

## НАРУШЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА КАРДИОМИОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Доцент А.В. УШАКОВ, профессор М.В. РАССЕЛ, профессор А.Б. БОРИСОВ

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь, медицинский факультет Мичиганского университета, Анн-Арбор, США*

**Проанализированы и обобщены данные литературы и результаты собственных исследований о характере нарушений энергетического метаболизма кардиомиоцитов при сахарном диабете и его роли в адаптации диабетического сердца в условиях острого ишемического повреждения.**

Известно, что поражение сердечно-сосудистой системы является основной причиной инвалидности и смерти больных сахарным диабетом (СД) [1]. Это поражение носит многофакторный характер и обусловлено развитием артериальной гипертензии, ускоренным прогрессированием атеросклероза, повышением тромбогенного потенциала и специфическим поражением миокарда. В течение длительного времени перегрузка миокарда вследствие повышения артериального давления и его ишемизация, обусловленная макро- (атеросклероз) и микроангиопатиями, рассматривались в качестве ведущих причин развития диабетического сердца. Однако данные о нарушении функционального состояния миокарда у больных СД без артериальной гипертензии и коронарного атеросклероза свидетельствовали о том, что развитие дисфункции сердечной мышцы может быть следствием нарушения функции кардиомиоцитов (КМЦ), обусловленного другими причинами [2]. Дополнительным свидетельством в пользу указанного предположения явилась демонстрация развития поражения сердца, сопровождающегося нарушением его насосной функции и не связанного с ишемизацией и перегрузкой миокарда на преддиабетических стадиях нарушений метаболизма — при наличии ожирения, инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии [3].

Концепция метаболического синдрома, объединившего такие наиболее типичные «болезни западной цивилизации», как артериальная гипертензия, СД II типа и ускоренное развитие атеросклероза (или, говоря шире, атеротромботической болезни), и ассоциированные с ними заболевания, прежде всего ишемическую болезнь сердца, в единую патологию с центральным патогенетическим звеном в виде инсулинорезистентности [4], показала возможность рассматривать большинство случаев данных заболеваний как проявление единого процесса дезадаптации организма в условиях резкого (молниеносного с точки зрения эволюции) изменения образа жизни человека. Это дало толчок исследованиям взаимосвязи поражения миокарда с генерализованными нарушениями метаболизма, присущими указанному процессу дезадаптации [5–8].

### МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ДИАБЕТИЧЕСКОМ СЕРДЦЕ

Прежде всего для миокарда больных СД характерно повышение удельного веса дериватов жирных кислот в окислительном метаболизме (цикле Кребса) до 90–100%, при том что у не страдающих диабетом их доля составляет 60–70% [9]. Важнейшая роль здесь принадлежит избытку жирных кислот, поступающих внутрь КМЦ. При этом поступление жирных кислот превышает способность к их утилизации в митохондриях; большое значение имеет также наличие сберегательного генотипа [10], снижающего способность клетки к включению в окислительный метаболизм жирных кислот. Важная роль в реализации сберегательного генотипа в сберегательный фенотип принадлежит регуляторной системе, включающей АМФ-активируемую протеинкиназу (АМПК), ацетил-СоА карбоксилазу (АСК), малонил-СоА декарбоксилазу (МСД) и карнитин-пальмитоил-трансферазу 1 (КПТ-1), основная роль которой заключается в регуляции активности включения липидных субстратов в окислительный метаболизм путем транспорта внутрь митохондрий в виде ацильных групп, связанных с карнитином.

Интересно, что и КПТ-1 и АСК представлены в организме в виде двух изоформ каждая, причем КПТ-1L — менее активная и АСК-1 — более активная доминируют в липогенных тканях (жировой и печеночной), где они определяют низкую активность окислительного метаболизма и высокую степень внутриклеточного накопления триглицеридов. Более активная КПТ-1M и менее активная АСК-2 соответственно доминируют в тканях, не являющихся липогенными и представляющими собой основные потребители энергетического ресурса липидов — мышечной и сердечной, где эти ферменты определяют высокую активность окислительного метаболизма жирных кислот [11, 12].

