

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ОКСИТОЦИНА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Старченко А. Д.¹, Лискова Ю. В.², Стадников А. А.¹,
Мясникова А. А.¹, Федоренко А. А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Старченко Анастасия Дмитриевна,
ФГБОУ ВО «Оренбургский
государственный медицинский
университет» Минздрава России,
ул. Советская, д. 6, Оренбург, Россия,
460000.
E-mail: doctormastenka@mail.ru

Статья поступила в редакцию
11.08.2024, принята к печати 18.10.2024

Резюме

Актуальность. Сочетание сердечной недостаточности (СН) и сахарного диабета 2 типа (СД2Т) считается одним из наиболее распространенных и неблагоприятных дуэтов. Перспективным направлением современных исследований является разработка трансляционных моделей диабетического фенотипа СН и новых методов ее лечения. **Цель.** Изучить влияние окситоцина (Ох) на структурно-функциональные изменения миокарда при моделировании диабетического фенотипа СН. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на половозрелых крысах обоего пола линии Вистар (n = 36): 12 животных — интактные; 24 — основная группа с диабетическим фенотипом СН, смоделированной по новой методике Старченко А. Д. и соавторов (2024). С 28-х по 42-е сутки эксперимента 12 животным основной группы ежедневно вводили Ох в дозе 0,5 Ед/кг массы внутримышечно. У всех оценивали уровень глюкозы, NTproBNP в сыворотке крови, фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии. Материал (сердце, миокард ЛЖ) забирался на 42-е сутки после выведения животных из эксперимента с последующим гистологическим исследованием (световая микроскопия, морфометрия). **Результаты.** Установлено, что введение Ох приводило к снижению уровня гликемии и NTproBNP у животных обоего пола с диабетическим фенотипом СН. Определено более значимое влияние Ох на структурную реорганизацию миокарда ЛЖ в группе самок с СД2Т и СН: снижение объемной плотности (ОП) стромы, увеличение ОП капилляров и трофического индекса. **Заключение.** Продемонстрированы гипогликемический и кардиопротективный эффекты Ох (улучшение трофики и ингибирование фиброза миокарда) при диабетическом фенотипе экспериментальной СН.

Ключевые слова: кардиопротекция, миокард, окситоцин, ремоделирование, сахарный диабет, сердечная недостаточность, эксперимент

Для цитирования: Старченко А.Д., Лискова Ю.В., Стадников А.А. и др. Кардиометаболические эффекты окситоцина при моделировании диабетического фенотипа хронической сердечной недостаточности. *Трансляционная медицина*. 2024; 11(6): 522-531. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-6-522-531. EDN: TJMXSB

CARDIOMETABOLIC EFFECTS OF OXYTOCIN IN MODELING THE DIABETIC PHENOTYPE OF CHRONIC HEART FAILURE

Anastasia D. Starchenko¹, Yulia V. Liskova²,
Alexander A. Stadnikov¹, Anastasia A. Myasnikova¹,
Anastasia A. Fedorenko¹

Corresponding author:
Anastasia D. Starchenko,
Orenburg State Medical University,
Sovetskaya str., 6, Orenburg, Russia, 460000.
E-mail: doctormastenka@mail.ru

¹ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Received 11 August 2024; accepted
18 October 2024

Abstract

Background. The combination of heart failure (HF) and type 2 diabetes mellitus (DM2T) is considered one of the most common and unfavorable duets. A promising area of modern research is the development of translational models of the diabetic phenotype of HF and new methods of its treatment. **The aim.** To study the effect of oxytocin (Ox) on structural and functional changes of the myocardium in modeling the diabetic phenotype of HF. **Materials and methods.** The study was performed on sexually mature rats of both sexes of the Wistar line (n = 36): 12 animals are intact; 24 — the main group with the diabetic phenotype HF, modeled according to the new method of Starchenko AD, et al. (2024). From the 28th to the 42nd day of the experiment, oxytocin was administered daily to 12 animals of the main group at a dose of 0.5 U/kg of body weight intramuscularly, glucose levels, NTproBNP in blood serum, left ventricular ejection fraction (LV) were assessed according to echocardiography. The material (heart, LV myocardium) was taken on the 42nd day after the animals were removed from the experiment, followed by histological examination (microscopy, morphometry). **Results.** It was found that the administration of Ox led to a decrease in the level of glycemia and NTproBNP in animals of both sexes with the diabetic phenotype of HF. A more significant effect of Ox on the structural reorganization of the LV myocardium in the group of females with DM2T and HF was determined: a decrease in the volume density (VD) of the stroma, an increase in VD capillaries and trophic index. **Conclusion.** Hypoglycemic and cardioprotective effects of Ox (improvement of trophic and inhibition of myocardial fibrosis) in diabetic phenotype of experimental HF have been demonstrated.

Key words: cardioprotection, diabetes mellitus, experiment, heart failure, myocardium, oxytocin, remodeling

For citation: Starchenko AD, Liskova YuV, Stadnikov AA, et al. Cardiometabolic effects of oxytocin in modeling the diabetic phenotype of chronic heart failure. Translational Medicine. 2024; 11(6): 522-531. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-6-522-531. EDN: TJMXSB

Список сокращений: ВЖД — высокожировая диета, ДФ — диабетический фенотип, КМЦ — кардиомиоцит, ЛЖ — левый желудочек, ОП — объемная плотность, СД2Т — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, СТЗ — стрептозотоцин, ТЗС — толщина задней стенки, ТИ — трофический индекс, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭСН — экспериментальная сердечная недостаточность, eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота, NP — натрийуретические пептиды, NTproBNP — N-концевой натрийуретический пептид, Ох — окситоцин.

