

# БИОХИМИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И ГИПЕРТРОФИИ ОРГАНОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

О.П. Донецкая<sup>1</sup>, Н.В. Шульдешова<sup>1</sup>, В.А. Тулупова<sup>1</sup>, Г.В. Сукоян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Клиническая больница № 1» (Вольнская) Управления делами Президента РФ;

Россия, 121352 Москва, ул. Старовольнская, 10;

<sup>2</sup>ООО «ЕГВ-Фарма»; Россия, 109382 Москва, ул. Армавирская, 3

**Контакты:** Ольга Петровна Донецкая [odonetskaya@rambler.ru](mailto:odonetskaya@rambler.ru)

**Цель исследования** — разработать биохимический алгоритм ранней диагностики для оценки степени тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и ишемической болезнью сердца (ИБС) и провести анализ взаимосвязи между уровнем редокс-потенциала плазмы как маркера нарастания метаболического ремоделирования тканей и гипертрофии миокарда с показателями прогрессирования СД 2 и нейрогормональным маркером прогноза ХСН, а также частотой развития нарушений ритма сердца.

**Материалы и методы.** В когортное исследование включены 172 больных в возрасте от 45 до 65 лет, которым при поступлении в клинику был поставлен диагноз ИБС в сочетании с СД 2 (гликированный гемоглобин (HbA1c) —  $7,4 \pm 1,9$  %). Длительность СД 2 составляла от 3 до 15 лет, ХСН — I–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (НУНА).

**Результаты.** Средний ФК ХСН по НУНА в исследуемой когорте больных СД 2 и ИБС составил  $2,4 \pm 1,2$ , средний балл по шкале оценки клинического состояния —  $6,7 \pm 0,6$ , среднее проходное расстояние в тесте 6-минутной ходьбы —  $212 \pm 26$  м, концентрация нейрогормонального маркера миокардиальной дисфункции N-терминального участка мозгового натрийуретического пептида —  $178 \pm 26$  фмоль/л при уровне HbA1c =  $7,8 \pm 1,0$  %, средний уровень редокс-потенциала плазмы, отношение никотинамидадениндинуклеотида (НАД) к восстановленной форме НАД (НАДН) —  $НАД/НАДН = 0,71 \pm 0,06$  при сумме пиридиновых нуклеотидов  $15,1 \pm 1,2$  мкмоль/мг плазмы. Впервые показана динамика изменения редокс-потенциала и суммы пиридиновых нуклеотидов в зависимости от ФК ХСН, установлена взаимосвязь  $НАД/НАДН$  с HbA1c, N-терминальным участком мозгового натрийуретического пептида, скоростью клубочковой фильтрации и повышением фактора некроза опухоли  $\alpha$  ( $r = -0,73$ ;  $p < 0,001$ ). Одновременное стойкое снижение редокс-потенциала  $НАД/НАДН$  и суммы пиридиновых нуклеотидов в плазме крови больных ИБС в сочетании с СД 2 сопряжено с увеличением среднего количества парных суправентрикулярных экстрасистол и количества желудочковых экстрасистол за сутки.

**Заключение.** У больных СД 2 и ХСН с дисфункцией левого желудочка снижение уровня редокс-потенциала в плазме крови рекомендуется рассматривать как маркер нарастания метаболического ремоделирования, прогрессирования гипертрофии миокарда и риска развития нарушений ритма сердца.

**Ключевые слова:** сахарный диабет типа 2, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, гипертрофия сердца, редокс-потенциал, метаболическое ремоделирование, мозговой натрийуретический пептид, нарушения ритма, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , скорость клубочковой фильтрации

**Для цитирования:** Донецкая О.П., Шульдешова Н.В., Тулупова В.А., Сукоян Г.В.. Биохимический алгоритм ранней диагностики метаболического ремоделирования и гипертрофии органов у больных сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Клиницист 2019; 13(1–2):41–54.

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-3-4-41-54

BIOCHEMICAL ALGORITHMS OF EARLY DIAGNOSTIC OF METABOLIC REMODELING AND CARDIAC HYPERTROPHY IN PATIENTS WITH DIABETIC MELLITUS AND CHRONIC HEART FAILURE CAUSE BY ISCHEMIC HEART DISEASE

O. P. Donetskaya<sup>1</sup>, N. V. Shuldesheva<sup>1</sup>, V. A. Tulupova<sup>1</sup>, G. V. Sukoyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Hospital № 1 (Volyn) of the office of the President of the Russian Federation; 10 Starovolynskaya St., Moscow 121352, Russia;

<sup>2</sup>Scientific Research Company "EGV-Pharma"; 3 Armavirskaya St., Moscow 109382, Russia

**The aims of study** – a development of biochemical algorithms of early diagnostic of severity of CHF in patients with DM and IHD and analyze interrelationships between plasma redox-potential, as a marker of progressive of tissues metabolic remodeling and cardiac hypertrophy and markers of progressive of DM, neurohumoral markers of severity of CHF, and frequency of heart rhythm disturbances.

**Materials and methods.** 172 patients, male/female (45–65 years), with diagnosis of DM (metabolic decompensation of carbohydrate metabolism, HbA1c –  $7.4 \pm 1.9$  %) during 3–15 years, accompanied with IHD and symptoms of CHF I–IV NYHA functional class (FC). The first point of investigation was examined markers of DM progression HbA1c, changes in FC of HCHF and evidenced prognostic neurohumoral markers of myocardial dysfunction NT-proBNP, and as a second (surrogate) point – changes in redox-potential NAD/NADH and total pool of pyridine nucleotides.

**Results.** Mean NYHA FC CHF in cohort of DM patients and IHD was  $2.4 \pm 1.2$ , mean point of CHF estimated by scale of symptoms of CHF was  $6.7 \pm 0.6$ , mean distance in 6-minute test was  $212 \pm 26$  m, concentration of neurohumoral markers of myocardial dysfunction NT-proBNP  $178 \pm 26$  fmol/l at the level of HbA1c =  $7.8 \pm 1.0$  %, mean redox-potential of plasma, НАД/НАДН,  $0.71 \pm 0.06$  and total pool of pyridine nucleotide  $15.1 \pm 1.2$   $\mu$ mol/mg protein of plasma. For the first time was shown that changes in redox-potential and sum of pyridine nucleotide coupled with severity of CHF (FC of CHF), eliminated the correlation between NAD/NADH and HbA1c ( $r = -0.79$ ,  $p < 0.001$ ), and NTproBNP ( $r = -0.73$ ;  $p < 0.001$ ), and increasing of tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ,  $r = -0.73$ ;  $p < 0.001$ ). Simultaneously maintenance decreasing of NAD/NADH and sum of pyridine nucleotide in plasma of patients with DM and IHD coupled with increasing of daily mean values of paired supraventricular and ventricular extrasystoles.

**Conclusions.** In patients with DM and CHF with left ventricular dysfunction the decreasing of redox-potential level in plasma could be recommended as a markers of increasing of metabolic remodeling and progression of cardiac hypertrophy.

**Key words:** diabetic mellitus type 2, ischemic heart disease, chronic heart failure, cardiac hypertrophy, metabolic remodeling, brain natriuretic peptide, cardiac arrhythmias, tumor necrosis factor alpha, velocity of glomerular filtration

**For citation:** Donetskaya O.P., Shuldesheva N.V., Tulupova V.A., Sukoyan G.V. Biochemical algorithms of early diagnostic of metabolic remodeling and cardiac hypertrophy in patients with diabetic mellitus and chronic heart failure cause by ischemic heart disease. *Klinitsist – The Clinician* 2019; 13(1–2):41–54.