Соответственно уровень активности ферментов указанной системы, характерный для сберегательного генотипа (низкая активность АМПК или активирующей ее посредством фосфорилирования АМПК киназы; низкая активность КПТ-1 и повышение экспрессии ее М типа, в частности в сердце; высокая

активность АСК и преобладание ее типа 1; низкая активность МСД), будет приводить к увеличению в цитоплазме содержания жирных кислот и их дериватов — длинноцепочечных ацил-СоА, в частности пальмитоил-СоА.

Дополнительным фактором, стимулирующим накопление жирных кислот в клетке, является гиперинсулинемия, которая путем активации соответствующих фосфатаз обуславливает дефосфорилирование АМПК, АСК и МСД, в результате чего происходит увеличение количества малонил-СоА, который блокирует КППТ-1. Это приводит к снижению транспорта жирных кислот в митохондрии и их накоплению в цитоплазме. Следующей особенностью сберегательного генотипа может быть снижение синтеза и секреции лептина или чувствительности к нему специфических рецепторов. Вследствие этого не происходит фосфорилирования Janus киназ, которые, в свою очередь, не фосфорилируют специфической внутриклеточной месседжер — «проводник сигнала и активатор транскрипции». Его функции включают понижение активности АСК, синтазы жирных кислот, повышение активности КППТ-1 и ацил-СоА-оксидазы, повышение активности коактиватора 1 -рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором [7]. Результатом также является внутриклеточное накопление дериватов жирных кислот. Определенную роль могут играть и другие гормоны, продуцируемые жировой тканью — резистин и адипонектин [13], и, возможно, большое количество других сигнальных молекул и цитокинов, в частности фактор некроза опухоли .

Внутриклеточный избыток жирных кислот приводит к тому, что они сами и их дериваты, не транспортируемые в митохондрии для включения в окислительный метаболизм, метаболизируются в диацилглицерол и церамиды. Это может иметь несколько последствий.

1. Влияние на транспорт глюкозы. Диацилглицерол является стимулятором различных изоформ протеинкиназы-с (ПКС) [14]. Активированная ПКС фосфорилирует субстрат инсулинового рецептора 1 (СИР-1) по сериновым остаткам [15]. В результате снижается способность СИР-1 стимулировать активность фосфатидил-инозитол-3-киназы. Это влечет за собой уменьшение образования фосфатидил-инозитол-3-, 4-, 5-трифосфата, являющегося ключевой сигнальной молекулой, активирующей каскад, включающий фосфоинозитидзависимую киназу, затем протеинкиназу В и атипичные ПКС ( $\zeta$  и  $\eta$ ), что способствует перемещению основного транспортера глюкозы (GLUT-4) к клеточной мембране. Таким образом, блокируется инсулинзависимое перемещение GLUT-4 к клеточной мембране и соответственно снижается инсулинзависимый транспорт глюкозы внутрь клетки. Результатом является компенсаторное повышение уровня инсулина в крови.

2. Синтез из пальмитоил-СоА, взаимодействующего с серином, церамида, который благодаря повышению активности индуцибельной синтазы оксида азота и активных форм кислорода [5, 16] стимулирует развитие апоптоза [5, 17]. При этом в сердце церамид может вызывать апоптоз также по не зависящему от

индуцибельной синтазы оксида азота механизму [18]. Было также показано, что липидная перегрузка клеток ведет к изменению баланса экспрессии про- и антиапоптотных членов семейства Bcl-2 [17].

Следует отметить, что в условиях липотоксичности апоптоз может запускаться и по другим механизмам, не связанным с действием церамида [19] и не зависящим от активных форм кислорода [20]. Это еще одно свидетельство того, что апоптоз является программой клеточной смерти, универсально реагирующей на различные сигналы, «оповещающие» о нецелесообразности продолжения жизнедеятельности клетки.

Следующий механизм липотоксичности — прямое повреждающее действие дериватов жирных кислот на клеточные мембраны, обусловленное присутствием им детергентным эффектом.

В ситуациях, когда количество жирных кислот в КМЦ достигает критического уровня, они начинают повышать активность КППТ-1, что перевешивает ингибирующее действие на нее малонил-СоА и, возможно, других ингибиторов. Вследствие этого жирные кислоты поступают в митохондрии в избытке и вытесняют пируват как источник ацетил-СоА из цикла Кребса, прежде всего за счет того, что пируват-дегидрогеназ-киназа 4, индуцируемая жирными кислотами, фосфорилирует и тем самым ингибирует пируват-дегидрогеназный комплекс, который переводит пируват в ацетил-СоА.