Введение

Важной проблемой современного здравоохранения является преобладание в структуре заболеваемости хронических страданий, генез которых имеет многофакторный характер, отличающийся системностью поражения и коморбидностью [1]. Известно, что СД2Т ухудшает прогноз и снижает выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), при этом является независимым фактором риска ее развития. Ряд исследований последних лет показали общность патогенетических сигнальных путей в формировании СД2Т и ХСН, актуальность комплексного синергетического подхода в терапии данной сочетанной патологии [1, 2].

Сложность патогенетических механизмов ХСН, характерность фенотипического разнообразия и отсутствие доказательной базы по эффективным методам лечения, влияющим на прогноз при большинстве ее вариантов [3], вызывают необходимость в разработке трансляционных моделей заболевания, наиболее приближенных к клинической практике.

Анализ литературных данных показал, что изучение СН и СД 2 типа, а также способов их терапевтической коррекции проводится с использованием экспериментальных моделей отдельных монопатологий (экспериментальной сердечной недостаточности (ЭСН), экспериментального сахарного диабета 2 типа) [4, 5]. Отсутствие комбинированной модели диабетического фенотипа (ДФ) ХСН вызывает трудности по изучению механизмов ее развития и прогрессирования, доклинической апробации новых лекарственных средств. Старченко А. Д. и соавторы (2024) впервые разработали трансляционную модель диабетического фенотипа ЭСН с учетом многофакторности данного заболевания, максимально соответствующую реальной клинической картине [6].

В настоящее время окситоцинергическая система представляет все больший интерес для

экспериментальной и клинической кардиологии. Плейотропные кардиометаболические эффекты окситоцина (Ох) продемонстрированы на моделях с ожирением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ишемией и инфарктом миокарда, атеросклерозом и др. [7]. Локальный синтез Ох в сердце, присутствие окситоциновых рецепторов (OxR) в эндотелии и кардиомиоцитах (КМЦ) демонстрируют важную аутокринно/паракринную роль данного нейропептида [7]. Ох через периферические и центральные механизмы показал гипотензивное, гипогликемическое, антиатерогенное, антиангинальное, антиоксидантное, а также антиапоптотическое и антифибротическое действия на миокард [7]. Значение Ох в кардиопротекции при моделировании ДФ ЭСН является актуальным направлением исследований.

Цель

Изучить влияние Ох на структурно-функциональные изменения миокарда при моделировании диабетического фенотипа (ДФ) ЭСН.

Материалы и методы

Исследование выполнено с учетом принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза (2010/63/EU), и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (№ 256 от 25.09.2020). Для эксперимента использовали половозрелых 12-месячных крыс обоего пола линии Вистар. До достижения 12 месяцев исследуемые животные (n = 36) содержались в стандартных условиях вивария. Случайным образом были сформированы 2 группы: 1-я группа — интактные животные, n = 12 (6 самок и 6 самцов); 2-я группа — для моделирования ДФ ЭСН, n = 24 (12 самок и 12 самцов).

Крысы 1-й группы (контроль) получали стандартное питание вивария на протяжении всего эксперимента. Крысы основной группы содержались на высококалорийной диете (основной корм + 50 г/кг свиного сала + 10 г/кг сливочного масла) в течение 42 суток. Для поэтапного формирования комбинированной патологии животным основной группы выполнялись однократное внутривенное введение 2,5 % раствора никотиамида (Sigma Aldrich, США) в дозе 250 мг/кг и стрептозотоцина (СТЗ) (Sigma Aldrich, США) в дозе 40 мг/кг на 21-е сутки эксперимента (моделирование ЭСД 2 типа), а также ежедневное введение 1 % раствора мезатона («Гедеон Рихтер», Венгрия) в дозе 0,5 мл/кг внутримышечно на фоне физической нагрузки (плавание) в течение

ние 15 минут с 28-х по 42-е сутки эксперимента (моделирование ЭСН). Наряду с мезатоном 12 животным (6 самцов + 6 самок) основной группы вводили раствор окситоцина (Ох) («Геден Рихтер», Венгрия) в дозе 0,5 Ед/кг массы ежедневно внутримышечно на протяжении 14 суток.

В процессе эксперимента животных взвешивали (оценка прироста массы тела), определяли уровень гликемии (перед введением СТЗ и на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е, 21-е сутки после его введения) глюкометром One Touch Select plus с использованием соответствующих тест-полосок (LifeScan, США), определяли уровень N-концевого натрийуретического пептида (NTproBNP) на 35-е и 42-е сутки от начала высокожировой диеты (ВЖД) методом ИФА (Cloud-Clone Corp, Китай), проводили трансторакальную эхокардиографию (ультразвуковой сканер Chinson, Китай) с целью определения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). На 42-е сутки всех животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным рауш-наркозом. После забора сердца измеряли его массу, толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ. Миокард ЛЖ был фиксирован в 10 % забуференном растворе формалина, обезвожен и пропитан парафином. Срезы толщиной 4 мкм выполнялись на микротоме Leica SM2000 R (Германия), фиксированы на стекла с поли-L-лизиновым покрытием («БиоВитрум», Россия) и окрашены гематоксилином Майера и эозином. Было проведено комплексное гистологическое ис-

следование миокарда (световая микроскопия, морфометрический анализ). Фотографирование срезов выполнялось на тринокулярном микроскопе МХ-300Т (MikroOptix, Австрия), на увеличении $\times 400$. На экран внешнего компьютера изображение выводилось через насадку Touptek Photonics. Анализ морфометрических показателей проводили в соответствии с существующими стандартами [8] с использованием программы ImageJ 1.48v (США).

