auricle obtained during coronary bypass surgery were studied by microscopy, morphometry and immunohistochemistry (the expression of oxytocin receptors (OxR), a marker of proliferation ki-67).

Results. According to echocardiography, eccentric LV hypertrophy ($46.7/36.7\%$) and DD type 2 ($47/17\%$, $p=0.003$) prevailed in the group of women with the diabetic phenotype of HfPEF. A higher content of NT-proBNP ($480.72 \pm 241.87/434.46 \pm 282.78$ ng/ml, $p=0.06$) and a lower concentration of Ox ($102.11 \pm 35.89/320.37 \pm 294.71$ pg/ml, $p=0.0016$) in blood serum were established, as well as an increase in the number of cardiomyocytes (CMC) with a high expression level OxR ($63.69 \pm 19.47/12.16 \pm 23.09\%$, $p=0.000$) in patients with the diabetic phenotype of HfPEF. Negative associations were determined between the blood level of Ox and the CMC diameter ($r=-0.10$, $p=0.020$), the area of their cytoplasm ($r=-0.16$, $p=0.000$) and the area of the nuclei ($r=-0.11$, $p=0.015$).

in patients of both groups. A decrease in Ox concentration in the blood of patients with diabetic phenotype of HFpEF was accompanied by an increase in the number of CMCs with a high level of OxR expression ($r=-0.63$, $p=0.000$).

Conclusion. The study has shown the important involvement of oxytocinergic signaling pathways in the HFpEF pathogenesis. HFpEF associated with DM2T in women was characterized by more unfavorable structural and functional changes in the myocardium, a significant increase in the number of hypertrophied CMCs with a high level of OxR expression and Ox decrease in blood serum. The mechanisms of the first-established significant increase in the content of Ox in the blood of patients with HFpEF without diabetes and its significant decrease in patients with diabetic phenotype of HFpEF leading to more pronounced structural and functional changes in the myocardium, require further study.

Keywords: heart failure, type 2 diabetes mellitus, cardiac remodeling, pathogenesis, oxytocin, oxytocin receptors, female.

For citation: Starchenko A. D., Liskova Yu. V., Stadnikov A. A. The oxytocin-oxytocin receptors system — a new pathogenetic mechanism in the development of diabetic phenotype of heart failure with preserved ejection fraction in women. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(4):378-385. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3078. EDN UDNFZC

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): doctornastenka@mail.ru

Received/Поступила: 08.07.2024

Review received/Рецензия получена: 13.07.2024

Accepted/Принята в печать: 02.09.2024

Введение

Существуют фундаментальные гендерные различия в анатомии, физиологии и функции сердца с момента его формирования и на протяжении всей жизни, на клеточном и молекулярном уровне, обусловленные как половыми гормонами, так и хромосомным генотипом клеток [1]. По мнению ряда авторов, снижение уровня эстрогенов в постменопаузе способствует развитию коронарной микрососудистой дисфункции [2] и превалированию в нарушении диастолической функции сердца у женщин [3]. S. Meyer и соавт. и другие исследователи продемонстрировали зависимость от пола прогностическую ценность N-концевого фрагмента натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP), синдекана, галектина 3 и т.д. [4]. Продолжаются дискуссии о половых различиях в эффективности многих кардиопротективных препаратов для лечения сердечно-сосудистой патологии [5]. По данным С. Barth и соавт., половые гормоны воздействуют на нейромедиаторные системы, в том числе на окситоцинергические сигнальные пути, влияя на скорость высвобождения окситоцина (Ox), активность и плотность его рецепторов [6].

Пол — один из ведущих факторов, определяющих фенотип пациентов с сердечной недостаточностью (СН) [7]. Известно, что сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) наиболее распространена в женской субпопуляции и чаще ассоциирована с артериальной гипертензией (АГ), ожирением и сахарным диабетом (СД), характеризующимися системной эндотелиопатией и повышенным провоспалительным статусом [8]. Диабетическая кардиомиопатия у женщин приводит к значимо большему риску развития ишемической болезни сердца (ИБС) и СН, чем у мужчин [9]. С этих позиций актуальным является изучение новых патофизиологических механизмов при диабетическом фенотипе (ДФ) СНсФВ у женщин, к которым можно отнести оксито-

цинергическую систему, ранее продемонстрировавшую важную роль при различной кардиометаболической патологии [10, 11].

Цель исследования — определить патогенетическую роль окситоцинергической системы в развитии структурно-функциональных изменений миокарда у женщин с ДФ СНсФВ.