В цитозоле блокируется фосфофруктокиназа, катализирующая фосфорилирование фруктозо-6-фосфата в фруктозо-1,6-бифосфат. В результате происходит накопление в цитоплазме продуктов гликолиза. Это ксилулозо-5-фосфат, образующийся из оксидативного и неоксидативного превращения в пентозофосфатном цикле, который активирует протеин-фосфатазу 2а, которая, в свою очередь, дефосфорилирует и активирует глюкозозависимые факторы транскрипции восходящего стимулирующего фактора 1/2 и стимулирующего белка 1. Накапливающийся в избытке фруктозо-6-фосфат метаболизируется по гексозоаминосинтетическому пути с образованием UPD N-ацетил глюкозамина, используемого для гликозилирования факторов транскрипции — стимулирующего белка 1 и с-тус [6].

Помимо указанных выше среди генов, регулируемых концентрацией глюкозы в цитоплазме, имеются гены, кодирующие следующие белки: пируват-киназу, АСК, белок, связывающий стеролрегулирующий элемент 1 [21].

Основными механизмами, посредством которых модулируется ДНК-связывающая способность глюкозочувствительных месседжеров, являются обратимое фосфорилирование и гликозилирование. При этом гликозилирование происходит по тем же сериновым и треониновым остаткам, которые подвергаются регуляторному фосфорилированию [22]. Таким образом, функция одних и тех же регуляторных молекул может модулироваться посредством как фосфорилирования, так и гликозилирования. Например, дефосфорилирование стимулирующего белка 1 при избытке глюкозы приводит к усилению его связывания с ДНК [23],

а его гликозилирование повышает стабильность молекулы [24]. И то и другое в конечном итоге приводит к усилению транскрипции генов, зависимых от стимулирующего белка 1.

Чрезвычайно интересным представляется выяснение того, каким образом изменения субстратного метаболизма оказывают влияние на экспрессию генов, определяющих функциональное состояние миокарда, прежде всего сократительного аппарата, саркоплазматического ретикулума и структур, участвующих в регуляции ионного баланса и формировании трансмембранного потенциала.

Важно, что такие состояния, как гипертрофия, атрофия и СД, вызывают приблизительно одинаковый ответ в виде перехода на фетальный тип – повышение экспрессии -тяжелых цепей миозина вместо -тяжелых цепей миозина, повышение содержания скелетного -актина вместо кардиального -актина. Примечательно, что указанные изменения потенцируются повышением содержания в клетке метаболитов глюкозы и блокируются при повышении содержания жирных кислот и их дериватов, развивающемся как вследствие увеличения их поступления из крови [6], так и в результате торможения их транспорта в митохондрии блокатором КППТ-1 – этомоксиром [25, 26]. При этом следует отметить, что существует и обратная взаимосвязь – гипертрофированное сердце нуждается в глюкозе как в основном источнике энергии. А активация рецептором  $\beta_2$ , стимулирующего включение в окислительный метаболизм жирных кислот, приводит к снижению сократимости гипертрофированного миокарда [27].

Другое важное звено, определяющее функцию миокарда, кальциевая АТФаза саркоэндоплазматического ретикулума 2, обуславливающая интенсивность обратного захвата Са саркоэндоплазматическим ретикулумом в фазу диастолы и соответственно степень диастолического расслабления. Было показано, что при повышении содержания в цитоплазме гликолитических субстратов снижается экспрессия мРНК АТФазы саркоэндоплазматического ретикулума 2 и ее активность [28–30]. При этом уменьшение количества глюкозы в клетке вследствие повышения включения пирувата в окислительный метаболизм в результате воздействия этомоксира приводит к повышению активности АТФазы саркоэндоплазматического ретикулума 2 как при СД, так и при перегрузке сердца давлением [31–32].

### **СОСТОЯНИЕ ИШЕМИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МИОКАРДА**

Анализ данных многочисленных исследований, посвященных влиянию ишемизации на диабетический миокард, представляет достаточно интересную картину.