## Введение

Разработка современных алгоритмов диагностики и лечения, а также выявление биомаркеров интегральной оценки эффективности профилактических мероприятий и прогноза хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных сахарным диабетом типа 2 (СД 2) на фоне современных стандартов кардиальной терапии и возвращения к персонализированной медицине имеют большое значение для превенции развития множества коморбидных состояний СД 2. Наиболее часто встречающиеся осложнения СД 2 – кардиомиопатии, нарушение систолической и диастолической функции в ответ на стрессорное воздействие – нарушение доступности субстрата естественного метаболизма миокарда. Здоровое сердце – орган, хорошо адаптированный к использованию различных субстратов (единственный орган, способный утилизировать лактат). Высокий уровень глюкозы и жиров при СД 2, преобладание окисления жирных кислот (ЖК) негативно влияют на степень окисления глюкозы при СД 2. Диабетическое сердце почти полностью переключается на окисление ЖК в митохондриях (Мх) для продукции аденозинтрифосфата при резком снижении инсулин-зависимого поглощения глюкозы – состояние, получившее название «метаболическая жесткость», интимные патогенетические механизмы развития которой остаются неизвестными [1–3]. Было показано, что гипергликемия *per se* может быть триггером клеточного

поражения независимо от утилизации ЖК, например в эндотелиальных клетках [4]. Постоянная диабетическая гипергликемия как состояние с нарушением метаболизма глюкозы прежде всего ведет к нарушению редокс-баланса и подачи электронов для синтеза аденозинтрифосфата в дыхательной цепи Мх и в процессах гликолиза, а снижение редокс-потенциала, отношения никотинамидадениндинуклеотида (НАД) к восстановленной форме (НАДН) – НАД/НАДН – вследствие накопления НАДН, является триггерным механизмом окислительного стресса и развития многих метаболических синдромов [2, 5–9]. Имеется очень мало данных о взаимосвязи между гипергликемией, утилизацией ЖК, уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) и состоянием систем редокс-гомеостаза крови, миокарда, почек при СД 2. Получены доказательства критической роли редокс-потенциалов в нарушении клеточно-митохондриального потенциала, сдвигающего биоэнергетику Мх и повышающего уровень и активность активных форм кислорода, что в итоге является основным триггером снижения сократимости миокарда при СД 2 [2, 7]. Дисфункция миокарда при СД 2 может развиваться независимо от диабетиндуцированных, сопутствующих состояний (гипертензия, атеросклероз сосудов). Было показано, что в предсердиях человека при СД 2 резко снижается способность Мх окислять генерируемое субстратами НАДН в комплексе I дыхательной цепи, что формирует

стойкое снижение редокс-потенциала НАД/НАДН, ингибирует активность НАД-зависимой деацетилазы (SIRT 3) и повышает степень ацетилирования белков Мх по лизиновому остатку [4–9]. Здесь следует отметить, что нарушение микроокружения, например лизинового остатка-61 (одна из 9 незаменимых аминокислот в организме, в основном белке тонкой нити миофибрилл миокарда — актине), связанное с изменением конформации актина, лежит в основе снижения сократительной способности исполнительного аппарата при ХСН у человека [10]. При этом нарушение сократительной способности и изменение конформационной подвижности лизинового остатка-61 в актине миофибрилл миокарда восстанавливается под воздействием  $\beta$ -ацетилдигоксина *in vitro* и аденоцина *in situ*. И, наконец, дисфункция Мх при ХСН, нарушение активности комплекса I дыхательной цепи Мх, даже при терминальной ХСН у человека, может быть не связана с поражением ДНК Мх и нарушением экспрессии митохондриальных генов [6–7, 9, 11]. Заместительная терапия экзогенным НАД<sup>+</sup> купирует развитие ишемически-реперфузионных поражений миокарда [10, 12–15], оказывает мощный нейропротекторный эффект [16], в том числе превентивное воздействие на дофаминергическую регуляцию [17]. Снижение редокс-потенциала НАД/НАДН, постулированное как развитие состояния псевдогипоксии (возрастание цитозольного уровня НАДН даже в отсутствие реальной гипоксии), является ключевым патогенетическим триггерным механизмом развития диабета и его осложнений [11]. Псевдогипоксия, индуцированная высоким уровнем глюкозы (переключением на полиольный путь превращения глюкозы в сорбитол и далее сорбитола во фруктозу), гиперлактатемией, ожирением или накоплением неэтерифицированных ЖК, вызывает идентичные сосудистые нарушения, связанные со снижением редокс-потенциала НАД/НАДН, повышением НАДН в цитозоле и, как следствие, ингибированием активности НАД-зависимой сиртуин-протеинкиназы [9, 11, 13–15]. В печени (LKB1) АМФ-зависимая протеинкиназа (АМРК) сигнального каскада вызывает супрессию активности транскрипционного фактора, отвечающего за продолжительность жизни, FOXO3 [5–6, 9–15]. Супрессия активности FOXO3 приводит к нарушению регуляции системы антиоксидантной защиты и запускает инсулинзависимый сигнальный механизм, а его полиморфизм связан с чувствительностью к инсулину у отдельного индивидуума. Предполагается, что этот механизм лежит в основе недостаточной активности и запуска порочного круга прогрессирования метаболического ремоделирования, эпигенетических сдвигов и генной нестабильности. Установлено, что фосфорилированный белок протеинкиназа печени В1 (LKB1) активирует аденозинмонофосфат-(АМФ)-зависимую протеинкиназу и тем самым угнетает скорость метаболизма

жиров. На выведенных с нокаутированным геном LKB1 Шванновских клетках мышей показано развитие периферической нейропатии — преимущественно сенсорных нервов и малых волокон, аналогичной диабетической нейропатии, с прогрессированием аксонопатии невоспалительного генеза и снижением редокс-потенциала и соотношения АМФ/аденозинтрифосфат [4–6, 9, 11]. На линии мышей с мутацией (делецией) гена LKB1 в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы показано увеличение размера и числа  $\beta$ -клеток в железе, а также количества запасаемого и секретируемого клетками инсулина. У мышей, имеющих в  $\beta$ -клетках мутацию этого гена, при высококалорийной диете наблюдалось пониженное содержание глюкозы в крови. Важно подчеркнуть, что повышенная функциональная активность  $\beta$ -клеток сохранялась на протяжении не менее 5 мес, даже если мыши получали пищу с высоким содержанием жиров согласно диете, разработанной для моделирования высококалорийного питания, имеющего место при метаболическом синдроме или СД 2 [1–9, 11]. Это позволило предположить, что LKB1-зависимые сигнальные процессы прямо связаны с ослаблением функциональной активности клеток различных органов, и, если результаты этого наблюдения подтвердятся на людях, они, возможно, откроют новый нестандартный путь лечения этого дорогостоящего и серьезного заболевания.