Полученные данные были статистически обработаны с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения данных проверяли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова (при числе данных $n > 50$) и критерия Шапиро-Уилка (при $n < 50$). В случае нормального распределения использовали t-критерий Стьюдента, для оценки достоверности различий между группами при ненормальном распределении применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При оценке физикального статуса животных основной группы были выявлены клинические признаки сердечной недостаточности, сахарного диабета и ожирения: одышка, синюшность кончика носа, лап, ушек (акроцианоз), пастозность

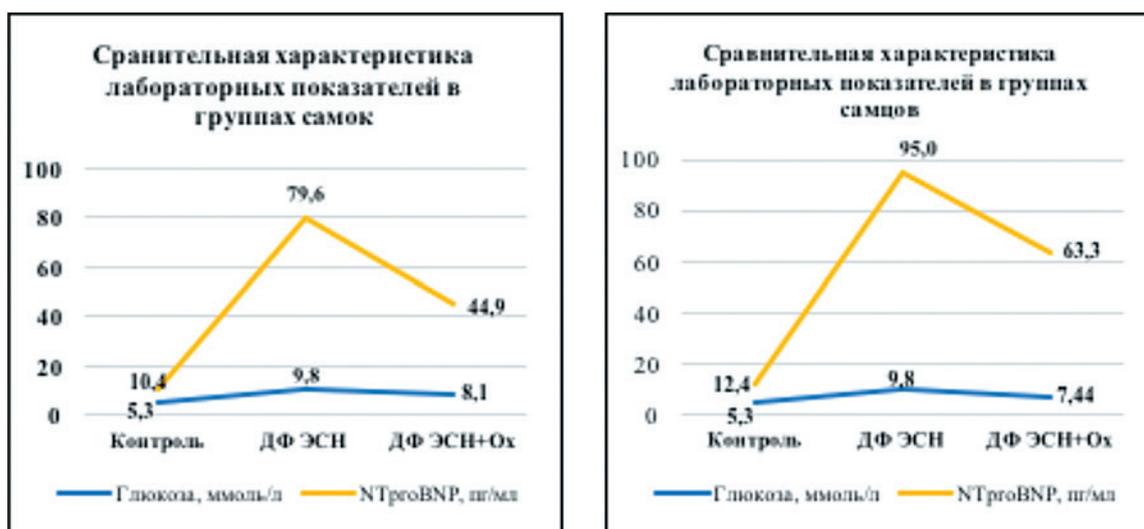


Рис. 1. Сравнительная характеристика лабораторных данных в исследуемых группах животных

Примечание: ДФ ЭСН — диабетический фенотип экспериментальной сердечной недостаточности, Ох — окситоцин.

Figure 1. Comparative characteristics of laboratory data in the studied groups of animals

Note: DPh EHF — a diabetic phenotype of experimental heart failure, Oxy — oxytocin.

Таблица 1. Клинико-лабораторные данные животных основной группы, $M \pm \sigma$ Table 1. Clinical and laboratory data of animals of the main group, $M \pm \sigma$

Показатель	Самки (n = 12)		Самцы (n = 12)	
	ДФ ЭСН (n = 6)	ДФ ЭСН + Ох (n = 6)	ДФ ЭСН (n = 6)	ДФ ЭСН + Ох (n = 6)
Масса тела, 42-е сут. ВЖД, г	464,0 \pm 16,73	430,0 \pm 30,00	688,0 \pm 98,34	688,0 \pm 83,19
Масса сердца, мг	938,0 \pm 87,86	934,0 \pm 95,81	1428,0 \pm 530,59	1396,0 \pm 473,37
ТЗС ЛЖ, мм	1,98 \pm 0,15	2,0 \pm 0,07	2,28 \pm 0,58	2,36 \pm 0,43
Глюкоза, ммоль/л	10,60\pm1,29	8,10\pm1,00*	9,78\pm1,17	7,44\pm1,24*
NTproBNP, пмоль/л	79,56\pm7,16	44,90\pm3,11*	95,35\pm4,25	63,25\pm7,55*

Примечание: ВЖД — высокожировая диета, ТЗС ЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ДФ ЭСН — диабетический фенотип экспериментальной сердечной недостаточности, Ох — окситоцин; * — достоверность различий между самками с ДФ ЭСН и ДФ ЭСН+Ох $p < 0,05$; * — достоверность различий между самцами с ДФ ЭСН и ДФ ЭСН+Ох $p < 0,05$.

Note: HFD — high-fat diet, LV TPW — thickness of the posterior wall of the left ventricle, DPh EHF — diabetic phenotype of experimental heart failure, Ох — oxytocin; * — reliability of differences between females with diabetic phenotype of EHF and diabetic phenotype of EHF +Ох $p < 0,05$; * — the reliability of differences between males with diabetic phenotype of EHF and diabetic phenotype of EHF +Ох, $p < 0,05$.