Большинство исследований свидетельствуют о том, что небольшое снижение кровотока в диабетическом миокарде приводит к более выраженному по сравнению с недиабетическим миокардом снижению насосной функции и ее более позднему восстановлению [33–35]. При этом обнаружено, что указанные

эффекты нивелировались при стимуляции поступления глюкозы в КМЦ посредством повышения концентрации в перфузате глюкозы или инсулина [33]. Большинство авторов объясняют это тем, что миокард больных СД использует в качестве энергетического субстрата преимущественно жирные кислоты (более 90% в отличие от 60–70% не страдающих диабетом). Как известно, утилизация жирных кислот на 10–12% более кислородоемка по сравнению с утилизацией глюкозы. Поэтому в условиях умеренной ишемии, когда речь идет не о выживании КМЦ, а о модуляции их функции и метаболизма, преимущество в поддержании продукции АТФ имеют лица (не больные диабетом), обладающие способностью значительно активировать анаэробный метаболизм (гликолиз), который при СД подавляется в основном за счет блокады фосфофруктокиназы. При этом накопление в цитоплазме ионов водорода и лактата, в избытке образующихся при гиперактивации гликолиза, не является фатальным, так как сохраняется способность КМЦ к их выведению из клетки.

В ситуации полного (почти полного, критического) длительного прекращения кровоснабжения миокарда картина иная. Многочисленными исследованиями показано, что сердце больных СД более устойчиво к воздействию тяжелой (летальной) ишемии, чем недиабетическое сердце [36, 37]. Однако полного единства результатов и мнений в этом вопросе нет. По данным одних авторов, диабетическое сердце быстрее восстанавливает свою функцию после эпизода полной или критической ишемии миокарда [33–35], но в то же время другие авторы демонстрируют замедление восстановления сократимости [38]. Это сочетается с тем, что диабетическое сердце легче прекондиционируется, чем недиабетическое [39].

Установлено, что диабетическое сердце более чувствительно к кардиодепрессивному действию свободных радикалов и эйкозаноидов [38–40]. Кроме того, имеет место изменение динамики внутриклеточного рН и внутриклеточной концентрации кальция в условиях ишемии [40]. При ишемии, как известно, переключение энергетического метаболизма с аэробного преимущественно на анаэробный ведет к накоплению в цитоплазме большого количества протонов (повышение рН) и лактата. При умеренной ишемизации и относительно небольшом повышении их образования в условиях пониженного, но сохраняющегося аэробного метаболизма и сохраненной способности КМЦ к выведению этих субстратов из клетки, суммарной продукции АТФ, особенно в условиях снижения механической активности, достаточной для обеспечения функционирования систем, направленных на поддержание безопасного для жизнеспособности клетки уровня электролитов, прежде всего ионов водорода, кальция и натрия, лактат и протоны не вызывают необратимого повреждения КМЦ.

При критической ишемии чрезмерное накопление протонов в цитоплазме приводит к изменению активности сарколеммальной кальциевой АТФазы и повышению активности натрий-кальциевого обмена (первично и вследствие снижения активности натрий-кальциевой АТФазы и усиления натрий-протонного об-

мена). Суммарным результатом указанных процессов является повышение концентрации кальция внутри клетки, что и является одним из ключевых механизмов необратимого повреждения КМЦ, ведущего к его смерти [41].

При СД это результирующее внутриклеточное накопление кальция менее выражено [36]. Происходит это вследствие того, что у больных СД снижена активность гликолиза, в результате в меньшем количестве накапливаются ионы водорода [42, 43]. Это ведет к меньшей интенсивности натрий-протонного обмена, за чем следует уменьшение интенсивности натрий-кальциевого обмена, которое, в свою очередь, приводит к снижению степени внутриклеточного накопления кальция. В результате наблюдаются уменьшение выраженности повреждения КМЦ и большая длительность периода до наступления необратимых изменений и смерти (повышение резерва выживаемости).

При этом активация механизмов выведения протонов, в том числе за счет поступления внутрь клетки кальция, важно для восстановления сократительной функции КМЦ, а ацидоз подавляет сократимость, в какой-то мере оказывая протекторное действие в плане выживания клетки (в том случае, если ацидоз не является достаточно выраженным для оказания самостоятельного повреждающего действия, не совместимого с жизнью клетки). При СД активность натрий-водородного обмена снижена [44], что приводит к замедлению восстановления насосной функции, но в то же время может повышать выживаемость клетки за счет снижения ее функциональной активности.