Материал и методы

В исследование включены 60 женщин в возрасте $67,0 \pm 4,9$ лет с СНсФВ I-IIA стадии, I-III ФК и многососудистым поражением коронарных сосудов атеросклеротического генеза, поступивших в кардиохирургическое отделение ГАУЗ "ООКБ им. В. И. Войнова" для проведения планового аортокоронарного шунтирования (АКШ) в период с февраля 2021 г. по декабрь 2022 г. Критерии включения: женский пол, возраст от 45 до 75 лет, СНсФВ, I-III ФК (симптомы+признаки ХСН; уровень NT-proBNP >125 пг/мл; эхокардиографические показатели: ФВ $\geq 50\%$, наличие структурных изменений сердца — увеличение левого предсердия и/или гипертрофия левого желудочка (ЛЖ); диастолическая дисфункция на фоне ИБС, стенокардии напряжения III-IV ФК, АГ с/без сахарного диабета 2 типа (СД2Т); наличие показаний для выполнения планового АКШ (многососудистое поражение с критическими стенозами коронарных артерий) и подписание добровольного информированного согласия до начала исследования. Критерии исключения: первичные кардиомиопатии, врожденные пороки сердца, инфекционный эндокардит, острые воспалительные заболевания и хронические заболевания в стадии обострения, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, значимые поражения опорно-двигательного аппарата, онкологические заболевания любой локализации и болезни крови, хронический алкоголизм и психические расстройства;

нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе, СД 1 типа и вторичный СД, нейропатическая и нейроишемическая форма синдрома диабетической стопы, отказ от участия в исследовании.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (протокол №256 от 25.09.2020г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Больные СНсФВ были разделены на 2 группы: 1-я группа – женщины с СНсФВ (n=30), 2-я группа – женщины с СНсФВ в сочетании с СД2Т (n=30). Помимо стандартного лабораторно-инструментального обследования у пациентов определяли содержание уровня окситоцина (Cloud-Clone Corp., КНР) и NT-proBNP (Вектор-Бест, Россия) в плазме крови методом иммуноферментного анализа. ЭхоКГ проводили за день до оперативного лечения на аппарате ACUSON Sequoia (Германия) с оценкой объемных и линейных размеров сердца, фракции выброса (ФВ) ЛЖ [12]. На основании полученных данных определены типы ремоделирования миокарда ЛЖ [12] и нарушения диастолической функции сердца [13].

Биоптаты миокарда ушка правого предсердия (УПП), полученные во время выполнения АКШ на этапе канюляции полых вен, после стандартной гистологической обработки были изучены методами световой микроскопии, морфометрии [14] и иммуногистохимического исследования с использованием программы "ImageJ 1,48v" (США). Уровень экспрессии ki-67 (Affinity Biosciences, КНР) определяли, как отношение числа иммунопозитивных (окрашивание ядра) сердечных миоцитов к общему числу клеток, выраженное в %. Экспрессию окситоциновых рецепторов (OxR) (Cloud-Clone Corp., КНР) оценивали полуколичественным методом: (-) – нет иммунопозитивных клеток; (+) – легкая экспрессия (1-5 кардиомиоцитов (КМЦ)); (++) – умеренная экспрессия (более 5 КМЦ); (+++) – высокая экспрессия (почти все КМЦ позитивны) под микроскопом MX-300T MikroOptix (тринокулярный) (Австрия). Объем выборки для морфометрии и ИГХ-анализа составлял не менее 20 полей зрения для каждого наблюдения.

Все пациенты получали лечение СН [13], СД2Т [15] и другой сопутствующей патологии в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

Статистический анализ данных проводили с использованием программы Statistica 12.0 (Statsoft, США). Нормальность распределения признаков оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе данных >50) и критерия Колмогорова-Смирнова (при числе данных <50). Количественные данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) (при нормальном распределении) или медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1;Q3) (при отсутствии нормального распределения). Качественные переменные представлены в виде относительных долей (%). Статистическую зна-

чимось различий количественных данных определяли по U-критерию Манна-Уитни (при распределении, отличном от нормального) и по t-критерию Стьюдента (в случае нормального распределения), качественных данных – с использованием χ^2 Пирсона. Изучение взаимосвязи между отдельными количественными показателями проводили путем расчета коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Ведущими причинами развития СНсФВ у женщин были АГ и ИБС (табл. 1). У больных с СД2Т определялась тенденция к более тяжелому течению СН и статистически значимо высокая коморбидная нагрузка ($p=0,015$). При этом наличие СД у пациенток с СН существенно не влияло на большинство стандартных лабораторных показателей.

Наиболее часто используемые препараты у женщин обеих групп – блокаторы рецепторов ангиотензина II (65%) и бета-блокаторы (83,3%). Среди гипогликемической терапии ведущие позиции занимали бигуаниды (90%) и препараты сульфонилмочевины (56,7%), препараты из группы глифлозинов получали 13,3% пациентов.

