

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616-092

Будникова О.В.¹, Афанасьев С.А.¹, Кондратьева Д.С.¹, Ворожцова И.Н.^{1,2}, Ахмедов Ш.Д.¹, Шипулин В.М.¹

Взаимосвязь уровня гликированного гемоглобина с ритмоинотропной реакцией миокарда больных с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, г. Томск, Россия, ул. Киевская, д. 111а;

²Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2

Введение. При сахарном диабете 2 типа повышается риск возникновения нарушений ритма сердца. Вместе с тем, каково значение высокого уровня гипергликемии в изменении возбудимости и нарушении внутриклеточного транспорта ионов кальция кардиомиоцитов недостаточно изучено. **Цель.** Изучить взаимосвязь уровня гликированного гемоглобина и ритмоинотропной реакцией миокарда больных с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом.

Методика. Работа выполнена на изолированных трабекулах, выделенных из ушек правого предсердия пациентов во время операции коронарного шунтирования. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли в крови пациентов, взятой до проведения операции. Исследовали инотропную реакцию изолированных трабекул пациентов на экстрасистолические воздействия, оказываемые через 0,2—1,5 с от начала регулярного сокращения в условиях стимуляции с частотой 0,5 Гц.

Результаты. Обнаружено, что в исследуемой когорте пациентов клинико-анамнестические показатели были сходны, кроме значений уровня HbA1c. Оказалось, что у пациентов с HbA1c >8% возбудимость миокарда была выше по сравнению с аналогичными параметрами пациентов с уровнем гликированного гемоглобина ниже 8%.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с уровнем гликированного гемоглобина ниже 8%, сарколеммальная мембрана кардиомиоцитов более электрически стабильна, чем у пациентов с уровнем гликированного гемоглобина выше 8%.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; ишемическая болезнь сердца; гликированный гемоглобин.

Для цитирования: Будникова О.В., Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Ворожцова И.Н., Ахмедов Ш.Д., Шипулин В.М. Взаимосвязь уровня гликированного гемоглобина с ритмоинотропной реакцией миокарда больных с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(2): 34-40.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.02. 34-40

Для корреспонденции: Будникова Олеся Викторовна, аспирант лаб. молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, e-mail: budnikovaolesya@mail.ru

Финансирование. Результаты электрофизиологических исследований получены при поддержке гранта РФФИ № 17-04-01450. Остальные исследования проведены в рамках выполнения фундаментальной темы №АААА-А15-115123110026-3 НИИ кардиологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.07.2018

Budnikova O.V.¹, Afanasyev S.A.¹, Kondratieva D.S.¹, Vorozhtsova I.N.^{1,2}, Akhmedov S.D.¹, Shipulin V.M.¹

Relationship of glycated hemoglobin with the rhythm-inotropic myocardial response in patients with ischemic heart disease associated with type 2 diabetes mellitus

¹ Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Kievskaya Str. 111a, Tomsk 634012, Russian Federation;

² Siberian State Medical University, Moskovsky Trakt 2, Tomsk 634050, Russian Federation

The risk of heart rhythm disturbance increases in type 2 diabetes mellitus. However, significance of high hyperglycemia for altered excitability and disordered intracellular calcium transport in cardiomyocytes has not been adequately studied.

Aim. To study the relationship between the level of glycated hemoglobin and the rhythm-inotropic myocardial response of patients with coronary heart disease associated with type 2 diabetes mellitus.

Methods. The study was performed on isolated trabeculae from right atrium appendages obtained from patients during a coronary artery bypass surgery. The concentration of glycosylated hemoglobin (HbA1c) was measured in blood withdrawn before the operation. The inotropic response of isolated trabeculae to an extrasystole-inducing stimulus was studied. The stimulus was applied at 0.2-1.5 s after the onset of regular contractions under stimulation at a frequency of 0.5 Hz.