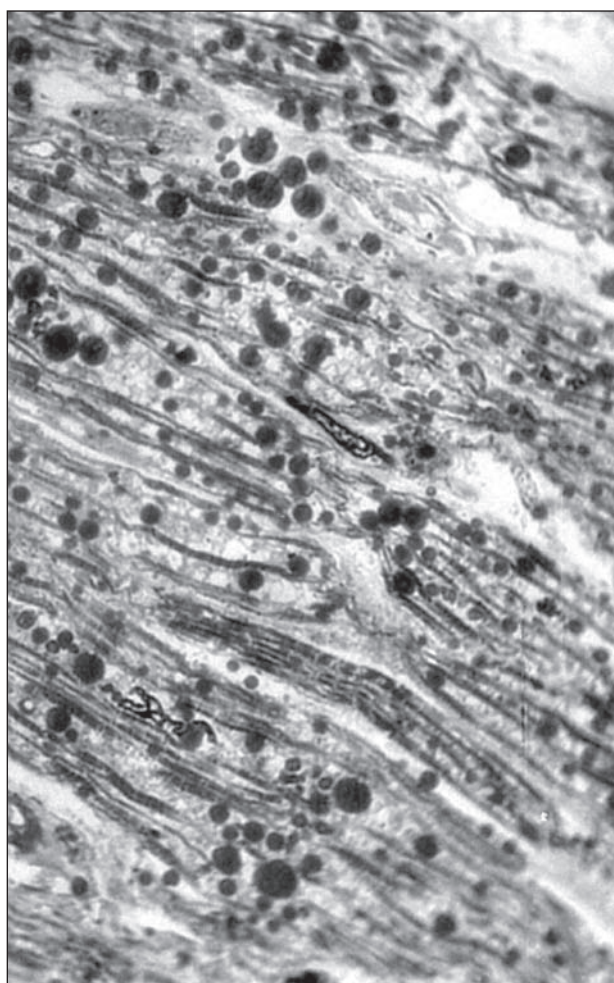
За снижение компенсаторного функционального резерва неинфарктированного миокарда в постинфарктном периоде ответственно также липо- и глюкозотоксическое диффузное повреждение КМЦ, которое при повышении интенсивности повреждающего действия над способностью клетки к выживанию приводит к ее гибели.

С целью определения особенностей липотоксического повреждения КМЦ при остром инфаркте миокарда (ИМ) у больных СД нами был проведен сравнительный анализ характера внутриклеточного накопления липидов в КМЦ и его связи с развитием различных вариантов клеточной смерти при ИМ у больных СД II типа и пациентов, не страдающих СД.

Были исследованы образцы миокарда из перинфарктной зоны и из различных участков миокарда, удаленных от зоны повреждения, взятые при аутопсии 26 больных ИМ левого желудочка, 14 из которых страдали СД II типа и 12 не имели нарушений углеводного обмена, умерших в различные сроки от начала развития заболевания. Проводилась световая и электронная микроскопия. Наличие апоптоза определяли по интрануклеосомной фрагментации ДНК в ядрах КМЦ с использованием метода TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labelling).

Было обнаружено прогрессивное и пролонгированное расширение зоны инфаркта в результате гибели мышечных клеток пограничной зоны в сердце

у больных СД как в течение первых дней после развития ИМ, так и на более поздних стадиях заболевания. Важной особенностью сердца при СД в сравнении с сердцем при отсутствии СД было большое количество КМЦ, гибнущих по механизму апоптоза. Это сочеталось с наличием множества липидных капель в цитоплазме кардиомиоцитов больных СД, претерпевающих как некроз, так и апоптоз (см. рисунок). При этом в большом количестве определялись погибшие КМЦ, имевшие структурные признаки апоптоза, ассоциированного с липотоксичностью, диффузно разбросанные в интактном миокарде, удаленном от перинекротической зоны, что сопровождалось значительным уменьшением в постинфарктном периоде количества сократительных клеток в неинфарктированном миокарде левого желудочка.