Обнаружена тенденция к увеличению уровня NT-proBNP у женщин с СД2Т в сравнении с пациентами без СД ($p=0,06$) (см. табл. 1). При этом для Ох показано значимое снижение концентрации

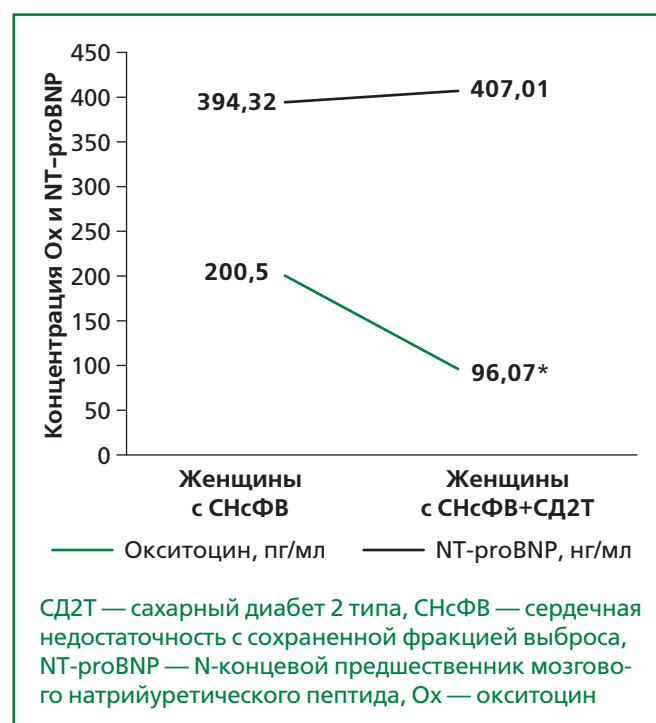


Рисунок 1. Содержание Ох и NT-proBNP в сыворотке крови исследуемых пациентов

Таблица 1. Клинико-лабораторные данные пациенток

Параметр	СНсФВ+СД2Т (n=30)	СНсФВ (n=30)
Возраст, лет	68 [63;71]	67,5 [65;70]
АГ: 3 степени, n (%)	30 (100)	30 (100)
ИБС: ФК II, n (%)	4 (13,3)	5 (16,7)
ФК III, n (%)	26 (86,7)	25 (83,3)
ИМ + повторный, n (%)	18 (60) + 2 (6,7)	13 (43,3) + 0
ХСН: I стадия, n (%)	4 (13,3)	7 (23,3)
IIA стадия, n (%)	26 (86,7)	23 (76,7)
ХСН: ФК II, n (%)	18 (60,0)	21 (70,0)
ФК III, n (%)	12 (40,0)	9 (30,0)
Длительность СД2Т, лет	8 [6;10]	0
Продолжительность постменопаузы, лет	18 [13;23]	17,5 [15;21]
ИМТ, кг/м ²	31,2 [27,5;34,7]	31,2 [27,5;34,7]
ИК Charlson	7 [6;8]*	6 [4;7]
ШОКС, балл	5,9±1,4	4,9±1,1
Мин. опросник, балл	37,6±11,8	37,1±14,8
ТШХ, м	329,6±50,9	301,8±65,2
Лабораторные показатели		
Глюкоза, ммоль/л	9,8 [7,1;11,7]*	5,15 [4,8;5,5]
НвA _{1C} , %	7,12 [6,3;8,17]	-
ОХС, ммоль/л	3,9 [3,1;4,7]	4,01 [3,6;5,2]
ТАГ, ммоль/л	1,5 [1,2;2,19]	1,64 [1,2;2,0]
ХС ЛНП, ммоль/л	1,75 [1,3;2,2]	2,03 [1,5;3,14]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,9;1,2]	1,0 [0,9;1,17]
NT-proBNP, нг/мл	407,01 [313,03;577,1]	394,32 [307,69;513,7]
Окситоцин, пг/мл	96,1 [84,4;111,1]*	200,5 [186,4;303,7]
ЭхоКГ данные		
МЖП, мм	12,5±1,6	12,3±2,2
ЗСЛЖ, мм	9,7±1,5	9,4±1,4
ММЛЖ, г	191,7±61,4	195,2±65,2
ФВ ЛЖ, %	58,2±5,5	61,3±9,7
КДО ЛЖ, мл	102,4±31,4	109,3±37,6
КСО ЛЖ, мл	42,4±14,4	42,8±23,9
КДР ЛЖ, мм	46,1±6,01	47,8±5,95
КСР ЛЖ, мм	31,97±4,9	31,9±6,3
УО, мл	60,1±19,7	66,2±20,6
ЛП, мм	39,5±4,7	37,03±4,1
Объем ЛП, мм	67,6±17,98	65,1±17,2
ПЖ, мм	27,5±3,4	28,7±2,4
ПП1, мм	41,0±3,97	39,7±4,6
ПП2, мм	50,2±5,6	48,4±5,8
Типы ремоделирования миокарда ЛЖ		
Нормальная геометрия, n (%)	8 (26,7)	8 (26,7)
Концентрическое ремоделирование, n (%)	4 (13,3)	8 (26,7)
Концентрическая гипертрофия, n (%)	4 (13,3)	3 (10,0)
Эксцентрическая гипертрофия, n (%)	14 (46,7)	11 (36,7)
Типы ДД		
ДД 1-й тип, n (%)	14 (46,7)*	25 (83,3)
ДД 2-й тип, n (%)	16 (53,3)*	5 (16,7)
Данные представлены в Ме [Q1; Q3], или M±SD, если не указано иное. * – p<0,05 различия между женщинами с/без СД 2 типа. АГ – артериальная гипертония, ДД – диастолическая дисфункция, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИК – индекс коморбидности, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, КДО – конечно-диастолический объем, КДР – конечно-диастолический размер, КСО – конечно-систолический объем, КСР – конечно-систолический размер, ЛП – левое предсердие, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ОХС – общий холестерин, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, СД2Т – сахарный диабет 2-го типа, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ТАГ – триацилглицериды, ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ШОКС – шкала оценки клинического состояния, НвA _{1C} – гликированный гемоглобин, NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.		