Results. In the studied cohort, clinical and anamnestic indices were similar except for the HbA1c concentration. Myocardial excitability was higher in patients with HbA1c >8% than in patients with HbA1c <8%.

Conclusion. In patients with HbA1c <8%, the cardiomyocyte sarcolemma membrane was electrically more stable than in patients with HbA1c >8%.

Keywords: type 2 diabetes; ischemic heart disease glycosylated hemoglobin.

For citation: Budnikova O.V., Afanasyev S.A., Kondratieva D.S., Vorozhtsova I.N., Akhmedov S.D., Shipulin V.M. Relationship of glycosylated hemoglobin with the rhythm-inotropic myocardial response in patients with ischemic heart disease associated with type 2 diabetes mellitus. *Patologicheskaya Fiziologiyai Eksperimental' nayaterapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(2): 34-40. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.02. 34-40

For correspondence: *Budnikova Olesya V*, Postgraduate Student, Laboratory of Molecular Cell Pathology and Genetic Diagnostics, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: budnikovaolesya@mail.ru

Acknowledgments. The electrophysiological studies were supported by the RFBR grant # 17-04-01450. The rest of the studies were carried out as a part of the Basic Topic # AAAA-A15-115123110026-3 of the Research Institute of Cardiology.

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

Information about authors:

Budnikova O.V., <https://orcid.org/0000-0001-5004-1896>

Kondratieva D.S., <https://orcid.org/0000-0002-4004-2497>

Shipulin V.M., <https://orcid.org/0000-0001-9887-8214>

Received 21.07.2018

Afanasyev S.A., <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Akhmedov S.D., <https://orcid.org/0000-0002-0791-7466>

Введение

Несмотря на новейшие методы профилактики и лечения ежегодно более 7 млн людей погибает от сердечно-сосудистых катастроф — осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Отмечено, что риск развития ИБС в 2-4 раза повышается на фоне сахарного диабета 2 типа (СД2) [2]. СД2 индуцирует в миокарде «злой триумвират»: увеличивает риск и частоту миокардиальной ишемии; снижает толерантность миокарда к ишемии-реперфузии и подавляет кардио-защитные механизмы [3]. Ишемическая болезнь сердца нередко заканчивается внезапной смертью от аритмии, среди больных СД2 риск такого исхода возрастает в 2 раза. Центральное место в этом занимает аритмогенное воздействие СД2. Нарушение ритма сердца при сахарном диабете 2 типа связывают с процессами денервации структур сердца. Хроническая гипергликемия и эпизоды преходящей ишемии миокарда оказывают потенцирующий негативный эффект и приводят к повреждению нервных волокон, развитию и прогрессированию диабетической кардионейропатии, которая способствует нарушению ритма [4]. В структуре нарушений ритма у пациентов с СД2 на первом месте стоит суправентрикулярная экстрасистолия, второй по распространенности среди пациентов с коморбидной патологией является желудочковая экс-

трасистолия, затем следует пароксизмальная тахикардия [5]. Выделение наиболее чувствительных предикторов формирования электрической нестабильности миокарда у больных СД2 является приоритетным направлением исследований, нацеленных на улучшение прогноза развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

Клиническими исследованиями доказана зависимость между уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) и сердечно-сосудистыми событиями [6-9]. Считается, что оценка риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от уровня HbA1c у больных СД2 должна проводиться индивидуально, с учетом состояния конкретного пациента, реакции его организма на гипогликемическую терапию. При этом целевые значения гликемического контроля для пожилых пациентов должны быть более высокими по сравнению с молодыми, и соответствовать уровню HbA1c 7,5 – 8,0% [2]. Согласно результатам когортных исследований, проведенных в 2010-2014 гг., терапия, направленная на достижение уровня HbA1c ниже 9% не показала значимых преимуществ в предотвращении макрососудистых осложнений [10, 11]. Исходя из этого, в литературе нет четкого представления о целевых уровнях HbA1c для прогностически благоприятного течения коморбидного заболевания. Кроме того, пока не определено при каких значениях уров-

на HbA1c риск развития нарушений сердечного ритма минимален.