конечностей после введения мезатона и плавание; изменения в пищевом поведении (возросла потребность в воде после введения СТЗ, увеличились количество и кратность приемов пищи); снижение подвижности и активности по мере увеличения массы тела. Прирост массы тела к 42-м суткам ВЖД в основной группе составил в среднем 155,7 % у самцов (269,7 \pm 24,01/688,3 \pm 98,4 г, $p = 0,000007$) и 114,8 % у самок (216,2 \pm 14,6/464,0 \pm 16,7 г, $p < 0,001$) в сравнении с интактными животными. Установлено увеличение массы сердца (807,4 \pm 48,3/938,0 \pm 87,6 мг, $p = 0,019$ — контроль/ДФ ЭСН самки; 957,5 \pm 56,2/1428,0 \pm 53,6 мг, $p = 0,029$ — контроль/ДФ ЭСН самцы) и ТЗС ЛЖ (1,0 \pm 0,2/1,4 \pm 0,15 мм, $p = 0,85$ — контроль/ДФ ЭСН самки; 1,28 \pm 0,5/3,01 \pm 0,4 мм, $p = 0,012$ — контроль/ДФ ЭСН самцы) с более выраженными изменениями в группе самцов с ДФ ЭСН в сравнении с самками и группой контроля. Кроме того, отмечалась стойкая умеренная гипергликемия на протяжении всего исследования у крыс с ДФ ЭСН в отличие от животных группы контроля (рис. 1) ($p = 0,000022$ — самки; $p = 0,00000$ — самцы). Также наблюдалось повышение концентрации NTproBNP (пмоль/л) в сыворотке крови у животных основной группы ($p = 0,045$ — самки; $p = 0,00000$ — самцы) в отличие от интактных (рис. 1). Наряду с ростом концентрации NTproBNP диагностировалось снижение ФВ ЛЖ у животных с ДФ ЭСН по данным

эхокардиографии (68,74 \pm 14,11/54,18 \pm 10,13 % — самки; 70,61 \pm 16,23/56,01 \pm 9,74 % — контроль/ДФ ЭСН самцы).

По массометрическим показателям (масса тела животных, масса сердца, ТЗС ЛЖ) достоверных различий на фоне введения Ох не выявлено. При этом влияние Ох способствовало ряду кардиометаболических изменений и структурно-функциональной реорганизации миокарда ЛЖ у крыс обоего пола с ДФ ЭСН (табл. 1, 2). Дотация Ох приводила к снижению уровня гликемии ($p = 0,0091$ — самки; $p = 0,0034$ — самцы) и NTproBNP ($p = 0,049$ — самки; $p = 0,000$ — самцы) у животных независимо от пола (табл. 1).

Миокард ЛЖ экспериментальных животных был комплексно изучен методами световой микроскопии и подвергнут морфометрическому анализу, который выявил ряд особенностей (рис. 2). При моделировании ДФ ЭСН развивались значимые структурные изменения в миокарде ЛЖ: фенотипическая гетероморфность КМЦ и их ядер (рис. 2А), разрушение комплексов сердечных миоцитов, разволокнение, отек миокарда (рис. 2А, В), фиброз стромальных соединительнотканых компонентов (рис. 2В). Кроме того, встречались участки венозного и капиллярного полнокровия (сладж эритроцитов в просвете капилляров) (рис. 2В, С).

Действие Ох характеризовалось увеличением диаметра КМЦ ($p = 0,000/p = 0,095$ самцы/самки)

и их ядер ($p = 0,000/0,063$ самцы/самки) у животных обоего пола с ДФ ЭСН (табл. 2). При этом в миокарде самок на фоне введения Ох происходило снижение объемной плотности (ОП) стромы ($p = 0,018$), увеличение ОП капилляров ($p = 0,014$), как следствие, увеличение трофического индекса (ТИ) ($p = 0,030$). У самцов достоверных различий по данным показателям не выявлено, однако наблюдалась тенденция к увеличению ОП капилляров и снижению ОП стромальных соединительнотканых компонентов (табл. 2).

Важно отметить наличие половых различий в эффектах Ох на миокард при ДФ ЭСН. Установлено более выраженное снижение ОП стромы ($p = 0,004$), увеличение ОП сердечных миоцитов ($p = 0,064$) и капилляров ($p = 0,079$) у особей женского пола в сравнении с мужскими.

Обсуждение

В представленной работе впервые была использована новая трансляционная модель диабетического фенотипа ХСН для изучения фармакологических эффектов Ох. Данный способ отличается от представленных в литературе [6] физиологичностью, низкой травматичностью, легкодоступностью и оригинальностью создания комбинированной модели ДФ ЭСН.