Таблица 2. Морфологические и иммуногистохимические показатели миокарда УПП пациенток с СНсФВ

Параметр	СНсФВ+СД2Т (n=30)	СНсФВ (n=30)	p
d КМЦ, мкм	12,84 [11,25;15,52]*	12,38 [10,32;14,9]	0,013
d ядер КМЦ, мкм	5,17 [4,44;6,2]	5,02 [3,95;6,2]	0,118
S ядер КМЦ, мкм ²	30,76 [24,32;40,88]*	29,8 [20,43;40,47]	0,018
S цитоплазмы, мкм ²	173,98 [145,76;246,0]*	161,3 [118,36;212,56]	0,001
ОП КМЦ, %	40,0 [30,91;45,45]	41,82 [36,36;48,18]	0,150
ОП стромы, %	50,91 [44,55;60,0]	51,25 [43,64;58,18]	0,327
ПСО (ОП кмц/ОП стромы)	0,75 [0,49;1,03]*	0,85 [0,64;1,04]	0,048
Ki-67, %	2,17 [1,08;3,41]	2,2 [1,11;3,26]	0,707
ОхR, легкая экспрессия, %	0,0 [0,0;8,3]*	33,3 [12,5;60,0]	<0,001
ОхR, умеренная экспрессия, %	27,8 [18,2;37,5]*	50,0 [33,3;66,7]	<0,001
ОхR, высокая экспрессия, %	65,0 [44,4;80,0]*	0,0 [0,0;0,0]	<0,001

Данные представлены как Ме [Q1;Q3]. УПП — ушко правого предсердия, КМЦ — кардиомиоцит, ОП — объемная плотность, ПСО — паренхиматозно-стромальное отношение, СД2Т — сахарный диабет 2 типа, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, d — диаметр, ОхR — окситоциновый рецептор, S — площадь