Цель исследования — оценка взаимосвязи инотропной реакции миокарда на экстрасистолические воздействия и уровень гликированного гемоглобина при коморбидной патологии ИБС и СД 2 типа.

Методика

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004). Работа одобрена этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН.

В исследование включено 30 пациентов (6 женщин и 24 мужчин) в возрасте 55-70 лет, поступивших в клинику НИИ кардиологии Томского научно-исследовательского медицинского центра. Критерии включения в исследование: диагноз — ИБС с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I-III ФК по NYHA в сочетании с СД 2 типа; информированное согласие пациентов на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: острые формы ИБС, кетоацидотические состояния; наличие иной клинически значимой сопутствующей патологии (гепатиты и онкопатология). Участники исследования получали стандартную терапию ИБС и СД 2.

Определяли уровень HbA1c турбидиметрическим методом на анализаторе Konelab (Финляндия) коммерческим набором «ThermoFisherScientific» (Финляндия).

Всем пациентам была выполнена операция коронарного шунтирования, во время которой при подключении аппарата искусственного кровообращения иссекли фрагмент ушка правого предсердия. Трабекулы, выделенные из ушка правого предсердия, использовали для исследования контрактильных свойств миокарда. Сразу после иссечения, фрагмент ушка помещали в ледяной раствор Кребса-Хензеляйта, после чего при помощи объектмикрометра из него выделяли мышечные полоски с поперечным сечением 0,5 — 0,7 мм и длиной 5 мм. Подготовленную мышцу помещали в термостабилизированную (36 °С) проточную камеру объемом 1 мл установки для изучения сократительной активности мышечных препаратов (Scientific Instruments GmbH, Германия). Суперфузию мышц осуществляли раствором Кребса-Хензеляйта, для оксигенации которого использовали карбоген (O₂ — 95%, CO₂ — 5%) [12]. Стимуляцию мышц проводили электрическими импульсами прямоугольной формы длительностью 5 мс, подаваемыми с частотой 0,5 Гц на платиновые электроды, расположенные в перфузионной камере. Сократительную активность мышц регистрировали в изометрическом режиме, используя датчик Forcetransducer KG4

(Scientific Instruments GmbH, Германия). Оценивали развиваемое мышцей напряжение в пересчете на площадь её сечения (мН/мм²).

Перед началом проведения тестирующих воздействий мышцы адаптировали в течение 60 мин к условиям перфузии и электрической стимуляции. Кривые одиночного цикла «сокращение — расслабление» мышц регистрировали и обрабатывали при помощи программы «MUSCLEDATA» (Scientific Instruments GmbH, Германия).

Для оценки сократительных свойств миокарда проводили экстрасистолический тест. Для этого, на фоне базовой стимуляции наносили однократно внеочередной электрический импульс через 0,2—1,5 с от начала регулярного цикла «сокращение — расслабление» мышц [13]. Оценивали величину экстрасистолического инотропного ответа мышц.

Статистический анализ проводился с помощью лицензионного пакета программ «Statistica 6.0» (Statsoft Inc, США) и Microsoft Office Excel 2007. Оценка статистически значимых различий результатов исследования осуществлялась непараметрическим методом (U критерий Манна-Уитни). Данные считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