В изобретении учтены многофакторность и сложность звеньев патогенеза ДФ ХСН. Моделирование на 12-месячных крысах обоего пола позволяет учитывать фактор старения в ремоделировании миокарда, а также особенности, связанные с половой принадлежностью. Под влиянием ВЖД отмечается стабильный набор веса крыс в течение всего периода наблюдения. Это приводит к раз-

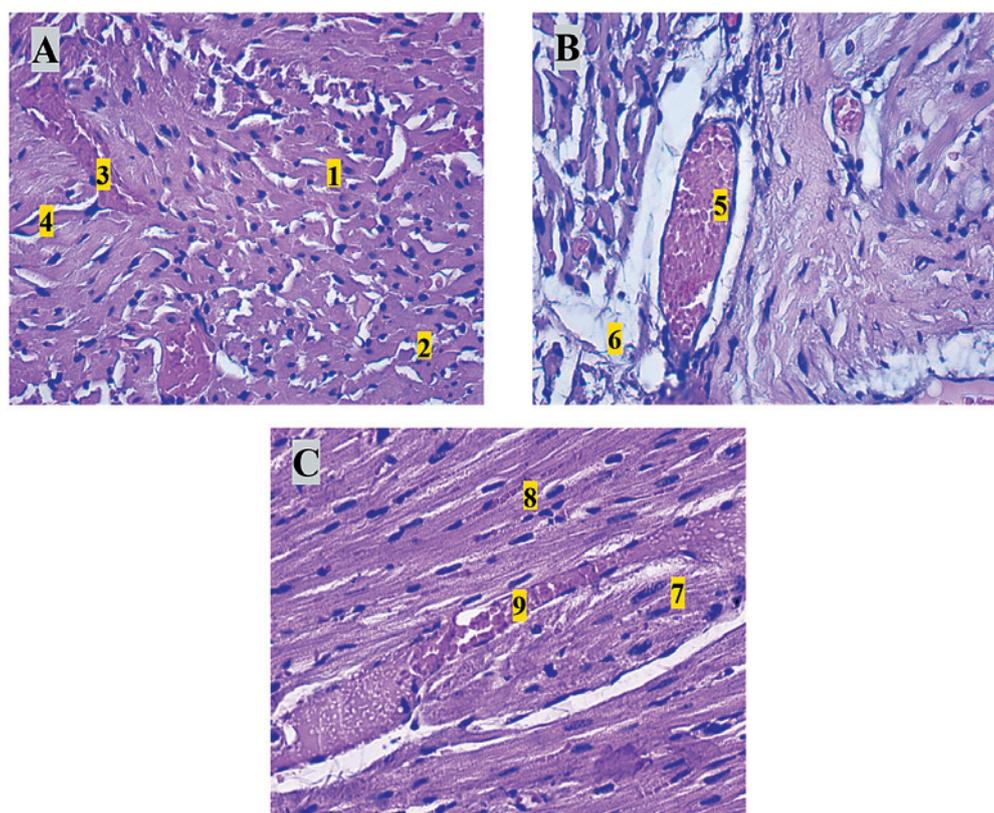


Рис. 2. Фрагменты миокарда ЛЖ крыс с диабетическим фенотипом ХСН. Окраска — гематоксилин Майера и эозин, $\times 400$

A: 1 — гетероморфность кардиомиоцитов, 2 — отек, 3 — анастомоз гемокapилляра, 4 — синусоиды; B: 5 — расширенная венула со сладжированными эритроцитами, 6 — периваскулярный фиброз; C: 7 — гипертрофированные кардиомиоциты, 8 — полиморфизм ядер, 9 — сладж эритроцитов в просвете расширенной синусоиды.

Figure 2. Fragments of LV myocardium of rats with diabetic phenotype of chronic heart failure. Staining of Mayer's hematoxylin and eosin, $\times 400$

A: 1 — heteromorphism of cardiomyocytes, 2 — edema, 3 — anastomosis of the hemocapillary, 4 — sinusoids; B: 5 — dilated venule with sluggish erythrocytes, 6 — perivascular fibrosis; C: 7 — hypertrophied cardiomyocytes, 8 — polymorphism of nuclei, 9 — sludge of erythrocytes in the lumen of the expanded sinusoid.

Таблица 2. Морфометрический анализ миокарда ЛЖ крыс с диабетическим фенотипом экспериментальной сердечной недостаточности, М±σ

Table 2. Morphometric analysis of LV myocardium of rats with diabetic phenotype of experimental heart failure, M±σ

Показатель	Самки (n = 12)		Самцы (n = 12)	
	ДФ ЭСН (n = 6)	ДФ ЭСН + Ох (n = 6)	ДФ ЭСН (n = 6)	ДФ ЭСН + Ох (n = 6)
d КМЦ, мкм	11,97±1,19	12,35±1,13	9,94±0,86	11,45±1,09*
d ядер КМЦ, мкм	3,01±0,64	3,22±0,51	2,44±0,32	2,89±0,39*
ОП КМЦ, %	52,29±5,54	54,79±4,15^x	49,83±4,64	51,70±3,03
ОП стромы, %	44,66±4,59	39,25±3,65^x	47,56±5,47	44,05±3,30
ОП капилляров, %	3,38±1,43	5,96±2,42^x	3,92±1,32	4,25±1,78
ТИ (ОП кап/ОП стромы)	0,07±0,03	0,12±0,06^x	0,08±0,03	0,08±0,04

Примечание: ДФ ЭСН — диабетический фенотип экспериментальной сердечной недостаточности, Ох — окситоцин; ^x — достоверность различий между самками с ДФ ЭСН и с ДФ ЭСН+Ох $p < 0,05$; * — достоверность различий между самцами с ДФ ЭСН и с ДФ ЭСН+Ох $p < 0,05$.