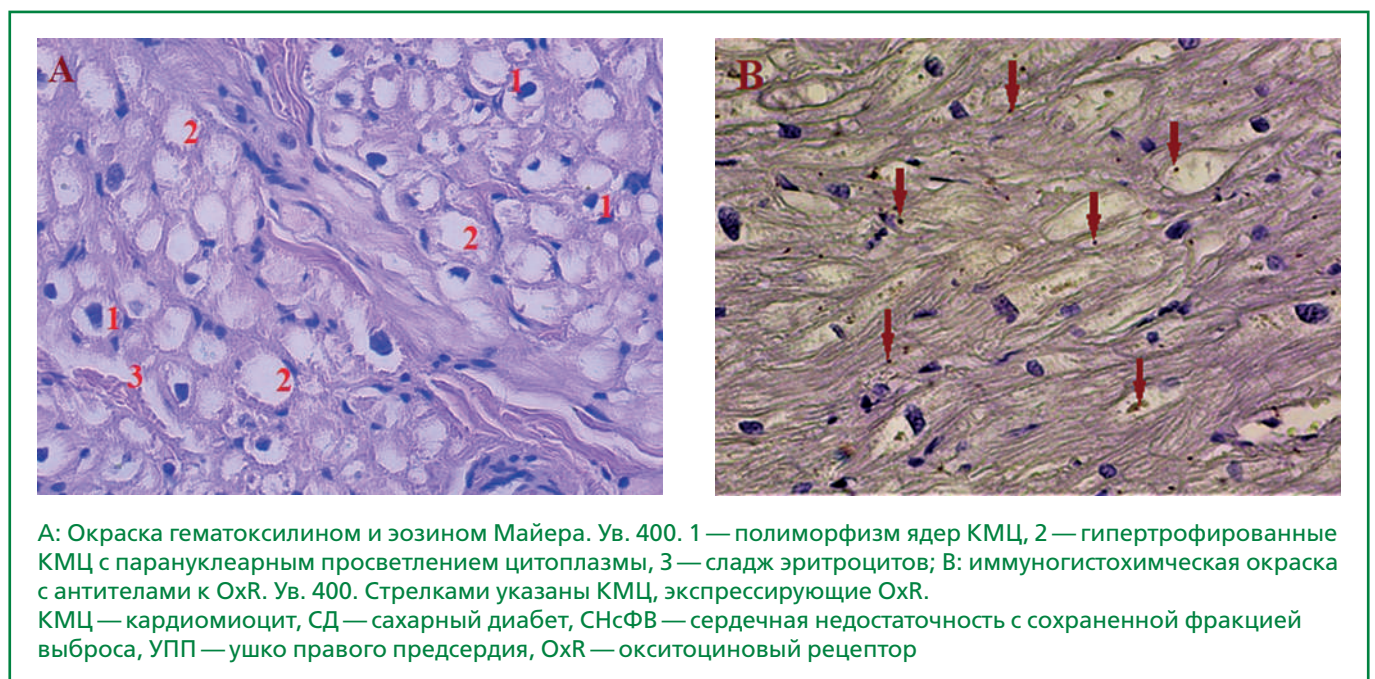


Рисунок 2. Миокард УПП женщины с СНсФВ, ассоциированной с СД 2 типа

($p=0,002$) в условиях СН и хронической гипергликемии (рис. 1). Вместе с тем увеличение концентрации глюкозы сопровождалось снижением содержания Ох крови не только в группе с ДФ СНсФВ ($r=-0,54$, $p=0,002$), но и в общей группе женщин с СНсФВ ($r=-0,80$, $p<0,001$).

Статистически значимые различия эхокардиографических показателей в исследуемых группах пациенток с СНсФВ не обнаружены. Однако наблюдалась тенденция к увеличению толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) и массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) в группе с СД2Т. При ДФ СН статистически значимо чаще встречался 2-й тип диастолической дисфункции (ДД) ($p=0,003$), а в группе без СД — 1-й тип ($p=0,003$). Преобладающим типом ремоделирования миокарда

ЛЖ у пациенток с ДФ СНсФВ была эксцентрическая гипертрофия.

Обнаружены положительные корреляционные связи Ох с толщиной МЖП ($r=0,479$, $p=0,017$), ЗСЛЖ ($r=0,443$, $p=0,030$), индексом ММЛЖ ($r=0,401$, $p=0,030$), распространенностью эксцентрического ремоделирования ($r=0,440$, $p=0,015$) и отрицательные корреляционные связи — с нормальной геометрией сердца ($r=-0,440$, $p=0,016$) у женщин с СН, ассоциированной с СД2Т.

Комплексное гистологическое исследование миокарда биоптатов УПП женщин с СНсФВ выявило ряд структурно-функциональных изменений (табл. 2). При ДФ СН в миокарде преобладали гипертрофированные КМЦ, характеризующиеся увеличением диаметра клеток, площади их ядер и цитоплазмы в отличие от жен-

щин без СД. Выявлялись участки атрофированных, безъядерных и КМЦ с парануклеарным просветлением цитоплазмы. Значимые нарушения наблюдались в сосудах микроциркуляторного русла: утолщение стенок артериол и венул, переполнение их форменными элементами крови, участки сладжа эритроцитов (рис. 2). При этом отмечалась тенденция к увеличению стромальных компонентов и снижению числа функционирующих КМЦ, о чем свидетельствует статистически значимое снижение паренхиматозно-стромального отношения у пациенток с ДФ СН (см. табл. 2).

При корреляционном анализе взаимосвязей уровня Ох и структурно-функциональных показателей миокарда УПП выявлена значимая отрицательная корреляционная связь умеренной силы Ох с диаметром КМЦ ($r=-0,10$, $p=0,020$), площадью ядер ($r=-0,11$, $p=0,015$) и площадью их цитоплазмы ($r=-0,16$, $p<0,001$) в общей группе женщин с СН.

При проведении иммуногистохимического анализа не обнаружены статистически значимые различия числа ki-67-позитивных КМЦ в биоптатах УПП в исследуемых группах (см. табл. 2). Вместе с тем, наблюдалась положительная динамика в экспрессии ki-67 в КМЦ, сопровождавшаяся снижением объемной плотности стромы ($r=-0,30$, $p=0,048$) и увеличением паренхиматозно-стромального отношения ($r=0,31$, $p=0,035$) в группе без СД и увеличением площади ядер КМЦ ($r=0,22$, $p=0,030$) в группе с СД2Т. В свою очередь, уровень экспрессии ОхR статистически значимо различался в условиях гипергликемии. У пациенток с СД2Т преобладали КМЦ с высоким уровнем экспрессии рецепторов к Ох ($p<0,001$), у больных с СНсФВ без диабета — КМЦ с низкой ($p<0,001$) и умеренной ($p<0,001$) экспрессией ОхR. Обнаружены положительные корреляционные связи Ох в плазме крови и числа КМЦ с легкой ($r=0,48$, $p<0,001$) и умеренной ($r=0,50$, $p<0,001$) экспрессией ОхR. Содержание Ох отрицательно коррелировало с числом КМЦ с высоким уровнем экспрессии ОхR ($r=-0,63$, $p<0,001$) женщин с ДФ СНсФВ.