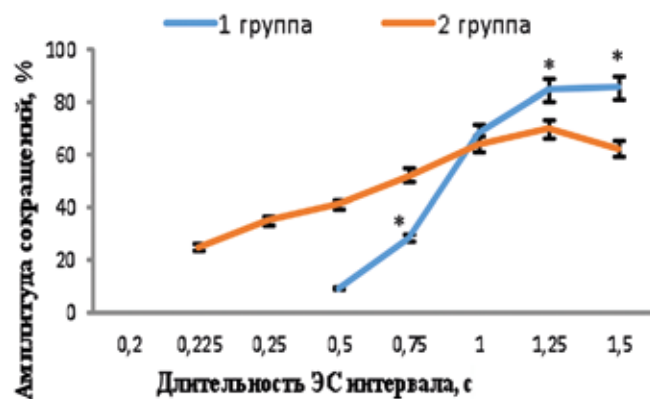
Результаты и обсуждение

Когорта пациентов была разделена на 2 группы в соответствии с рекомендуемыми уровнями гликированного гемоглобина: 1-ю группу составили 17 пациентов с уровнем HbA1c ниже 8,0%, 2-ю — 13 пациентов с уровнем HbA1c выше 8,0% [2]. Характеристика клинико-anamnestических данных в группах пациентов с разным уровнем гликированного гемоглобина представлена в **таблице**.

Сравнительный анализ сформированных групп показал, что по основным исходным показателям группы были сопоставимы. Большинство пациентов в обеих группах имели III ФК стенокардии напряжения (82% и 77%) и I степень ожирения (23% и 54%), соответственно. При этом сформированные группы, ожидаемо, различались по уровню гликемии натощак и уровню гликированного гемоглобина. Пациенты обеих групп были сопоставимы по проводимой лекарственной терапии СД2.

На **рис. 1** отражена динамика проявления экстрасистолического инотропного ответа после воздействия внеочередного электрического импульса. Видно, что для изолированных полосок миокарда пациентов 1-й группы, экстрасистолический ответ был получен только в том случае, если внеочередной стимулирующий импульс подавали с интервалом не менее чем 0,5 с. На-

против, для полосок миокарда пациентов 2-й группы, первый экстрасистолический ответ был зафиксирован уже при экстрасистолическом интервале 0,225 с, при



Динамика экстрасистолических сокращений (ЭС) миокарда пациентов в зависимости от уровня HbA1c.

По оси ординат – амплитуда ЭС в процентах по отношению к регулярному сокращению; по оси абсцисс – длительность ЭС интервала (с), * p – статистически значимое различие между группами ($p < 0,05$).

этом его амплитуда была почти в 3 раза больше ($p < 0,05$). Более выраженный инотропный ответ у мышц 2-й группы сохранялся и при последующих экстрасистолических интервалах, включая 0,75 с интервал. Однако при более длительных интервалах, экстрасистолический ответ во 2-й группе хоть и сохранял положительную динамику, но становился меньше экстрасистолического ответа мышц 1-й группы пациентов. Причём при интервалах 1,25 с и 1,5 с преобладание экстрасистолического ответа мышц 1-й группы пациентов, становилось статистически значимым. Известно, что инотропный ответ миокарда на внеочередной электрический импульс возникает только в случае попадания этого импульса в фазу относительного рефрактерного периода потенциала действия [10]. На этом основании, полученные результаты однозначно свидетельствуют о более высокой возбудимости мембраны кардиомиоцитов у 2-й группы пациентов. В нашем исследовании именно эта группа характеризуется высокими значениями HbA1c. Вместе с тем, по данным ЭКГ исследований пациенты обеих групп были сопоставимы по структуре и частоте возникновения нарушений ритма.

Характеристика клинико-anamnestических данных пациентов в зависимости от уровня гликированного гемоглобина (M±SD)