С другой стороны, ранее показано, что введение экзогенного НАД блокирует переход гипертрофии миокарда из адаптационной в патологическую при агонистиндуцированном поражении сердца [13–15], а при гипертрофии мезангиального слоя почек, индуцированной высоким уровнем глюкозы, — гипертрофию почечной ткани путем ингибирования активации SIRT3-LKB1-AMPK-mTOR (мишени рифампицина млекопитающих) сигнального пути и поражения ДНК, активации гиперобразования активных форм кислорода и синтеза провоспалительных цитокинов [18]. Таким образом, потеря клеткой НАД является общим ключевым звеном развития и прогрессирования осложнений СД 2 и выраженности ХСН, а определение и стратификация уровня редокс-потенциала НАД/НАДН как маркера метаболического ремоделирования и гипертрофии в плазме имеет большое значение для ранней диагностики развития осложнений СД 2 и прогрессирования гипертрофии миокарда, диабетической нефропатии и нейропатии при СД 2 и ХСН.

Целями исследования были разработка алгоритма ранней диагностики оценки степени тяжести ХСН у больных СД 2 и ИБС и проведение анализа взаимосвязи между уровнем редокс-потенциала плазмы как маркера нарастания метаболического ремоделирования тканей и гипертрофии миокарда с показателями прогрессирования СД 2, нейрогормональным маркером прогноза ХСН.

### Материалы и методы

Исследование проводилось на базе кардиологического отделения ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ с 2014 по 2017 г. В когортное исследование были включены 172 больных в возрасте от 45 до 65 лет, у которых при поступлении в клинику поставлен диагноз ИБС в сочетании с СД 2 (метаболическая субкомпенсация углеводного обмена,  $HbA1c\ 7,4 \pm 1,9\ \%$ ) длительностью от 3 лет до 15 лет, а также отмечено наличие симптомов ХСН I–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), отсутствие острых респираторных заболеваний, обострений болезней желудочно-кишечного тракта. Все пациенты подписали информированное согласие о включении в исследование. Исследователи строго соблюдали требования, предъявленные к клиническим исследованиям, в соответствии с Хельсинкской декларацией прав человека (1964 г.), конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики, Конвенцией о правах человека в биомедицине, законодательством и нормативными актами РФ. Контроль безопасности терапии и регистрация нежелательных явлений лекарственной терапии в период лечения осуществлялись каждым больным в «Дневнике самоконтроля» с использованием метода открытого стандартного опроса. Мониторинг развития нежелательных лекарственных реакций осуществлялся на основании лабораторных и инструментальных показателей. Программа и протокол исследования рассмотрены и одобрены локальным этическим комитетом.

Отбор пациентов для исследования проводился методом случайной выборки, отвечающим требованиям репрезентативности по отношению к изучаемой совокупности.

Критериями исключения были нестабильное клиническое состояние, инфаркт миокарда в предшествующие 2 мес, нестабильная стенокардия, систолическое артериальное давление  $>100\text{ мм рт. ст.}$ , инсульт в предшествующие 3 мес, развитие декомпенсации ХСН в последний месяц, острые респираторные заболевания, клинически значимое хроническое обструктивное заболевание легких, тяжелые соматические заболевания, острые цереброваскулярные расстройства, онкологическое заболевание в анамнезе, перенесенное в ближайшие 6 мес оперативное вмешательство, почечная недостаточность. Симптомы ХСН I ФК наблюдались у 12, II ФК — у 102, III ФК — у 32 и IV ФК по NYHA — у 26 больных. Все больные имели верифицированные диагнозы ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии II–III степени, у 65 больных в анамнезе был инфаркт миокарда, в 9 (5,2 %) случаях сформировалась постинфарктная аневризма левого желудочка (ЛЖ) (табл. 1). На момент включения в исследование все больные находились на антиатерогенной диете с пониженной калорийно-

стью и постоянно принимали комбинацию пероральных гипогликемических препаратов (производные сульфонилмочевины, бигуаниды, глитазоны), современную терапию ИБС, гипертензии и ХСН. Венозную кровь из локтевой вены забирали по стандартной методике утром натощак не ранее чем через 12 ч после последнего приема пищи. Богатую тромбоцитами плазму получали путем дифференциального центрифугирования. Исследование содержания пиридиновых нуклеотидов, НАД, НАДН, никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ), его восстановленной формы (НАДФН) проводили с использованием НАД (Ф)/НАД (Ф) Н-экстракционных буферов (BioVision, Mountain View, CA, USA), как описано [15], редокс-потенциал, НАД/НАДН — с использованием тест-системы Sigma-Aldrich. Определение маркера миокардиальной дисфункции N-терминального участка мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) выполнялось с использованием коммерчески доступных наборов BIOMEDICA (Словакия), а фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) — коммерчески апробированной тест-системой RayBiotech Inc. (США) методом иммуоферментного анализа. Для определения  $HbA1c$  забор венозной крови проводили через 2 ч после завтрака (до инсулиновой инъекции у больных, получающих инъекции примерно за 8 ч) в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой и сразу после забора отделяли лейкоцитарную фракцию и тромбоциты.

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета компьютерных программ SPSS 23.0, корреляционный анализ — методами наименьших квадратов. Результаты представлены в виде средней арифметической величины и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), для детальной оценки ряда рассчитывали медиану и квартили. Для сравнения количественных данных использовали t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости различий и корреляционных взаимосвязей принимали равным 0,05.

### Результаты

Средний ФК ХСН по NYHA в исследуемой когорте больных СД 2 и ИБС составил  $2,4 \pm 1,2$ , средний балл по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) —  $6,7 \pm 0,6$ , среднее проходимое расстояние в тесте 6-минутной ходьбы —  $212 \pm 26\text{ м}$ , концентрация нейрогормонального маркера миокардиальной дисфункции NT-proBNP в крови  $178 \pm 26\text{ фмоль/л}$  при  $HbA1c = 7,8 \pm 1,0\ \%$ , средний уровень редокс-потенциала плазмы  $0,71 \pm 0,06$  при сумме пиридиновых нуклеотидов  $15,1 \pm 1,2\text{ мкмоль/мг}$  плазмы ( $p < 0,001$ , у практически здорового человека —  $18,5 \pm 1,4\text{ мкмоль/мг}$  плазмы). В течение года зарегистрировано 17 смертельных случаев из которых 8 обусловлены прогрессированием ХСН, 4 — внезапной смертью (аритмогенного генеза) и 5 — вследствие острой почечной недостаточности. Кроме того, 92 больных были



Таблица 1. Общая характеристика анамнестических и демографических данных больных, вошедших в исследование

Table 1. Characteristics of medical history and demography of the patients included in the study

Показатель Characteristic	Общая группа, n = 172 Total group, n = 172
Возраст, лет (M + m) Age, years (M + m)	59,7 ± 6,3
Пол: муж. (%) / жен. (%) Sex: male (%) / female (%)	76 (44) / 96 (56)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%) Diabetes mellitus type 2, n (%)	172 (100)
Продолжительность болезни, лет Disease duration, years	6,3 ± 2,5
Гликированный гемоглобин >7,0 %, n (%) Glycated hemoglobin >7.0 %, n (%)	159 (92,5)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	31,9 ± 7,5
ИБС, n (%) BMI, (%)	154 (89,5)
Продолжительность, лет Duration, years	7,2 ± 3,4
Дислипидемия, n (%) Dyslipidemia, n (%)	130 (76)
<b>В анамнезе History</b>	
Стенокардия напряжения, n (%) Stable angina, n (%)	75 (43,6)
Стенокардия напряжения и покоя, n (%) Stable and unstable angina, n (%)	32 (18,6)
Безболевая ишемия, n (%) Painless ischemia, n (%)	12 (6,8)
Инфаркт миокарда, n (%) Myocardial infarction, n (%)	65 (37,7)
Артериальная гипертензия II–III стадии, n (%) Stage II–III arterial hypertension, n (%)	172 (100)
Продолжительность, лет Duration, years	5,4 ± 2,1
ХСН, n (%) CHF, n (%)	172 (100)
Продолжительность ХСН, лет CHF duration, years	3,1 ± 1,7
Средний ФК по NYHA: Mean FC per NYHA:	2,4 ± 1,2
I	12
II	102
III	32
IV	26
ШОКС, баллы CCS, points	6,7 ± 0,6
Приверженность курению, n (%) Smoking, n (%)	61 (43)
<b>Сопутствующие заболевания Concomitant disorders</b>	
Пневмосклероз, хроническая дыхательная недостаточность, n (%) Pulmonary fibrosis, chronic respiratory failure, n (%)	44 (25)