Обсуждение

Накапливаются данные о том, что женщины и мужчины имеют разные фенотипы СН с уникальными для каждого пола факторами риска, эпидемиологией, прогнозом и эффективностью терапии [4]. Многие исследователи считают СНсФВ женским фенотипом, особенно, ее самую частую и неблагоприятную кардиометаболическую форму [7]. Известно, что при СД2Т в 2 раза чаще встречается СН, а 30-40% пациентов с СН страдают СД, что представляет собой порочный круг, тесные патогенетические взаимосвязи которого являются предметом активных исследований [8]. В метаанализе 47 когортных исследований, включавших более 12 миллионов человек, СД 1 типа и СД2Т были связаны с 47% и 9% большим дополни-

тельным риском развития СН у женщин, чем у мужчин [16]. Причины половых различий в риске СН, связанной с диабетом, остаются неясными.

В представленном исследовании изучен особый женский субфенотип СНсФВ, развившийся на фоне АГ, ИБС и СД2Т. Пациентки с СД имели более тяжелое течение СНсФВ и более высокий уровень NT-proBNP, что согласуется с данными других работ [8]. Известно, что у пациентов с СН без СД натрийуретические пептиды (НУП) представляют большую прогностическую точность в отношении сердечно-сосудистой смертности и декомпенсации СН [13]. К. Venomag и соавт. отмечают, что хотя пороговые значения НУП не различаются в актуальных клинических рекомендациях в зависимости от пола в общей популяции СН, увеличение концентрации NT-proBNP приводит к более высокому риску смертности вследствие СНсФВ у женщин, но не у мужчин [17]. Представляется, что более высокий уровень NT-proBNP при СНсФВ, ассоциированной с СД2Т, служит у пациенток с диабетической кардиомиопатией дополнительным неблагоприятным фактором, влияющим на ремоделирование миокарда и тяжесть заболевания. Это подтверждает более высокую долю эксцентрической гипертрофии ЛЖ, а также выраженного нарушения диастолической функции сердца среди женщин с ДФ СНсФВ. Вместе с тем, по литературным данным для фенотипа СНсФВ преобладающим типом реорганизации миокарда является концентрическое ремоделирование [13]. Предполагается, что разнонаправленность результатов по распределению типов ремоделирования в исследованиях можно объяснить, как особенностью критериев включения пациентов, вариативностью инструментальных методов, так и неоднородностью, лежащей в основе патофизиологии самого синдрома СНсФВ, и половыми различиями, которые редко учитываются при изучении СН. Характер ремоделирования миокарда у пациенток в представленном исследовании, вероятно, также связан с изучением клинически более тяжелой когорты СНсФВ, нуждающейся в плановой АКШ по поводу критического стеноза коронарных артерий.

Поиск общих патофизиологических сигнальных путей, объединяющих СНсФВ и СД2Т, привел к исследованию окситоцинергической системы, имеющей плейотропный протективный потенциал при различной кардиометаболической патологии [10, 11]. Важность Ох в регуляции сердечно-сосудистой системы связана с открытием его локального синтеза в сердце и наличие ОхR на КМЦ и эндотелии сосудов [11]. Роль Ох в метаболизме глюкозы, синтезе инсулина в поджелудочной железе и регуляции массы тела предполагает его участие в патофизиологии СД, что продемонстрировано как в экспериментальных моделях, так и некоторых клинических исследованиях [10]. В ряде работ показано, что окситоцинергическая система и НУП тесно взаимодействуют между собой, контролируя сосудистый гомеостаз и участвуя в кардиопротекции через центральные и периферические механизмы [18].

В проведенном исследовании впервые установлено, что ДФ СНсФВ у женщин характеризовался более низкой концентрацией Ох и высоким уровнем NT-proBNP в плазме крови. Данный факт, вероятно, обусловлен повышенным расходом Ох при СД и истощением центральных и локальных резервов его синтеза в условиях хронической гипергликемии и длительного "вялотекущего" воспаления. Известно, что рост концентрации глюкозы крови стимулирует выработку Ох, выступающего в роли регулятора ее метаболизма с целью устранения энергетического дисбаланса, формирующегося в миокарде при СД. С одной стороны, это происходит в результате повышения чувствительности β -клеток поджелудочной железы к инсулину [10], а с другой, за счет активного поглощения глюкозы непосредственно сердечными миоцитами через активацию PI3-киназного пути, независимого от инсулина [18].