Показатель	Группы пациентов		p
	HbA1c <8%, n=17	HbA1c >8%, n=13	
Возраст (годы)	65,76 ± 7,44	61,31 ± 5,12	0,075
Мужчины/женщины	13/4	11/2	0,958
Длительность СД, годы	4,32 ± 0,57	3,56 ± 0,36	0,467
Длительность ИБС, годы	7,3 ± 1,97	8,27 ± 1,57	0,0687
Индекс массы тела, кг/м ²	28,96 ± 4,79	32,21 ± 6,45	0,265
Уровень гликемии натощак	6,96 ± 1,17	8,63 ± 1,64	0,048
Функциональный класс стенокардии напряжения:			
1	0	1(8%)	
2	3(18%)	2(15%)	0,674
3	14(82%)	10(77%)	0,686
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA			
I	4(23%)	6(46%)	0,549
II	11(65%)	5(39%)	0,511
III	2(12%)	2(15%)	0,569
Сахароснижающие препараты (бигуаниды/производные сульфонилмочевины)	9(53%)/4(23%)	9(69%)/2(15%)	0,642 0,543
Уровень холестерина в крови, ммоль/л	4,78 ± 1,06	4,17 ± 1,12	0,142
Нарушение ритма по результатам ЭКГ:			
фибриляция предсердий	2(12%)	1(8%)	0,66
желудочковые экстрасистолы	1(6%)	1(8%)	0,962
предсердные экстрасистолы	1(6%)	0	
нарушение реполяризации	6(35%)	1(8%)	0,057

Примечание. n – количество пациентов; p – статистическая значимость различий между группами ($p < 0,05$).

Как известно, с увеличением длительности экстрасистолических интервалов внеочередной электрический импульс попадает в более позднюю фазу относительного рефрактерного периода потенциала действия, при этом количество активированных кальциевых потенциалзависимых каналов увеличивается [14]. Это приводит к увеличению количества ионов кальция, участвующих в сокращении и, соответственно, к повышению амплитуды экстрасистолических сокращений миокарда [15]. Как оказалось, в нашем исследовании у пациентов 2-й группы экстрасистолическое сокращение миокарда возникало в более ранние сроки рефрактерного периода, что свидетельствует о большей возбудимости сарколеммы кардиомиоцитов. Это может быть связано с тем, что у пациентов с более высокими значениями гликированного гемоглобина мембраны кардиомиоцитов гликозилированы в большей степени. Последнее влияет на функциональное состояние ионных каналов сарколеммы [16], вследствие чего нарушается внутриклеточный ионный баланс кардиомиоцитов и снижается пороговый уровень потенциала действия.

Оценивая структуру цикла «сокращение-расслабление» при частоте 0,5 Гц, можно отметить, что при нанесении внеочередного стимула на коротких интервалах (0,2-1 с) в экстрасистолическом сокращении участвуют в большей степени ионы кальция экстраклеточного пула, которые поступают в клетку во время внеочередного стимула, тогда как внутриклеточный пул Ca^{2+} саркоплазматического ретикула еще не успевает восстановиться после регулярного сокращения. Амплитуда экстрасистолических сокращений на коротких экстрасистолических интервалах при максимальных значениях не превышает 50-60% от уровня регулярных циклов. Вероятно в более возбудимом миокарде пациентов 2-й группы (с высоким уровнем гликированного гемоглобина) при внеочередном возбуждении в клетки сердца поступает большее количество экстраклеточного кальция, в результате чего амплитуда экстрасистол более высокая по сравнению с аналогичными параметрами миокарда пациентов 1-й группы. При величине интервала более 1 с уже полноценно участвует внутриклеточный пул кальция саркоплазматического ретикула. Так, мы обнаружили, что при нанесении внеочередного электрического импульса через 1 с и более, амплитуда экстрасистолических сокращений полосок миокарда пациентов 1 группы, напротив, оказалась больше относительно группы пациентов с высоким уровнем HbA1c. Считается, что СД является болезнью внутриклеточного обмена ионов кальция [17]. При СД активность и/или количество Ca^{2+} -АТФ-азы саркоплазматического ретикула снижается и повышается активность и экс-