Окончание табл. 1

End of table 1

Показатель Characteristic	Общая группа, n = 172 Total group, n = 172
Ожирение II–III степени, n (%) Grade II–III obesity, n (%)	79 (45)
Тромбозы и тромбоэмболии, n (%) Thrombosis and thromboembolism, n (%)	10 (5,6)
Гипо-/гипертиреоз, n (%) Hypo-/hyperthyroidism, n (%)	26 (15)
Заболевания печени и желчных путей, n (%) Liver and bile duct disorders, n (%)	32 (18)
Мочекаменная болезнь, хроническая почечная недостаточность, n (%) Kidney stone disease, chronic renal failure, n (%)	60 (35)
<b>Лечение (амбулаторное, до госпитализации)</b> Treatment (outpatient, prior to hospitalization)	
Сахароснижающие препараты, n (%) Anti-diabetic medications, n (%)	172 (100)
Пероральные/инсулин*/(инсулин + пероральные), % Peroral/insulin*/(insulin + peroral), %	86/48/38
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%) Inhibitor of angiotensin-converting enzyme, (%)	104 (60)
β-адреноблокаторы, n (%) β-blockers, n (%)	48 (30)
Антагонисты кальция, n (%) Calcium antagonists, n (%)	16 (9,7)
Ацетилсалициловая кислота, n (%) Acetylsalicylic acid, n (%)	60 (35)
Нитраты, n (%) Nitrites, n (%)	24 (13,9)
Антагонисты альдостерона, n (%) Aldosterone antagonists, n (%)	24 (13,9)
Диуретики, n (%) Diuretics, n (%)	112 (65,5)
Сердечные гликозиды, n (%) Cardiac glycosides, n (%)	40 (24)

\*В качестве инсулинотерапии использовались инсулины короткого и пролонгированного действия.

\*Short-acting and long-acting insulin was used as insulin therapy.

**Примечание.** ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ШОКС – шкала оценки клинического состояния.

Note. IHD – ischemic heart disease, CHF – chronic heart failure, FC – functional class, CCS – clinical condition scale.

госпитализированы повторно в связи с декомпенсацией СД 2 и/или ХСН.

Распределение редокс-потенциала на квартили (медиана, межквартильный интервал): квартиль I – 1,09 (1,2–0,95) мкмоль/мл, II – 0,88 (0,94–0,77) мкмоль/мл, III – 0,68 (0,76–0,51) мкмоль/мл и IV – 0,41 (≤0,5) мкмоль/мл – позволило выявить, что в квартиле I было 11 больных с I ФК ХСН и 3 больных со II (средний ФК ХСН  $1,3 \pm 0,4$ ), во II квартиле преобладали

больные со II ФК ХСН (средний ФК ХСН  $2,1 \pm 0,2$ ), в III – пациенты с III ФК ХСН (средний ФК ХСН  $2,0 \pm 0,20$ ) и в IV – с IV ФК ХСН (средний ФК ХСН  $3,9 \pm 0,3$ ). При этом у больных с уровнем редокс-потенциала 0,68 (0,76–0,51) мкмоль/мл (квартиль III) отмечалось существенное повышение уровня глюкозы натощак и HbA1c на 24 и 18 % соответственно, а с уровнем редокс-потенциала, соответствующим IV квартилю, – на 42 и 30 % соответственно (табл. 2). Существенный

рост нейрогормонального маркера ХСН, NT-proBNP также наблюдается у больных с уровнем редокс-потенциала ниже 0,68: в III (657 %) и IV (1057 %) квартилях. Существенных различий по полу, анамнестическим показателям среди больных в зависимости от квартиля значения редокс-потенциала не выявлено. Однако в группах с низким значением суммы пиридиновых нуклеотидов отмечается тенденция к повышению числа больных старше 60 лет. Особо следует отметить, что в диапазоне изменения НАД/НАДН 0,76–0,5 и менее мкмоль/мл при оценке тяжести состояния больного необходимо учитывать уровень суммы пиридиновых нуклеотидов (табл. 3). Среди больных с уровнем редокс-потенциала плазмы НАД/НАДН 0,76–0,51 и  $\leq 0,5$  и значимом снижении суммы пиридиновых нуклеотидов  $\leq 13,5 \pm 3,6$  мкмоль (на 36 % относительно наблюдаемого у практически здорового человека  $18,6 \pm 3,8$  мкмоль/мл) чаще отмечается развитие ХСН III–IV ФК, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), повышение уровня креатинина, NT-proBNP, высокочувствительного С-реактивного белка и общего холестерина. Не выявлено взаимосвязи между уровнем NT-proBNP, с одной стороны, и HbA1c ( $r = 0,18$ , недостоверно), уровнем глюкозы натощак ( $r = 0,09$ , недостоверно) – с другой.

С утяжелением ФК ХСН регистрируется рост числа больных со сниженной СКФ до  $<60$  мл/мин/м<sup>2</sup>: ФК II – 28 %, ФК III – 45 % и ФК IV – на 58 % ( $p < 0,05$ ). Проведенный корреляционный анализ подтвердил связь между тяжестью ФК ХСН и сниженной СКФ ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,05$ ). Также была выявлена умеренной силы корреляционная связь между СКФ и систолической функцией ЛЖ, снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,01$ ). При анализе корреляционных связей у больных СД 2 и ХСН и сохраненной ФВ установлено снижение уровня редокс-потенциала в зависимости от ФК (NYHA) – коэффициент корреляции  $r = 0,78$  ( $p < 0,001$ ). Установлена прямая обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем НАД/НАДН у больных СД 2 и увеличением HbA1c –  $r = -0,52$  ( $p = 0,003$ ). При нормальном уровне HbA1c у больных СД 2 и ИБС со II ФК ХСН NYHA среднее значение НАД/НАДН в плазме составляет  $0,89 \pm 0,05$ , при повышении до 7,1 – снижается на 22,0 %, а при повышении до 9,2 – до 0,49 ( $p = 0,008$ ). Статистически значимых гендерных отличий уровня НАД/НАДН у больных независимо от ФК ХСН не выявлено –  $0,78 \pm 0,06$  у женщин,  $0,74 \pm 0,05$  у мужчин (недостоверно).