*Участок миокарда левого желудочка больного ИМ в сочетании с СД II типа. Видны мышечные клетки с разобранными миофибриллами и обильным накоплением липидных включений в цитоплазме.  $\times 625$ .*

Указанные факты позволяют предположить, что липотоксическое повреждение миокарда играет роль в нарушении морфофункционального восстановления сердца после ИМ и может способствовать прогрессированию постинфарктной сердечной недостаточности у больных СД.

Развитие характерных для СД изменений внутриклеточного метаболизма приводит к тому, что в КМЦ начинают преобладать механизмы, действие которых направлено на выживание, а активность механизмов, поддерживающих функцию, снижается. Из-за такого типа реагирования нелетальная ишемия обуславливает более резкое снижение сократимости и более длительное восстановление. При летальной же ишемии масса погибающего миокарда может быть даже меньше, чем у не болевших диабетом. Следствием этого является и затяжной характер смерти КМЦ из пограничной зоны инфаркта, т. е. они умирают медленнее, чем у больных без СД, что определяет полученное в нашем исследовании значительно большее количество КМЦ, умирающих по типу апоптоза, так как апоптозный механизм характерен для умирания клеток, сохранивших более высокий уровень жизнеспособности по сравнению с клетками, умирающими посредством некроза. Это может являться еще одним свидетельством повышенной жизнеспособности диабетических КМЦ.

В то же время при развитии крупноочагового ИМ и выключении из механической деятельности достаточно значительной части сократительного

миокарда для поддержания глобальной насосной функции требуется компенсаторное повышение функции неинфарцированного миокарда. В этом случае больные диабетом оказываются в проигрышном положении, поскольку их миокард обладает более низким потенциалом повышения функции по сравнению с не страдающими диабетом. В результате в постинфарктном периоде мы наблюдаем резкое замедление восстановления насосной функции миокарда и значительно более выраженную сердечную недостаточность, являющуюся наиболее характерным признаком постинфарктного диабетического сердца.

Таким образом, анализ данных литературы и результатов наших исследований свидетельствует о том, что нарушения метаболизма КМЦ, имеющие место при СД, определяют уменьшение потенциала адаптационного повышения функции диабетического миокарда, что в сочетании с уменьшением количества сократительных КМЦ в неинфарцированном миокарде приводит к снижению компенсаторных функциональных возможностей, а клинически проявляется развитием и быстрым прогрессированием сердечной недостаточности после острого ИМ.