Снижение кардиопротективных эффектов Ох на фоне истощения резервов его синтеза при СД приводит к прогрессированию гипертрофии КМЦ, наблюдающейся, по данным морфометрии миокарда, у обследованных пациенток и, соответственно, к существенным изменениям геометрии сердца по результатам ЭхоКГ. Выраженное ремоделирование миокарда при ДФ СНсФВ на молекулярном уровне может быть обусловлено снижением активности сигнальной системы циклического гуанозинмонофосфата, активируемой НУП и оксидом азота (NO). Кроме того, поддерживаемое СД хроническое субклиническое воспаление, вероятно, запускает развитие эндотелиальной дисфункции (снижение синтеза NO и увеличение активных форм кислорода), что также приводит к снижению активности гуанилатциклазы и протеинкиназы G [19]. По данным литературы известна антигипертрофическая роль Ох [18], как через паракринные механизмы путем повышения секреции НУП, NO, циклического гуанозинмонофосфата, так и аутокринно через прямое влияние на ОхR КМЦ [18]. Данный факт подтверждается тем, что снижение уровня Ох в крови с одновременным ростом экспрессии его рецепторов в КМЦ, сопровождается неблагоприятными структурно-функциональными изменениями в миокарде у исследуемых пациентов [18].

Отсутствие статистически значимого снижения числа функционирующих КМЦ у обследованных пациенток с ДФ СНсФВ может быть обусловлено тем, что КМЦ у женщин имеют меньшую склонность к апоптозу [20] и некрозу [21], соответственно, миокард обладает большей устойчивостью к их потере в условиях повреждения [22]. Известно, что Ох способен увеличивать регенераторный потенциал сердца при СН [23]. По мнению А. Р. Beltrami и соавт., именно сохранение пролиферативного потенциала сердца помогает не потерять пул функционирующих КМЦ при ишемии и гипоксии [24].

Увеличение объемной плотности соединительнотканых компонентов и нарушения в микроциркуля-

торном русле в миокарде УПП приводит к прогрессированию его фиброза у больных с ДФ СНсФВ. Одной из причин фиброзирования миокарда может быть накопление конечных продуктов гликозилирования, вызывающих деформацию молекул коллагена и повышающих его объем в миокарде. Другой пол-специфической причиной может выступать снижение кардиопротективной роли эстрогенов в постменопаузе у женщин с СН [2, 25]. Гипоэстрогения [25] и хроническая гипергликемия [8], вероятно, приводят к дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, увеличивая синтез ангиотензина II и альдостерона, поддерживая провоспалительные процессы, что способствует активации фибробластов, коронарной микрососудистой дисфункции и росту компенсаторной гипертрофии КМЦ [26]. В свою очередь, гипертрофия, нарушающая растяжимость КМЦ, и фиброз повышают жесткость миокарда, приводя к снижению его релаксации и нарушению диастолической функции сердца [20, 25]. Этот факт также объясняет преобладание ДД 2 типа у пациенток с ДФ СНсФВ в представленном исследовании.

Таким образом, в настоящей работе впервые продемонстрировано отрицательное влияние снижения уровня Ох на ремоделирование миокарда как на органном, так и на клеточном уровне при ДФ СНсФВ у женщин.

Ограничения исследования

Ограничения данного исследования — одноцентровый характер и небольшое количество наблюдений.

Заключение

ДФ СНсФВ у женщин, развивающийся на фоне ИБС и АГ, характеризуется более неблагоприятными структурно-функциональными изменениями миокарда, статистически значимо низким уровнем Ох сывотки крови и высоким уровнем экспрессии ОхR в КМЦ. Полученные данные свидетельствуют о важной роли окситоцинергической системы в ремоделировании миокарда при женском фенотипе СНсФВ, ассоциированной с СД2Т. Результаты представленного исследования позволяют рассматривать Ох в качестве возможного перспективного средства активации адаптивной кардиопротекции в женской когорте с ДФ СНсФВ. Вероятно, дальнейшие исследования смогут определить роль Ох в диагностике и лечении СН.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование: Исследование выполнено при поддержке Оренбургского государственного медицинского университета.

Funding: The study was carried out with the support of Orenburg State Medical University.