По данным эхокардиографии в группе больных с умеренно сниженным редокс-потенциалом (0,85–0,51) при одновременном снижении суммы пиридиновых нуклеотидов в плазме значительно чаще развивается концентрическая гипертрофия (69 %) по сравнению с группой без снижения общего пула пиридиновых нуклеотидов. Разница становится еще более наглядной в группе с редокс-потенциалом  $\leq 0,5$ . В группе со сни-

женным уровнем общих пиридиновых нуклеотидов отмечается увеличение среднего количества парных суправентрикулярных экстрасистол (СВЭ) за сутки, среднего количества пробежек желудочковых экстрасистол за сутки более чем в 6 раз (табл. 4). Уровень ФНО- $\alpha$  у больных в данной когорте повышается с возрастанием ФК ХСН и слабо отрицательно коррелирует с ФВ ЛЖ ( $r = -0,51$ ;  $p < 0,05$ ), слабо положительно – с суммой баллов по ШОКС ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ), с NT-proBNP ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,05$ ), и проявляется сильная отрицательная взаимосвязь с редокс-потенциалом ( $r = -0,73$ ;  $p < 0,001$ ) в общей группе и еще более усиливается в группе больных с низким редокс-потенциалом и существенным снижением суммы пиридиновых нуклеотидов ( $r = -0,81$ ;  $p < 0,0002$ ).

### Обсуждение

Рациональная терапия ХСН, обусловленной ИБС и АГ, у больных СД 2 остается нерешенной проблемой во многом из-за отсутствия способов и средств адекватной коррекции прогрессирования метаболического ремоделирования. Показано, что снижение редокс-потенциала, основного маркера метаболического ремоделирования в плазме крови, опережает изменения в общем содержании пиридиновых нуклеотидов в миокарде [19] и происходит уже при скрытой сердечной недостаточности, и что его падение в зоне ишемии в 10 раз происходит уже в первые 10–30 с нарушения кровотока в зоне ишемии и снижения сократимости миокарда на 60 % [2, 5–10, 12]. Снижение редокс-потенциала и повышение уровня НАДН в 1,7 раза лежит в основе 2-кратного увеличения продукции активных форм кислорода в Мх, депрессии выброса Са саркоплазматическим ретикуломом и нарушения работы рианидинзависимых каналов ретикулула в миокарде желудочков сердца [9–10, 20–21]. При этом повышение уровня редокс-потенциала восстанавливает работу потенциалзависимых натриевых каналов (Nav1,5) [21–23]. Полученные результаты подтверждают гипотезу, согласно которой изменение редокс-потенциала, НАД/НАДН рассматривается в качестве аритмогенного субстрата сердечных аритмий различного генеза. С другой стороны, НАД-медируемые сиртуинзависимые сигнальные системы отвечают за развитие инсулинорезистентности и независимо от чувствительности к инсулину регулируют инсулиновую секрецию в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы [8–9, 11, 18]. Установлена взаимосвязь уровня редокс-потенциала с ФК ХСН, обусловленной ИБС без СД 2 [24], ИБС с фибрилляцией предсердий [25]. В настоящем исследовании впервые показано, что у больных СД 2 и ИБС, осложненными ХСН, снижение редокс-потенциала и суммы пиридиновых нуклеотидов тесно взаимосвязано с утяжелением симптомов ХСН, маркерами декомпенсации СД 2, и эти корреляции более выражены, чем

**Таблица 2.** Клиническая характеристика больных сахарным диабетом типа 2 с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью с дисфункцией левого желудочка в зависимости от уровня редокс-потенциала плазмы

**Table 2.** Clinical characteristics of patients with diabetes mellitus type 2, ischemic heart disease complicated by chronic heart failure with dysfunction of the left ventricle depending on the level of plasma redox potential

Показатель Characteristic	НАД/НАДН плазмы Plasma NAD/NADH				
	Общая груп- па, <i>n</i> = 172 Total group, <i>n</i> = 172	<i>n</i> = 14	<i>n</i> = 102	<i>n</i> = 36	<i>n</i> = 20
	0,79 1,02–0,56	1,09 1,2–0,95	0,88 0,94–0,77	0,68 0,76–0,51	0,41 ≤0,5
Средний ФК ХСН Mean CHF FC	2,4 ± 1,2	1,3 ± 0,4	2,1 ± 0,2	3,0 ± 0,2	3,9 ± 0,3
I ФК ХСН, <i>n</i> CHF FC I, <i>n</i>	12	11	1		
II ФК ХСН, <i>n</i> CHF FC II, <i>n</i>	102	3	90	9	
III ФК ХСН, <i>n</i> CHF FC III, <i>n</i>	32		9	20	3
IV ФК ХСН, <i>n</i> CHF FC IV, <i>n</i>	26		1	7	18
Тест 6-мин., м 6-min. test, m	220 ± 32	535 ± 78 <sup>+++</sup>	306 ± 46 <sup>**#</sup>	205 ± 39 <sup>**#</sup>	86 ± 21 <sup>+++***##xxx</sup>
ФВ ЛЖ, % LVEF, %	34,1 ± 3,2	43,5 ± 2,1 <sup>++</sup>	41,6 ± 2,1 <sup>***</sup>	33,5 ± 2,0 <sup>***</sup>	24,6 ± 2,1 <sup>+++***##x</sup>
СрДЛА, мм рт. ст. mPAP, mmHg	39 ± 5	20 ± 3 <sup>++</sup>	24 ± 3 <sup>++</sup>	36 ± 5 <sup>**#</sup>	48 ± 6 <sup>***##x</sup>
ИМТ, кг/м <sup>3</sup> BMI, kg/m <sup>3</sup>	30,3 ± 3,4	29,3 ± 2,4	20,9 ± 2,1	29,9 ± 2,1	29,6 ± 2,6 <sup>+++***##x</sup>
Глюкоза натощак, ммоль/л Fasting glucose, mmol/l	7,6 ± 1,0	7,1 ± 0,9	7,2 ± 1,2	8,9 ± 1,4	10,1 ± 1,4 <sup>++</sup>
HbA1c, %	7,8 ± 1,0	7,1 ± 0,9	7,5 ± 1,1	8,4 ± 0,9	9,2 ± 1,1 <sup>+</sup>
NTproBNP, фмоль/л NTproBNP, fmol/l	178 ± 26	21 ± 7 <sup>++</sup>	36 ± 9 <sup>++</sup>	159 ± 29 <sup>+++***##</sup>	243 ± 45 <sup>+++***##</sup>
НАД + НАДН + НАДФ + НАДФН, мкмоль/мг белка плазмы NAD + NADH + NADP + NADPH, μmol/mg plasma protein	14,5 ± 1,3	17,9 ± 1,4 <sup>+</sup>	16,4 ± 0,9	12,3 ± 1,3 <sup>***</sup>	10,1 ± 0,8 <sup>+++***##x</sup>
С-реактивный белок, мг/дл C-reactive protein, mg/dl	11,5 ± 2,2	7,5 ± 1,2	9,4 ± 1,1	10,3 ± 1,1	12,4 ± 1,2
ФНО-α, пг/мл TNF-α, pg/ml	2,4 ± 1,2	4,3 ± 0,2 <sup>+</sup>	12,4 ± 2,1 <sup>***</sup>	32,5 ± 3,1 <sup>+++***##</sup>	52 ± 6 <sup>+++***##x</sup>

<sup>+</sup>Сравнение с общей группой, <sup>\*</sup>сравнение с группой со значением редокс-потенциала I квантиля, <sup>#</sup>II квантиля, <sup>x</sup>III квантиля. Один символ – значимость различий *p* < 0,05, два – < 0,01, три – < 0,001.

**Примечание.** ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СрДЛА – среднее давление в легочной артерии; ИМТ – индекс массы тела; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; АДФ – аденозиндифосфат; ФНО-α – фактор некроза опухоли α.