Note: DPh EHF — diabetic phenotype of experimental heart failure, Ох — oxytocin; ^x — reliability of differences between females with diabetic phenotype of EHF and diabetic phenotype of EHF +Ох $p < 0,05$; * — the reliability of differences between males with diabetic phenotype EHF and diabetic phenotype of EHF +Ох, $p < 0,05$.

витию алиментарного ожирения и, как следствие, инсулинорезистентности, что является одним из ключевых механизмов формирования СД 2 типа. Использование в качестве цитотоксического агента СТЗ обосновано тем, что он избирательно проникает в β-клетки посредством переносчика GLUT-2. В сравнении с другими диабетогенными цитостатиками он менее панкреатотоксичен, следовательно, обеспечивается более высокая жизнеспособность исследуемых животных, также с целью цитопротекции перед введением СТЗ выполняется инъекция никотинамида.

Под воздействием мезатона в сочетании с регулярной физической активностью происходит стимуляция α-адренорецепторов с развитием генерализованной вазоконстрикции, приводящей к повышению общего периферического сопротивления, а также увеличению пост- и преднагрузки и повышению системного артериального давления. Применение мезатона в комбинации с ежедневным плаванием до утомления в течение 14 дней приводит к длительной гиперактивации нейрогуморальных систем (симптоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой), увеличению потребности миокарда в кислороде и последующему истощению адаптационных механизмов в организме животного, стойкой реорганизации миокарда и развитию ХСН.

Представленный способ позволяет воспроизвести естественное развитие диабетического фенотипа ХСН с учетом патогенетических особенностей его формирования, подобных тем, что присутствуют у пациентов в реальной клинической практике, а также апробировать различные средства его лечения.

В настоящее время на клеточных культурах и моделях животных с разной сердечно-сосудистой патологией показан многофункциональный потенциал нейрогормона/нейромедиатора/нейромодулятора Ох [7]. Биомолекула Ох продемонстрировала кардиопротективное, антидиабетическое, иммуномодулирующее и анаболическое действия [7, 9, 10]. Экспрессия гена Ох, ОхR за пределами гипоталамуса обнаружена в широком спектре клеток и тканей. Помимо его центрального синтеза, установлена локальная секреция Ох в сердце, желудочно-кишечном тракте, половых и эндокринных органах [11].

При изучении эффектов Ох на новой экспериментальной модели ДФ ЭСН в нашем исследовании получены важные результаты. Установленный нами гипогликемический эффект Ох, а также его способность предотвращать инсулинорезистентность согласуются с данными исследователей, продемонстрировавших, что Ох стимулирует поглощение глюкозы скелетными мышцами

[12], жировой тканию [13], активирует экспрессию мРНК глюконеогенеза и гликолиза в печени [14]. В других работах показано прямое стимулирующее действие Ох на секрецию инсулина и глюкогона в поджелудочной железе [15]. Кроме того, Ох усиливает поглощение глюкозы КМЦ независимо от инсулина через киназный путь, активируя фосфоинозитид-3-киназу (PI3K) [15].

В ряде исследований установлена тесная связь Ох с сигнальными путями натрийуретических пептидов и NO-зависимыми механизмами вазодилатации, участвующими в сердечно-сосудистом гомеостазе [16]. J. Gutkowska и соавторы (2009) показали, что экспрессия Ох, ОхR, натрийуретических пептидов (NP) и eNOS снижается более чем на 50 % в сердцах мышей с СД 2 типа (db/db), что свидетельствует об ингибировании защитной системы Ох-NP-NO в условиях гипергликемии [17]. Снижение уровня NTproBNP в сыворотке крови при введении Ох у животных с ДФ ЭСН в нашем исследовании согласуется с данными E. Plante и коллег (2015), продемонстрировавших, что Ох нормализовал экспрессию ОхR, предсердного и мозгового NP, предотвращал систолическую и диастолическую дисфункцию в миокарде мышей с ожирением и СД [18]. В исследовании M. Jankowski и соавторов (2020) снижение уровня NP на фоне введения Ох также установлено при ишемическом повреждении миокарда [7].

Многочисленные исследования трех последних десятилетий показали, что Ох обладает анорексигенным действием, регулируя состав мышечной/жировой массы тела [19]. Введение Ох способствовало снижению веса после 4–8-недельного периода лечения у мышей, страдающих ожирением, вызванным диетой, на $\approx 4,5$ – $4,9$ %, у крыс на $\approx 4,9$ – $8,7$ %, у макак-резус на $\approx 3,3$ % и у людей с ожирением на $\approx 9,3$ % [20]. Полученные данные свидетельствуют о достаточно скромной роли Ох в снижении веса тела, и, вероятно, длительная терапия позволит достичь более значимого эффекта. В проводимом нами исследовании не получено снижение массы тела у животных с ДФ ЭСН при введении Ох, что, на наш взгляд, связано с небольшой дозой препарата и коротким периодом его воздействия. Вместе с тем, хотелось бы отметить положительную тенденцию в снижении массы тела и сердца в группе самок с ДФ ЭСН под действием Ох, что согласуется с результатами других работ, подчеркивающих наличие полового и возрастного диморфизма его эффектов [20]. Избыточное накопление жировой ткани способствует снижению активности окситоцинергической системы сердца [21]. M. Jankowski и коллеги (2020) описали

потенцирующее действие эстрогенов на секрецию Ох (повышая экспрессию ОхR и стимулируя его высвобождение), а у андрогенов — ингибирующее влияние [7].