прессия Na^+/Ca^{2+} -обменника в кардиомиоцитах [16]. Это приводит к уменьшению обратного захвата ионов кальция саркоплазматическим ретикуломом и более интенсивному удалению этих ионов из клетки. В результате происходит обеднение саркоплазматического ретикула ионами кальция, и соответственно, уменьшение количества ионов кальция, участвующего в цикле «сокращение-расслабление». Вероятно, ремоделирование метаболических процессов в условиях длительного воздействия гипергликемии способствует изменению не только состояния сарколеммы кардиомиоцитов, но и нарушению работы внутриклеточных систем транспорта ионов кальция. Это проявляется в более низкой амплитуде экстрасистолических сокращений миокарда пациентов с высоким уровнем HbA1c в сравнении с инотропной реакцией миокарда пациентов с менее выраженным нарушением углеводного обмена. Результаты исследования показали, что значения HbA1c более 8% могут быть показателями патологического ремоделирования кардиомиоцитов.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что у пациентов пожилого возраста, у которых уровень гликированного гемоглобина ниже 8%, сарколеммальная мембрана кардиомиоцитов более электрически стабильна, чем у пациентов с уровнем гликированного гемоглобина выше 8%. Это позволяет предполагать, что у таких пациентов риск развития нарушений ритма сердца ниже, чем у пациентов с уровнем гликированного гемоглобина выше 8%.

Литература

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases [Internet] 2017 Available from: [http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. М.; УП ПРИНТ; 2017.
3. Russell J, Du Toit EF, Peart JN, Patel NN, Headrick JP. Myocyte membrane and microdomain modifications in diabetes: determinants of ischemic tolerance and cardioprotection. *Cardiovascular Diabetology*. 2017; 16: 155. doi:10.1186/s12933-017-0638-z.
4. Ворожцова И.Н., Будникова О.В., Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С. Влияние диабета 2 типа на миокард у больных ишемической болезнью сердца. *Сибирский медицинский журнал*. 2018; 33(1): 14-20.
5. Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. *Российский медицинский журнал*. 2014; 13: 943-58.
6. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-59.

7. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2560–72.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352: 837–53.
9. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 360: 129–39.
10. Vijan S, Sussman JB, Yudkin JS, Hayward RA. The effect of patients' risks and preferences on health gains with glucose lowering in type 2 diabetes. *JAMA Intern Med.* 2014; 174(8): 1227–34. doi:10.1001/jamainternmed.2014.2894.
11. Currie, C. J. Survival as a function of HBA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2010; 357(9713): 481–9. doi: 10.1016/s0140-6736(09)61969-3.
12. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Канев А.Ф., Козлов Б.Н., Попов С.В. Различия в динамике зависимости «интервал-силы» изолированного миокарда человека с ишемической болезнью сердца на фоне и без сахарного диабета 2 типа, роль CA2 + -АТФазы саркоплазматического ретикулума. *Физиология человека.* 2017; 1 (43): 63-9.
13. Wu S.N., Shen A.Y., Hwang T.L. Analysis of mechanical restitution and post-rest potentiation in isolated rat atrium. *Chinese J. Physiol.* 1996; 39: 23-9.
14. Wang L, Myles RC, De Jesus NM, Ohlendorf AKP, Bers DM, Ripplinger CM. Optical Mapping of Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺ in the Intact Heart: Ryanodine Receptor Refractoriness During Alternans and Fibrillation. *Circulation research.* 2014; 114(9): 1410–21. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302505.
15. Arruda AP, Hotamisligil GS. Calcium homeostasis and organelle function in the pathogenesis of obesity and diabetes. *Cell metabolism.* 2015; 22(3): 381–97. doi:10.1016/j.cmet.2015.06.010.
16. Александров А.А., Ядрихинская М.Н., Кухаренко С.С. Мерцательная аритмия: новый лик сахарного диабета в XXI веке. *Сахарный диабет.* 2011; 2011; 1: 53-60.
17. Голухова Е.З., Мустафаева А.З. Влияние сахарного диабета II типа на диастолическую функцию миокарда левого желудочка у больных с ишемической болезнью сердца. *Креативная кардиология.* 2013; 2: 46-52.
4. Vorozhtsova I.N., Budnikova O.V., Afanasyev S.A., Kondratyeva D.S. Influence of type 2 diabetes on the myocardium of patients with ischemic heart disease. *Sibirskiy Meditsinskiy zhurnal.* 2018; 33 (1): 14–20. (in Russian)
5. Ametov A.S., Kurochkin I.O., Zubkov A.A. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Russiyanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2014; 13: 943–58. (in Russian)
6. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2545–59.
7. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352: 837–53.
9. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–39.
10. Vijan S, Sussman JB, Yudkin JS, Hayward RA. The effect of patients' risks and preferences on health gains with glucose lowering in type 2 diabetes. *JAMA interna lmedicine.* 2014; 174(8): 1227–34. doi:10.1001/jamainternmed.2014.2894.
11. Currie, C.J. Survival as a function of HBA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2010; 357(9713): 481–9. doi: 10.1016/s0140-6736(09)61969-3.
12. Afanasyev S.A., Kondrateva D.S., Kaneev A.F., Kozlov B.N., Popov S.V. Differences in the dynamics of the dependence of the “interval-force” of isolated human myocardium with ischemic heart disease in the background and without type 2 diabetes, the role of CA²⁺ + -ATPase of the sarcoplasmic reticulum. *Human physiology.* 2017; 1(43): 63-9.
13. Wu S.N., Shen A.Y., Hwang T.L. Analysis of mechanical restitution and post-rest potentiation in isolated rat atrium. *Chinese J. Physiol.* 1996; 39: 23-9.
14. Wang L, Myles RC, De Jesus NM, Ohlendorf AKP, Bers DM, Ripplinger CM. Optical Mapping of Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺ in the Intact Heart: Ryanodine Receptor Refractoriness During Alternans and Fibrillation. *Circulation research.* 2014; 114(9): 1410–21. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302505.
15. Arruda AP, Hotamisligil GS. Calcium homeostasis and organelle function in the pathogenesis of obesity and diabetes. *Cellmetabolism.* 2015; 22(3): 381–97. doi:10.1016/j.cmet.2015.06.010.
16. Aleksandrov A.A., Yadrinhinskaya M.N., Kukharensko S.S. Atrial fibrillation: the new face of diabetes in the XXI century. *Sakharnyy diabet.* 2011; 1: 53-60. (in Russian)
17. Golukhova EZ, Mustafaeva A.Z. Influence of type II diabetes on the diastolic function of left ventricular myocardium in patients with ischemic heart disease. *Kreativnaya kardiologiya.* 2013; 2: 46-52. (in Russian)

References

1. *World Health Organization. Cardiovascular diseases [Internet] 2017 Available from: [http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).*
2. Dedov II., M.V. Shestakov, A.Yu. Mayorov. ed. *Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. The 8th issue. [Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. 8 izdanie].* Moscow; UE PRINT; 2017. (in Russian)
3. Russell J, Du Toit EF, Peart JN, Patel HH, Headrick JP. Myocyte membrane and microdomain modifications in diabetes: determinants

Сведения об авторах:

Будникова Олеся Викторовна, аспирант лаб. молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, e-mail: budnikovaolesya@mail.ru;

Афанасьев Сергей Александрович, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, e-mail: Tursky@cardio-tomsk.ru;

Кондратьева Дина Степановна, канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, e-mail: dina@cardio-tomsk.ru;

Ворожцова Ирина Николаевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии и диабетологии Сибирского государственного медицинского университета Минздрава России; вед. науч. сотр. отд-ния функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, e-mail: abv@mail.tomsknet.ru;

Ахмедов Шамиль Джаманович, доктор мед. наук, проф., заместитель директора НИИ кардиологии Томского НИМЦ по инновационной деятельности и стратегическому развитию, вед. науч. сотр. отд-ния сердечно-сосудистой хирургии, e-mail: shamil@cardio-tomsk.ru;

Шипулин Владимир Митрофанович, доктор мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии Томского НИМЦ, e-mail: shipulin@cardio-tomsk.ru