Difference comparison: <sup>+</sup>comparison to the total group; <sup>\*</sup>comparison to the group with redox potential in the I quartile; <sup>#</sup>II quartile; <sup>x</sup>III quartile. One symbol corresponds to significance level *p* < 0.05; two symbols – < 0.01, three – < 0.001.

**Note.** FC – functional class; CHF – chronic heart failure; mPAP stands for mean pulmonary arterial pressure; BMI – body mass index; LVEF – left ventricular ejection fraction; CHF – chronic heart failure; ADP – adenosine diphosphate; TNF-α – tumor necrosis factor α.



**Таблица 3.** Изменение редокс-потенциала в зависимости от величины суммы пиридиновых нуклеотидов у больных сахарным диабетом типа 2 и ишемической болезнью сердца

**Table 3.** Changes in redox potential depending on the value of the sum of pyridine nucleotides in patients with diabetes mellitus type 2 and ischemic heart disease

Показатель Characteristic	НАД/НАДН NAD/NADH			
	1,09–0,68		≤0,68	
	Σ ПН >13,5 мкмоль/мг Σ PN >13.5 μmol/mg	Σ ПН ≤13,5 мкмоль/мг Σ PN ≤13.5 μmol/mg	Σ ПН >13,5 мкмоль/мг Σ PN >13.5 μmol/mg	Σ ПН ≤13,5 мкмоль/мг Σ PN ≤13.5 μmol/mg
Средний ФК ХСН Mean CHF FC	2,0 ± 0,1	2,38 ± 0,12	2,89 ± 0,12	3,71 ± 0,14
I ФК ХСН, n CHF FC I, n	12			
II ФК ХСН, n CHF FC II, n	68	25	9	
III ФК ХСН, n CHF FC III, n	5	4	9	14
IV ФК ХСН, n CHF FC IV, n		1	8	17
Тест 6-мин., м 6-min. test, m	535 ± 78	306 ± 46	205 ± 39	86 ± 21***
ФВ ЛЖ, % LVEF, %	47,8 ± 2,1	41,4 ± 2,9*	35,4 ± 3,1	24,6 ± 2,1**
СрДЛА, мм рт. ст. mPAP, mmHg	18 ± 3	28 ± 3**	38 ± 5	54 ± 6**
Гипертрофия миокарда (%) Норма: Hypertrophic cardiomyopathy (%) Norm:	5 (14,7)	2 (7,7)	2 (7,1)	
Концентр.: Conc.:	19 (55,9)	18 (69)	19 (67,8)	
Эксцентр.: Eccen.:	5 (14,7)	3 (11,5)	4 (14,3)	21 (100)
Концентр. ремоделирование Conc. remodeling	5 (14,7)	3 (11,5)	3 (10,7)	
Глюкоза натощак, ммоль/л Fasting glucose, mmol/l	7,1 ± 2,4	7,2 ± 2,2	8, ± 3,1	10,1 ± 3,4
HbA1c, %	7,1 ± 0,9	7,5 ± 1,1	8,4 ± 0,9	9,2 ± 1,1
NTproBNP, фмоль/л NTproBNP, fmol/l	21 ± 7	36 ± 9	159 ± 29	243 ± 45
ФНО-α, пг/мл TNF-α, pg/ml	7,3 ± 0,2	12,4 ± 2,1	32 ± 3	52 ± 6
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/l	79 ± 6	86 ± 7	88 ± 4	92 ± 5
СКФ, 1,73 мл/мин/м <sup>2</sup> MGF, 1.73 ml/min/m <sup>2</sup>	82 ± 4	80 ± 3	80 ± 4	71 ± 3
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	6,4 ± 0,2	6,4 ± 0,4	6,5 ± 0,3	6,7 ± 0,6
Холестерин ЛПНП, ммоль/л LDL cholesterol, mmol/l	2,9 ± 0,3	3,7 ± 0,4	3,6 ± 0,4	4,2 ± 0,4

Окончание табл. 3

End of table 3

Показатель Characteristic	НАД/НАДН NAD/NADH			
	1,09–0,68		≤0,68	
	Σ ПН >13,5 мкмоль/мг Σ PN >13.5 μmol/mg	Σ ПН ≤13,5 мкмоль/мг Σ PN ≤13.5 μmol/mg	Σ ПН >13,5 мкмоль/мг Σ PN >13.5 μmol/mg	Σ ПН ≤13,5 мкмоль/мг Σ PN ≤13.5 μmol/mg
Холестерин ЛПВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/l	1,08 ± 0,09	0,90 ± 0,06	0,92 ± 0,08	0,79 ± 0,07
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	1,9 ± 0,3	2,1 ± 0,3	2,1 ± 0,3	3,2 ± 0,4

\*Различия между суммой ПН в одном интервале редокс-потенциала, один символ –  $p < 0,05$ , два –  $< 0,01$ , три –  $< 0,001$ .

**Примечание.** ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СрДЛА – среднее давление в легочной артерии; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; СКФ – средняя клубочковая фильтрация; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ПН – пиридиновые нуклеотиды.

\*Differences between sum of PN at the same interval of redox-potential, one symbol corresponds to significance level  $p < 0.05$ ; two –  $< 0.01$ , three –  $< 0.001$ .

**Note.** FC – functional class; CHF – chronic heart failure; LVEF – left ventricular ejection fraction; mPAP stands for mean pulmonary arterial pressure; TNF-α – tumor necrosis factor α; MGF stands for mean glomerular filtration; LDL – low-density lipoproteins, HDL – high-density lipoproteins; PN – pyridine nucleotides.

с уровнем нейрогормонального маркера тяжести ХСН, NTproBNP. При анализе корреляционных связей у больных СД 2 и ХСН и сохраненной ФВ установлено снижение уровня редокс-потенциала в зависимости от ФК (NYHA) – коэффициент корреляции  $r = 0,78$  ( $p < 0,001$ ). Установлена прямая обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем НАД/НАДН у больных СД и увеличением HbA1c –  $r = -0,52$  ( $p = 0,003$ ). При нормальном уровне HbA1c у больных СД и ИБС со II ФК ХСН NYHA среднее значение редокс-потенциала в плазме составляет  $0,89 \pm 0,05$ , при повышении HbA1c до 7,1 % – снижается на 22,0 %, а до 9,2 % – до  $0,49 \pm 0,05$  ( $p = 0,008$ ). Статистически значимых гендерных отличий уровня НАД/НАДН у больных независимо от ФК ХСН не выявлено –  $0,78 \pm 0,06$  у женщин,  $0,74 \pm 0,05$  у мужчин.

По данным эхокардиографии в группе больных с умеренно сниженным редокс-потенциалом ( $0,85–0,51$ ) при одновременном снижении суммы пиридиновых нуклеотидов в плазме значительно чаще развивается концентрическая гипертрофия миокарда (69 %) по сравнению с группой без снижения общего пула пиридиновых нуклеотидов. Разница становится еще более наглядной в группе с редокс-потенциалом  $\leq 0,5$ . В отличие от NTproBNP, редокс-потенциал НАД/НАДН коррелирует с маркером выраженности аутоиммунного процесса, ассоциированного с СД 2 и ХСН, что подтверждается сильной обратной корреляционной взаимосвязью между уровнем редокс-потенциала и гиперобразованием ФНО-α ( $r = -0,81$ ;  $p < 0,0002$ ). Редокс-потенциал является прямым регулятором посттранскрипционного процесса синтеза данного

провоспалительного цитокина [26–27]. Снижение уровня НАД/НАДН, определяемое в плазме крови, не является селективным маркером для повреждения миокарда, а скорее может рассматриваться как интегральный показатель нарушения редокс-баланса органов-мишеней развития СД 2 и ХСН: поджелудочной железы, миокарда, почек, мозга. Например, снижение редокс-потенциала эндотелия может рассматриваться как медиатор воспалительного ответа в сосудистой стенке, миокарде, о чем свидетельствует тесная корреляционная взаимосвязь между уровнем НАД/НАДН и уровнем провоспалительного цитокина ФНО-α и ее полное отсутствие между уровнем NTproBNP, высокочувствительного С-реактивного белка, креатинина, глюкозы натощак, HbA1c.