Ох влияет на поврежденный миокард через центральные и периферические механизмы с участием ОхR. Самая высокая концентрация Ох, измеренная с помощью радиоиммунного анализа, обнаружена в правом предсердии, что сопоставимо с содержанием Ох в гипоталамусе, при этом наиболее низкие уровни определены в желудочках сердца [22]. H. Kobayashi и соавторы (2009) и M. Jankowski и коллеги (2010) при моделировании ИМ продемонстрировали антиапоптотический, проангиогенный и антифибротический эффекты Ох на поврежденный миокард, характеризующиеся активацией протеинкиназ Akt, ERK1/2 и STAT3, а также eNOS, и вместе с тем ингибированием экспрессии фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкина (IL): IL-1 β и IL-6 [23, 24]. В нашей работе морфологический анализ миокарда крыс с ДФ ЭСН и введением Ох показал значимые цитопротективные эффекты нейропептида. Установлено, что под действием Ох происходило ингибирование фиброза (снижение ОП стромы) и активация васкулогенеза (увеличение ОП капилляров) в миокарде экспериментальных животных, что согласуется с результатами K. Garratt и соавторов (2017) и J. Dyavanapalli и коллег (2020) [25, 26]. Вместе с тем, хотелось бы отметить полученные в проделанной работе значимые половые различия в реализации кардиопротективного действия Ох на миокард. У самок крыс с ДФ ЭСН при введении Ох наблюдалось существенное увеличение ОП КМЦ и капилляров, трофического индекса с одновременным снижением ОП стромы. При этом у самцов с ДФ ЭСН выявлялось значимое увеличение диаметра КМЦ и их ядер, и только положительная тенденция в снижении ОП стромы и увеличении ОП КМЦ и капилляров. Данный факт можно объяснить как пол-специфическим ответом на ишемию миокарда, так и особой для каждого пола модуляцией сигнального пути Ох [27], тонкие механизмы которого требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, представленная новая трансляционная модель диабетического фенотипа хронической сердечной недостаточности может быть применена для изучения патогенетических механизмов развития и прогрессирования данной патологии, а также апробации эффективных методов ее профилактики и лечения. Установленные поло-

вые различия в кардиопротективных эффектах окситоцина при диабетическом фенотипе ЭСН сложно объяснить только влиянием половых гормонов и экспрессией генов половых хромосом. Вероятно, более глубокое представление о половом диморфизме в развитии ХСН может помочь в разработке успешной гендер-специфической терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Финансирование из средств университетского гранта ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России № ГР/2021/230/2/11 от 11.05.2021. / Financing from a university grant No. GR/2021/230/2/11 от 11.05.2021.

Список литературы / References

- Oganov RG, Denisov EN, Simanenkov VI, et al. Clinical recommendations. Comorbid pathology in clinical practice. Cardiovascular therapy and prevention. 2017; 16(6):5–56. In Russian [Оганов Р.Г., Денисов Е.Н., Симаненков В.И. и др. Клинические рекомендации. Коморбидная патология в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(6):5–56]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
- Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Heart Failure Society of America. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. Circulation. 2019; 140(7):294–324. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000691.
- Packer M. Heart Failure: The Most Important, Preventable, and Treatable Cardiovascular Complication of Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2018; 41(1):11–13. DOI: 10.2337/dci17-0052.
- Liskova YuV, Salikova SP, Stadnikov AA. Experimental models of heart failure: the state of the issue and the results of their own research. Morphological statements. 2014; 22(1):46–53. In Russian [Лискова Ю.В., Саликова С.П., Стадников А.А. Экспериментальные модели сердечной недостаточности: состояние вопроса и результаты собственного исследования. Морфологические ведомости. 2014; 22(1):46–53]. DOI: 10.20340/mv-mn.
- Samotruева MA, Sergalievа MU. Diabetes mellitus: features of experimental modeling. Astraxanskij medicinskij zhurnal=Astrakhan Medical Journal. 2019; 14(3):45–57. In Russian [Самотруева М.А., Сергалиева М.У. Сахарный диабет: особенности экспериментального моделирования. Астраханский медицинский журнал. 2019; 14(3):45–57]. DOI: 10.17021/2019.14.3.45.57.
- Starchenko AD, Liskova YuV, Stadnikov AA, et al. A method for creating a translational model of the diabetic phenotype of chronic heart failure. Patent on the application #2023134946, 21.12.2023. In Russian [Старченко А.Д., Лискова Ю.В., Стадников А.А. и др. Способ создания трансляционной модели диабетического фенотипа хронической сердечной недостаточности. Патент по заявке № 2023134946 от 21.12.2023].
- Jankowski M, Broderick TL, Gutkowska J. The role of oxytocin in cardiovascular protection. Frontiers in psychology. 2020; 11:516048. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.02139.
- Avtandilov GG. Medical morphometry. M.: Medicina, 1990. 384 p. In Russian [Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 384 с. ISBN 5-225-00753-8].
- Yamamoto S, Noguchi H, Takeda A, et al. Changes in endogenous oxytocin levels and the effects of exogenous oxytocin administration on body weight changes and food intake in polycystic ovary syndrome model rats. International journal of molecular sciences. 2022; 23(15):8207. DOI: 10.3390/ijms23158207.
- Klement J, Ott V, Rapp K, et al. Oxytocin improves β -cell responsivity and glucose tolerance in healthy men. Diabetes. 2017; 66(2):264–271. DOI: 10.2337/db16-0569.
- Ding C, Leow MS, Magkos F. Oxytocin in metabolic homeostasis: implications for obesity and diabetes management. Obesity Reviews. 2019; 20(1):22–40. DOI: 10.1111/obr.12757.
- Zhang L, Zhao Y, Ning Y, et al. Ectopical expression of FABP4 gene can induce bovine muscle-derived stem cells adipogenesis. Biochem Biophys Res Commun. 2017; 482:352–358. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.11.067.
- Gajdosechova L, Krskova K, Segarra AB, et al. Hypo-oxytocinaemia in obese Zucker rats relates to oxytocin degradation in liver and adipose tissue. J Endocrinol. 2014; 220:333–343. DOI: 10.1530/JOE-13-0417.
- Altirriba J, Poher A-L, Caillon A, et al. Divergent effects of oxytocin treatment of obese diabetic mice on adiposity and diabetes. Endocrinology. 2014; 155: 4189–4201. DOI: 10.1210/en.2014-1466.
- Florian M, Jankowski M, Gutkowska J. Oxytocin increases glucose uptake in neonatal rat cardiomyocytes. Endocrinology. 2020; 151:482–491. DOI: 10.1210/en.2009-0624.
- Houshmand F, Faghihi M, Zahedi S. Role of atrial natriuretic peptide in oxytocin induced cardioprotection. Heart Lung Circ. 2015 Jan; 24(1):86–93. DOI: 10.1016/j.hlc.2014.05.023.