#### Литература

1. Scherthaner G. Cardiovascular mortality and morbidity in type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Res. Clin. Pract.*— 1996.— Vol. 31.— P. S3–S13.
2. Fein F.S., Sonnenblick E.H. Diabetic cardiomyopathy // *Cardiovasc. Drugs Ther.*— 1994.— Vol. 8.— P. 65–73.
3. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model / K. Mizushige, L. Yao, T. Noma et al. // *Circulation.*— 2000.— Vol. 101.— P. 899–907.
4. Reaven G.M. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.*— 1988.— Vol. 37.— P. 1595–1607.
5. Unger R.H., Orci L. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders // *FASEB J.*— 2001.— Vol. 15.— P. 312–332.
6. Young M.E., McNulty P., Taegtmeier H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part II. Potential mechanisms // *Circulation.*— 2002.— Vol. 105.— P. 1861–1870.
7. Unger R.H. Minireview: Weapons of lean body mass destruction: The role of ectopic lipids in the metabolic syndrome // *Endocrinol.*— 2003.— Vol. 144.— P. 5159–5165.
8. McGarry J.D. Banting Lecture 2001. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes // *Diabet.*— 2002.— Vol. 51.— P. 7–18.
9. Lopaschuk G.D. Abnormal mechanical function in diabetes: relationship to altered myocardial carbohydrate lipid metabolism // *Coron. Artery Disease.*— 1996.— Vol. 7.— P. 116–123.
10. Neel J.V. Diabetes mellitus: a «thrifty» genotype rendered detrimental by «progress»? // *Am. J. Hum. Genet.*— 1962.— Vol. 14.— P. 353–362.
11. Rat heart expresses two forms of mitochondrial carnitine palmitoyltransferase I / B.C. Weis, V. Esser, D.W. Foster, J.D. McGarry // *J. Biol. Chem.*— 1994.— Vol. 269.— P. 18712–18715.
12. The subcellular localization of acetyl-CoA carboxylase 2 / L. Abu-Elheiga, W.R. Brinkley, L. Zhong et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2000.— Vol. 97.— P. 1444–1449.
13. Beltoowski J. Adiponectin and resistin — new hormones of white adipose tissue // *Med. Sci. Monit.*— 2003.— Vol. 9.— P. RA55–RA61.
14. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade / M.E. Griffin, M.J. Marcucci, G.W. Cline et al. // *Diabetes.*— 1999.— Vol. 48.— P. 1270–1274.
15. Muscle lipid accumulation and protein kinase C activation in the insulin-resistant chronically glucose-infused rat / D.R. Laybutt, C. Schmitz-Peiffer, A.K. Saha et al. // *Am. J. Physiol.*— 1999.— Vol. 277.— P. E1070–E1076.
16. Ceramide is involved in triggering of cardiomyocyte apoptosis induced by ischemia and reperfusion / A.E. Bielawska, J.P. Shapiro, L. Jiang et al. // *Am. J. Pathol.*— 1997.— Vol. 151.— P. 1257–1263.
17. Lipoapoptosis in -cells of obese prediabetic fa/fa rats: role of serine palmitoyltransferase overexpression / M. Shimabukuro, M. Higa, Y.T. Zhou et al. // *J. Biol. Chem.*— 1998.— Vol. 273.— P. 32487–32490.
18. A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy / H.C. Chiu, A. Kovacs, D.A. Ford et al. // *J. Clin. Invest.*— 2001.— Vol. 107.— P. 813–822.
19. Listenberger L.L., Ory D.S., Schaffer J.E. Palmitate-induced apoptosis can occur through a ceramide-independent pathway // *J. Biol. Chem.*— 2001.— Vol. 276.— P. 14890–14895.
20. Palmitate-induced apoptosis in neonatal cardiomyocytes is not dependent on the generation of ROS / D.L.M. Hickson-Bick, G.C. Sparagna, L.M. Buja, J.B. McMillin // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*— 2002.— Vol. 282.— P. H656–H664.