Редокс-потенциал НАД/НАДН – первый интегральный маркер метаболического ремоделирования при СД 2 и ИБС, осложненной ХСН, который отражает ключевой патогенетический механизм развития СД 2, ИБС, почечных осложнений СД 2 и гипертрофии миокарда. Прогностическая ценность этих исследований заключается не только в определении механизмов прогрессирования ХСН у больных СД 2, но и открывает новые направления для рационального терапевтического вмешательства.

### Заключение

У больных СД 2 и ХСН с гипертрофией ЛЖ и сниженной насосной функцией сердца снижение уровня редокс-потенциала НАД/НАДН в плазме крови рекомендуется рассматривать как маркер нарастания метаболического ремоделирования, прогрессирования

**Таблица 4.** Клиническая характеристика больных со сниженным редокс-потенциалом со снижением общего содержания пиридиновых нуклеотидов и без снижения

**Table 4.** Clinical characteristics of patients with decreased redox potential with and without decreased total pyridine nucleotides

Показатель Characteristic	Всего больных, n = 98 Total patients, n = 98	
	НАД/НАДН 0,88–0,68 NAD/NADH 0.88–0.68	НАД/НАДН ≤0,68 NAD/NADH ≤0.68
Возраст, лет Age, years	58,4 ± 5,8	61,9 ± 6,6
Длительность СД, лет DM duration, years	6,7 ± 2,7	6,3 ± 2,3
Длительность ИБС, лет IHD duration, years	5,0 ± 2,2	5,4 ± 2,8
Перенесенный ИМ в анамнезе, n (%) History of MI, n (%)	37 (76)	44 (90)
Гликированный гемоглобин, % Glycated hemoglobin, %	7,6 ± 0,6	9,1 ± 0,9
Диабетическая нейропатия, n (%) Diabetic neuropathy, n (%)	18 (37)	45
Диабетическая ретинопатия, n (%) Diabetic retinopathy, n (%)	26 (53)	47
Периферическая полинейропатия, n (%) Peripheral polyneuropathy, n (%)	24 (49)	23
Автономная кардиоваскулярная нейропатия, n (%) Cardiac autonomic neuropathy, n (%)	21 (43)	39 (80)
Диабетическая нефропатия, n (%) Diabetic nephropathy, n (%)	20 (40)	38 (79)
Дисфункция ЛЖ (ФВ <40 %), n (%) LV dysfunction (EF <40 %), n (%)	16 (39)	30 (61)
Инсулинотерапия, n (%) Insulin therapy, n (%)	12 (20)	25 (51)
Максимальная ЧСС, уд/мин Maximal HR, bpm	122 ± 12	148 ± 12
Минимальная ЧСС, уд/мин Minimal HR, bpm	49,8 ± 9,2	52,9 ± 6,2
Наличие ФП по данным ХМ ЭКГ, n (%) Presence of AF per HM ECG, n (%)	20 (41,7)	14 (29)
Среднее количество СВЭ за сутки одиночные: парные, n (%) Mean number of SVEs a day isolated: pairs, n (%)	34 (71) : 4 (8,3)	39 (81,3) : 27 (56,3)
Среднее количество ЖЭ за сутки (одиночные) Mean number of VEs a day (isolated)	40 (83)	48 (100)
ЖЭ высоких градаций High-grade VEs	29 (60,4)	43 (89,6)
Пароксизмы СВЭ за сутки SVE paroxysms a day	2 (4,2)	10 (21)
Пароксизмы желудочковой тахикардии Ventricular tachycardia paroxysms	8 (16,6)	22 (46)

**Примечание.** ЧСС – частота сердечных сокращений; ФП – фибрилляция предсердий; ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиографии; СВЭ – суправентрикулярные экстрасистолы; ЖЭ – желудочковые экстрасистолы; ЛЖ – левый желудочек; ФВ – фракция выброса; ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет.

**Note.** HR stands for heart rate; AF – atrial fibrillation; HM ECG – Holter monitoring electrocardiography; SVE – supraventricular extrasystoles; VE – ventricular extrasystoles; LV – left ventricle; EF – ejection fraction; MI – myocardial infarction; IHD – ischemic heart disease; DM – diabetes mellitus.

гипертрофии миокарда и аутоиммунного воспаления. Присоединение к снижению редокс-потенциала уменьшения общего пула пиридиновых нуклеотидов сопряжено с утяжелением симптомов СД 2, большой частотой развития концентрической гипертрофии, снижением насосной функции сердца и желудочковых нарушений ритма.