17. Gutkowska J, Broderick TL, Bogdan D, et al. Downregulation of oxytocin and natriuretic peptides in diabetes: possible implications in cardiomyopathy. *J Physiol.* 2009 Oct 1; 587(Pt 19):4725–36. DOI: 10.1113/jphysiol.2009.176461.

18. Plante E, Menaouar A, Danalache BA, et al. Oxytocin treatment prevents the cardiomyopathy observed in obese diabetic male db/db mice. *Endocrinology.* 2015 Apr; 156(4):1416–28. DOI: 10.1210/en.2014-1718.

19. Camerino C. The Long Way of Oxytocin from the Uterus to the Heart in 70 Years from Its Discovery. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 29; 24(3):2556. DOI: 10.3390/ijms24032556.

20. Olszewski PK, Noble EE, Paiva L, et al. Oxytocin as a potential pharmacological tool to combat obesity. *J Neuroendocrinol.* 2022 Sep; 34(9):e13106. DOI: 10.1111/jne.13106.

21. Kerem L, Lawson EA. Oxytocin, Eating Behavior, and Metabolism in Humans. *Handb Clin Neurol.* 2021; 180:89–103. DOI: 10.1016/B978-0-12-820107-7.00006-9.

22. Jankowski M, Hajjar F, Kawas SA, et al. Rat heart: a site of oxytocin production and action. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Nov 24; 95(24):14558–63. DOI: 10.1073/pnas.95.24.14558.

23. Kobayashi H, Yasuda S, Bao N, et al. Postinfarct treatment with oxytocin improves cardiac function and remodeling via activating cell-survival signals and angiogenesis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009 Dec; 54(6):510–519. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181bfac02.

24. Jankowski M, Bissonauth V, Gao L, et al. Anti-inflammatory effect of oxytocin in rat myocardial infarction. *Basic Res Cardiol.* 2010 Mar; 105(2):205–18. DOI: 10.1007/s00395-009-0076-5.

25. Garrott K, Dyavanapalli J, Cauley E, et al. Chronic activation of hypothalamic oxytocin neurons improves cardiac function during left ventricular hypertrophy-induced heart failure. *Cardiovasc Res.* 2017 Sep 1; 113(11):1318–1328. DOI: 10.1093/cvr/cvx084.

26. Dyavanapalli J, Rodriguez J, Rocha dos Santos C, et al. Activation of oxytocin neurons improves cardiac function in a pressure-overload model of heart failure. *JACC. Basic Transl. Sci.* 2020; 5(5):484–497. DOI: 10.1016/j.jacbs.2020.03.007.

27. Stone G, Choi A, Meritxell O, et al. Sex differences in gene expression in response to ischemia in the human left ventricular myocardium. *Hum Mol Genet.* 2019 May 15; 28(10):1682–1693. DOI: 10.1093/hmg/ddz014.

Информация об авторах:

Старченко Анастасия Дмитриевна, ассистент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Лискова Юлия Владимировна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова;

Стадников Александр Абрамович, д.б.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Мясникова Анастасия Алексеевна, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Федоренко Анастасия Александровна, студент 4 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Authors information

Anastasia D. Starchenko, Assistant of the Department of Internal Medicine, Orenburg State Medical University;

Yulia V. Liskova, MD, Professor of the Department of Faculty Therapy of the Faculty of Medicine, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University;

Alexander A. Stadnikov, PhD, DB, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Orenburg State Medical University;

Anastasia A. Myasnikova, 6th year student of the Faculty of Medicine, Orenburg State Medical University;

Anastasia A. Fedorenko, 4th year student of the Pediatric Faculty, Orenburg State Medical University.