21. *Foufelle F., Girard J., Ferre P.* Glucose regulation of gene expression // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metb. Care.*— 1998.— Vol. 1.— P. 323–328.
22. *Wells L., Vosseller K., Hart G.W.* Glycosylation of nucleocytoplasmic proteins: signal transduction and O-GlcNAc // *Science.*— 2001.— Vol. 291.— P. 2376–2378.
23. *Daniel S., Kim K.H.* Sp1 mediates glucose activation of the acetyl Co-A carboxylase promoter // *J. Biol. Chem.*— 1996.— Vol. 271.— P. 1385–1392.
24. *Han I., Kudlow J.E.* Reduced O glycosylation of Sp1 is associated with increased proteasome susceptibility // *Mol. Cell. Biol.*— 1997.— Vol. 17.— P. 2550–2558.
25. *Dillmann W.H.* Methyl palmoxirate increases Ca<sup>2+</sup>-myosin ATPase activity and changes myosin isoenzyme distribution in the diabetic rat heart // *Am. J. Physiol.*— 1985.— Vol. 248.— P. E602–E606.
26. Modification of sarcoplasmic reticulum gene expression in pressure overload cardiac hypertrophy by etomoxir / A. Zarain-Herzberg, H. Rupp, V. Elimban et al. // *FASEB J.*— 1996.— Vol. 10.— P. 1303–1309.
27. Reactivation of peroxisome proliferator-activated receptor {alpha} is associated with contractile dysfunction in hypertrophied rat heart / M.E. Young, F.A. Laws, G.W. Goodwin et al. // *J. Biol. Chem.*— 2001.— Vol. 276.— P. 44390–44395.
28. Streptozotocin-induced changes in cardiac gene expression in the absence of severe contractile dysfunction / C. Depre, M.E. Young, J. Ying et al. // *J. Mol. Cell. Cardiol.*— 2000.— Vol. 32.— P. 985–996.
29. Downregulation of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase during progression of left ventricular hypertrophy / M. Qi, T.R. Shannon, D.E. Euler et al. // *Am. J. Physiol.*— 1997.— Vol. 272.— P. H2416–2424.
30. Modulation of cardiac sarcoplasmic reticulum gene expression by lack of oxygen and glucose / R.M. Tensah, K. Kawabata, D. Chapman et al. // *FASEB J.*— 2001.— Vol. 15.— P. 2515–2517.
31. *Rupp H., Wahl R., Hansen M.* Influence of diet and carnitine palmitoyltransferase I inhibition on myosin and sarcoplasmic reticulum // *J. Appl. Physiol.*— 1992.— Vol. 72.— P. 352–360.
32. *Rupp H., Elimban V., Dhalla N.S.* Modification of subcellular organelles in pressure-overloaded heart by etomoxir, a carnitine palmitoyltransferase I inhibitor // *FASEB J.*— 1992.— Vol. 6.— P. 2349–2353.
33. Performance of diabetic rat hearts: effects of anoxia and increased work / C.G. Ingebretsen, P. Moreau, C. Hawelu-Johnson, W.R.Jr. Ingebretsen // *Am. J. Physiol.*— 1980.— Vol. 239.— P. H614–H620.
34. *Lopaschuk G.D., Spafford M.* Acute insulin withdrawal contributes to ischemic heart failure in spontaneously diabetic BB Wistar rats // *Can. J. Physiol. Pharmacol.*— 1990.— Vol. 68.— P. 462–466.
35. Acute insulin withdrawal from diabetic BB rats decreases myocardial glycolysis during low-flow ischemia / T.L. Broderick, R.L. Barr, H.A. Quinney, G.D. Lopaschuk // *Metabolism.*— 1992.— Vol. 41.— P. 332–338.
36. *Tani M., Neely J.R.* Hearts from diabetic rats are more resistant to in vitro ischemia: Possible role of altered Ca<sup>2+</sup> metabolism // *Circ. Res.*— 1988.— Vol. 62.— P. 931–940.
37. *Broderick T.L., Quinney H.A., Lopaschuk G.D.* L-carnitine increase glucose metabolism and mechanical function following ischemia in diabetic rat heart // *Cardiovasc. Res.*— 1995.— Vol. 29.— P. 373–378.
38. *Pieper G.M., Gross G.J.* Diabetes alters postischemic response to a prostacyclin mimetic // *Am. J. Physiol.*— 1989.— Vol. 256.— P. H1353–H1360.
39. Streptozotocin-induced non-insulin-dependent diabetes protects the heart from infarction / Y. Liu, J.D. Thornton, M.V. Cohen, J.M. Downey, S.W. Schaffer // *Circulation.*— 1993.— Vol. 88.— P. 1273–1278.
40. *Lopaschuk G.D., Tsang H.* Metabolism of palmitate in isolated working hearts from spontaneously diabetic «BB» Wistar rats // *Circ. Res.*— 1987.— Vol. 61.— P. 853–858.
41. *Neely J.R., Grotyohann L.W.* Role of glycolytic products in damage to ischemic myocardium // *Ibid.*— 1984.— Vol. 55.— P. 816–824.
42. *Tani M., Neely J.R.* Role of intracellular Na<sup>+</sup> in Ca<sup>2+</sup> overload and depressed recovery of ventricular function of reperfused ischemic rat hearts // *Ibid.*— 1989.— Vol. 65.— P. 1045–1056.
43. *Randle P.J., Newsholme E.A., Garland P.B.* Regulation of glucose uptake by muscle. Effects of fatty acid, ketone bodies and pyruvate, and of alloxan diabetes and starvation, on the uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscle // *Biochem. J.*— 1964.— Vol. 93.— P. 652–665.
44. Intracellular pH and role of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange during ischemia and reperfusion of normal and diabetic rat hearts / N. Khandoudi, M. Bernard, P. Cozzone, D. Feuvray // *Cardiovasc. Res.*— 1990.— Vol. 24.— P. 873–878.

Поступила 05.05.2005

## DISORDERS OF CARDIOMYOCYTE ENERGY METABOLISM IN THE PATHOGENESIS OF MYOCARDIAL ISCHEMIA IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

A.V. Ushakov, M.V. Rassel, A.B. Borisov

### Summary

The authors analyze and generalize the literature data and the original findings about the character of cardiomyocyte energy metabolism disorders in diabetes mellitus and its role in the diabetic heart adaptation in acute ischemia.