Выявленный комплекс корреляционных взаимосвязей и регрессионных зависимостей между редокс-потенциалом плазмы и их значениями HbA1c и ФК ХСН, маркерами нарушений в иммунной системе, свидетельствует о значимом взаимообусловленном влиянии нарушений метаболизма и воспаления на развитие и прогрессирование СД и ХСН.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Cannata A., Camparini L., Sinagra G. et al. Pathways for salvage and protection of the heart under stress: novel routes for cardiac rejuvenation. *Cardiovasc Res* 2016;111(2):42–53. DOI: 10.1093/cvr/cvw106.
2. Walker A.M., Patel P.A., Rajwani A. et al. Diabetes mellitus is associated with adverse structural and functional cardiac remodelling in chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Diab Vasc Dis Res* 2016;13(5):331–40. DOI: 10.1177/1479164116653342.
3. Shah M.S., Brownlee M. Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes. *Circ Res* 2016;118(11):808–29. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306249.
4. Ido J., Kilo C., Williamson J.R. Cytosolic NADH/NAD<sup>+</sup>, free radicals, and vascular dysfunction in early diabetic mellitus. *Diabetologia* 1997;40(Suppl 2): 115–7. DOI: 10.1007/s001250051422.
5. Wu J., Jin Z., Zheng H., Yan L.J. Sources and implications of NADH/NAD<sup>+</sup> redox imbalance in diabetes and its complications. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2016;9:145–53. DOI: 10.2147/DMSO.S106087.
6. Scheubel R.J., Tostlebe M., Simm A. et al. Dysfunction of mitochondrial respiratory chain complex 1 in human failing myocardium is not due to disturbed mitochondrial gene expression. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(12):2174–81. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02600-1.
7. Karamanlidis G., Lee C.F., Garcia-Menendez L. et al. Mitochondrial complex I deficiency increases protein acetylation and accelerates heart failure. *Cell Metab* 2013;18(2):239–50. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.07.002.
8. Bhatt N.M., Aon M.A., Tocchetti C.G. et al. Restoring redox balance enhances contractility in heart trabeculae from type 2 diabetic rats exposed to high glucose. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;308(4):H291–302. DOI: 10.1152/ajpheart.00378.2014.
9. Elhassan Y.S., Philp A.A., Lavery G.G. Targeting NAD<sup>+</sup> in metabolic disease: New Insights Into an Old Molecule. *J Endocrinol Society* 2017;1(7):816–35. DOI: 10.1210/js.2017-00092.
10. Карсанов Н.В., Галенко-Ярошевский П.А., Сукоян Г.В., Карсанов В.Н. Молекулярные механизмы действия сердечных гликозидов при недостаточности сердца. В кн.: Сердечные гликозиды. М.: Медицина, 2004. [Karsanov N.V., Galenko-Iaroshevsky P.A., Sukoyan G.V., Karsanov V.N. Molecular mechanism of cardiac glycoside action. In: *Cardiac glycosides*. Moscow: Meditsina, 2004. (In Russ.)].
11. Ido Y. Diabetic complications within the context of aging: Nicotinamide adenine dinucleotide redox, insulin C-peptide, sirtuin 1-liver kinase B1-adenosine monophosphate-activated protein kinase positive feedback and forkhead box O3. *J Diabetes Investig* 2016; 7(4):448–58. DOI: 10.1111/jdi.12485.
12. Sukoyan G.V., Kavazde I.K. Effect of nadcin on energy supply system and apoptosis in ischemia-reperfusion injury to the myocardium. *Bull Exp Biol Med* 2008;146(3):321–4. DOI: 10.1007/s10517-008-0268-2.
13. Pillai J.B., Isbatan A., Imai S-I., Gupta M.P. Poly(ADP-ribose)polymerase-1-dependent cardiac myocyte cell death during heart failure is mediated by NAD<sup>+</sup> depletion and reduced Sir2a deacetylase activity. *Biol Chem* 2005;280:43121–130. DOI: 10.1074/jbc.M506162200.
14. Pillai V.B., Sundaresan N.R., Kim G. et al. Exogenous NAD blocks cardiac hypertrophic response via activation of the SIRT3-LKB1-AMP-activated kinase pathway. *J Biol Chem* 2010;285(5): 3133–44. DOI: 10.1074/jbc.M109.077271.
15. Sukoyan G.V., Golovach S.V., Dolidze N.M. et al. Hypertrophic and Inflammatory Markers in Isoproterenol-Induced Cardiac Hypertrophy and its Pharmacological Correction. *Cardiovasc Pharmacol Open Access* 2017;6:225–30. DOI: 10.4172/2329-6607.1000225.
16. Wang S., Xing Z., Vosler P.S. et al. Cellular NAD replenishment confers marked neuroprotection against ischemic cell death role of enhanced DNA repair. *Stroke* 2008;39(9):2587–95. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.509158.
17. Caito S.W., Aschner M. NAD<sup>+</sup> Supplementation Attenuates Methylmercury Dopaminergic and Mitochondrial Toxicity *Caenorhabditis Elegans*. *Toxicol Sci* 2016; 151(1):139–49. DOI: 10.1093/toxsci/kfw030.
18. Zhuo L., Fu B., Bai X. et al. NAD blocks high glucose induced mesangial hypertrophy via activation of the sirtuins-AMPK-mTOR pathway. *Cell Physiol Biochem* 2011;27:681–90. DOI: org/10.1159/000330077.
19. Палеев Н.Р., Санина Н.П., Сукоян Г.В. и др. Действие нового кардиотропного препарата рефрактерина и антигипоксического, антиишемического средства энергостима на некоторые биохимические показатели крови и биоптатов в процессе лечения сердечной недостаточности. Всерос. конф. «Прикладные аспекты исследования скелетных, сердечных и гладких мышц». Пушкино, 1996. [Paleev N.R., Sanina N.P., Sukoyan G.V. et al. Effect of new cardiotropic drug refracterin and antihypoxic, antiischemic preparation energostim on the biochemical parameters of bloods and biopsies in the process of heart failure treatment. All-Russian conference “Applied aspects of skeletal, cardiac and smooth muscle investigations”. Pushino. 1996. (In Russ.)].
20. Сукоян Г.В., Оганов Р.Г. Сигнальные механизмы кардиопротекции и новые стратегии профилактики и лечения сердечной недостаточности. Профилактическая медицина 2012;11(2):23–32. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-2. [Sukoyan G.V., Oganov R.G. Signal mechanisms of cardioprotection and new strategies for heart failure prevention and treatment. *Profilakticheskaya meditsina = Profilactic Medicine* 2012;11(2):23–32. (In Russ.)].
21. Kilfoil P.J., Tipparaju S.M., Barski O.A., Bhatnagar A. Regulation of ion channels by pyridine nucleotides. *Circ Res* 2013;112(4):721–41. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247940.
22. Liu M., Sanyal S., Gao G. et al. Cardiac Na<sup>+</sup> current regulation by pyridine nucleotides. *Circ Res* 2009;105(8):737–45. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.197277.
23. Jeong E.M., Liu M., Sturdy M. et al. Metabolic stress, reactive oxygen species, and arrhythmia. *J Mol Cell Cardiol*

- 2012;52(2):454–63.  
DOI: 10.1016/j.ujmcc.2011.09.018.
24. Донецкая О.П., Тулупова В.А., Шульдешова Н.В., Федорова М.М. Фармакоррекция редокс-потенциала плазмы и дисфункции эндотелия при сердечной недостаточности, обусловленной ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012;(1):54–8. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-1. [Donetskaya O.P., Tulupova V.A., Shuldesova N.V., Fedorova M.M. Pharmacological correction of plasma redox-potential and endothelial dysfunction in ischemic heart failure. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovasc Ther Prev 2012;11(1):54–8. (In Russ.)].
25. Карсанов Н.В., Сукоян Г.В., Кавадзе И.К. и др. Эндотелиальная дисфункция, редокс-потенциал системы энергетического обеспечения и синтез альдостерона при хронической сердечной недостаточности с мерцательной аритмией и без нее. Российский кардиологический журнал. 2003;(4):28–31. DOI: 10.15829/1560-4071-2003-4-28-31. [Karsanov N.V., Sukoyan G.V., Kavadze I.K. et al. Endothelial dysfunction, redox-potential systems of energy supply and aldosterone synthesis in chronic heart failure with and without atrial fibrillation. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal = Russian J Cardiology 2003;4:28–31. (In Russ.)].
26. Haag F., Adriouch S., Brab A. et al. Extracellular NAD and ATP: Partners in immune cell modulation. Purinergic Signal 2007;3(1–2):71–81. DOI: 10.1007/s11302-006-9038-7.
27. Galenko-Iaroshevsky P.A., Sukoyan G.V., Ionov D.I. et al. Possibility of Inhibition of TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B Signaling Pathway Activation in Myocardium and Reverse Cardiac Hemodynamics in Chronic Ischemic Heart Disease. J Clin Exp Pathol 2017;7:3. DOI: 10.4172/2161-0681.1000310.

# ORCID авторов/ORCID of authors:

О.П. Донецкая/O.P. Donetskaya: <https://orcid.org/0000-0001-0014-36XX>  
 Н.В. Шульдешова/N.V.Shuldesova: <https://orcid.org/0000-0001-8316-2985>  
 В.А. Тулупова/V.A. Tulupova: <https://orcid.org/0000-0001-5632-2218>  
 Г.В. Сукоян/G.V.Sukoyan: <https://orcid.org/0000-0002-2259-5901>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 28.12.2018. **Принята в печать:** 25.03.2019.

**Article received:** 28.12.2018. **Accepted for publication:** 25.03.2019.