References / Литература

1. Conlon FL, Arnold AP. Sex chromosome mechanisms in cardiac development and disease. *Nat Cardiovasc Res.* 2023;2(4):340-50. DOI:10.1038/s44161-023-00256-4.
2. Barton M, Meyer MR. Heart failure with preserved ejection fraction in women: new clues to causes and treatment. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(3):296-9. DOI:10.1016/j.jacbs.2020.02.001.
3. Sabbatini AR, Kararigas G. Menopause-related estrogen decrease and the pathogenesis of HFpEF: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(9):1074-82. DOI:10.1016/j.jacc.2019.12.049.
4. Meyer S, van der Meer P, van Deursen VM, et al. Neurohormonal and clinical sex differences in heart failure. *Eur Heart J.* 2013;34(32):2538-47. DOI:10.1093/eurheartj/ehv152.
5. Rosano GM, Lewis B, Agewall S, et al. Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC. *Eur Heart J.* 2015;36(40):2677-80. DOI:10.1093/eurheartj/ehv161.
6. Barth C, Villringer A, Sacher J. Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods. *Front Neurosci.* 2015;9:37. DOI:10.3389/fnins.2015.00037.
7. Kawai A, Nagatomo Y, Yukino-Iwashita M, et al. Sex Differences in Cardiac and Clinical Phenotypes and Their Relation to Outcomes in Patients with Heart Failure. *J Pers Med.* 2024;14(2):201. DOI:10.3390/jpm14020201.
8. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Heart Failure Society of America. Type 2 diabetes mellitus and heart failure, a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation.* 2019;140(7):294-324. DOI:10.1161/CIR.0000000000000691.
9. Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia.* 2018;61(1):21-28. DOI:10.1007/s00125-017-4390-4.
10. Ding C, Leow MK, Magkos F. Oxytocin in metabolic homeostasis: implications for obesity and diabetes management. *Obes Rev.* 2019;20(1):22-40. DOI:10.1111/obr.12757.
11. Jankowski M, Broderick TL, Gutkowska J. The role of oxytocin in cardiovascular protection. *Front Psychol.* 2020;11:516048. DOI:10.3389/fpsyg.2020.02139.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14. DOI:10.1016/j.echo.2014.10.003.
13. Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;11:311-74 (In Russ.) [Терещенко С.Н., Галаявич А.С., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;11:311-74]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.
14. Avtandilov GG. Medical morphometry. M.: Medicina, 1990 (In Russ.) [Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990].
15. Dedov II, Shestakov MV, Majorov AI, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes mellitus.* 2020;23(25):4-102 (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020;23(25):4-102]. DOI:10.14341/DM12507.
16. Ohkuma T, Komorita Y, Peters SAE, Woodward M. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. *Diabetologia.* 2019;62(9):1550-60. DOI:10.1007/s00125-019-4926-x.
17. Benomar K, Espiard S, Loyer C, et al. Hormones natriurétiques et syndrome métabolique: mise au point. *Presse Med.* 2018;47(2):116-24 (In French) [Benomar K, Espiard S, Loyer C, et al. Atrial natriuretic hormones and metabolic syndrome: recent advances. *Presse Med.* 2018;47(2):116-24]. DOI:10.1016/j.jlpm.2017.12.002.
18. Jankowski M, Broderick TL, Gutkowska J. Oxytocin and cardioprotection in diabetes and obesity. *BMC Endocr Disord.* 2016;16(1):34. DOI:10.1186/s12902-016-0110-1.
19. Paulus WJ, Zile MR. From systemic inflammation to myocardial fibrosis: the heart failure with preserved ejection fraction paradigm revisited. *Circ Res.* 2021;128(10):1451-67. DOI:10.1161/circresaha.121.318159.
20. Kajstura J, Gurusamy N, Ogórek B, et al. Myocyte turnover in the aging human heart. *Circ Res.* 2010;107(11):1374-86. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.110.231498.
21. Dunlay SM, Roger VL. Gender differences in the pathophysiology, clinical presentation, and outcomes of ischemic heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2012;9(4):267-76. DOI:10.1007/s11897-012-0107-7.
22. Biondi-Zoccai G, Abate A, Bussani R, et al. Reduced post-infarction myocardial apoptosis in women: a clue to their different clinical course? *Heart.* 2005;91(1):99-101. DOI:10.1136/hrt.2003.018754.
23. Starchenko AD, Liskova YuV, Stadnikov AA, Myasnikova AA. Evaluation of the effect of oxytocin on structural and functional changes of the myocardium in experimental heart failure. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2024;13(2):54-62 (In Russ.) [Старченко А.Д., Лискова Ю.В., Стадников А.А., Мясникова А.А. Оценка влияния окситоцина на структурно-функциональные изменения миокарда при экспериментальной сердечной недостаточности. Журнал анатомии и гистопатологии. 2024;13(2):54-62]. DOI:10.18499/2225-7357-2024-13-2-54-62.
24. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2011;344(23):1750-7. DOI:10.1056/NEJM200106073442303.
25. Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, et al. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation.* 2005;112(15):2254-62. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.541078.
26. Kraus D, Jäger J, Meier B, et al. Aldosterone inhibits uncoupling protein-1, induces insulin resistance, and stimulates proinflammatory adipokines in adipocytes. *Horm Metab Res.* 2005;37(7):455-9. DOI:10.1055/s-2005-870240.

Сведения об Авторах/About the Authors

Старченко Анастасия Дмитриевна [Anastasiya D. Starchenko]
eLibrary SPIN 6229-6808, ORCID 0000-0002-7892-1841

Лискова Юлия Владимировна [Yulia V. Liskova]
eLibrary SPIN 9068-0918, ORCID 0000-0001-6271-8841

Стадников Александр Абрамович [Alexander A. Stadnikov]
eLibrary SPIN 7678-7721, ORCID 0000-0001-6786-5074