



УДК 616-092

DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-3-152-162

## ДИЕТА-ИНДУЦИРОВАННЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ НЕ ОКАЗЫВАЕТ ВЛИЯНИЯ НА ПОСТИШЕМИЧЕСКУЮ СОКРАТИТЕЛЬНУЮ СПОСОБНОСТЬ МИОКАРДА КРЫСЫ

Н.В. Нарыжная, А.В. Мухомедзянов, И.А. Деркачев, Б.К. Курбатов, М. Килин, А. Кан, А.Е. Граб, Л.Н. Маслов

Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012

### Основные положения

- Диета-индуцированный метаболический синдром не приводит к нарушению митохондриального дыхания и усугублению нарушений сократительной функции миокарда крыс.
- Сохранность сократительной функции может быть связана с окислением субстратов II комплексов дыхательной цепи митохондрий. Можно предположить, что начальные метаболические изменения доноров не являются значимым препятствием для трансплантации миокарда.

<b>Актуальность</b>	Устойчивость тканей к острой ишемии является важной проблемой медицинской науки в целом и трансплантологии в частности. При этом нарушения углеводного и липидного обмена могут быть причиной снижения устойчивости органов к ишемии, а высокая распространенность в популяции подобных нарушений представляет важную проблему сохранности трансплантируемого органа.
<b>Цель</b>	Оценка влияния экспериментального метаболического синдрома (МС) на выраженность сократительной дисфункции миокарда при реперфузии, связи сократимости миокарда при МС с дыханием митохондрий.
<b>Материалы и методы</b>	Исследование выполнено на крысах Вистар. МС моделировали содержанием крыс на высокоуглеводной высокожировой диете 12 недель. Оценку постишемической сократимости миокарда проводили на модели острой коронароокклюзии-реперфузии <i>in vivo</i> эхокардиографически и на модели ишемии-реперфузии изолированного сердца. Митохондрии выделяли дифференциальным центрифугированием из зоны ишемии после острой коронароокклюзии-реперфузии. Оценивали дыхание митохондрий в присутствии малата, пирувата и сукцината.
<b>Результаты</b>	Содержание крыс на диете в течение 12 недель приводило к формированию ожирения, гипертензии, повышению в крови содержания глюкозы, триглицеридов, лептина и адипонектина, то есть к формированию МС. Параметры сокращения миокарда до моделирования ишемии как <i>in vivo</i> , так и на модели изолированного сердца не различались. Митохондрии крыс с МС отличались большей эффективностью дыхания АДФ/О как на NAD <sup>+</sup> -, так и FAD <sup>+</sup> -зависимых субстратах. Острая коронароокклюзия-реперфузия <i>in vivo</i> приводила к снижению сократительной и насосной функции миокарда, подавлению дыхания митохондрий в равной степени в группе контрольных животных и животных с МС. Сходные данные получены на модели изолированного сердца. Установлена обратная корреляционная связь эффективности дыхания митохондрий крыс с МС в присутствии FAD <sup>+</sup> -зависимого субстрата с величиной конечного систолического объема в поздние сроки реперфузии. Подобной взаимосвязи не наблюдали у крыс контрольной группы.
<b>Заключение</b>	Полученные результаты позволяют предположить, что диета-индуцированный МС не приводит к нарушению митохондриального дыхания и усугублению нарушений сократительной функции миокарда. Сохранность сократительной функции может быть взаимосвязана с окислением субстратов II комплексов дыхательной цепи митохондрий. Можно заключить, что начальные метаболические изменения доноров не являются значимым препятствием для трансплантации миокарда.
<b>Ключевые слова</b>	Миокард • Ишемия • Реперфузия • Метаболический синдром

Поступила в редакцию: 24.03.2025; поступила после доработки: 24.04.2025; принята к печати: 17.05.2025

Для корреспонденции: Михаил Килин, kilin112233@gmail.com; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012

Corresponding author: Kilin Mikhail, kilin112233@gmail.com; address: 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

## DIET-INDUCED METABOLIC SYNDROME DOES NOT AFFECT POSTISCHEMIC CONTRACTILITY OF THE RAT MYOCARDIUM

N.V. Naryzhnaya, A.V. Mukhomedzyanov, I.A. Derkachev, B.K. Kurbatov, M. Kilin, A. Kan, A.E. Grab, L.N. Maslov

Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

### Highlights

- Diet-induced metabolic syndrome does not lead to mitochondrial respiration impairment and worsening of contractile dysfunction of the rat myocardium.
- Preservation of contractile function may be associated with substrate oxidation by complex II of the mitochondrial respiratory chain. It can be assumed that the initial metabolic changes of donors are not a significant obstacle to myocardial transplantation.

**Background** Tissue resistance to acute ischemia is an important problem of medical science in general and transplantology in particular. At the same time, carbohydrate and lipid metabolism disorders can cause a decrease in organ resistance to ischemia, and the high prevalence of such disorders in the population is an important problem for the preservation of the transplanted organ.

**Aim** To assess the effect of experimental metabolic syndrome (MS) on the severity of myocardial contractile dysfunction during reperfusion, and the relationship between myocardial contractility in MS and mitochondrial respiration.

**Methods** The study was performed on Wistar rats. Metabolic syndrome (MS) was modeled by feeding rats of a high-carbohydrate, high-fat diet for 12 weeks. Post-ischemic myocardial contractility was assessed using an *in vivo* model of acute coronary occlusion-reperfusion (ACR) echocardiography and an isolated heart ischemia-reperfusion model. Mitochondria were isolated by differential centrifugation from the ischemic zone after ACR. Mitochondrial respiration was assessed in the presence of malate, pyruvate, and succinate.

**Results** Keeping rats on a diet for 12 weeks led to the formation of obesity, hypertension, increased blood glucose, triglyceride, leptin, and adiponectin levels, i.e., to the metabolic syndrome formation. Myocardial contraction parameters before ischemia modeling both *in vivo* and in the isolated heart model did not differ. Mitochondria of rats with MS were distinguished by greater efficiency of ADP/O respiration on both NAD<sup>+</sup> and FAD<sup>+</sup>-dependent substrates. ACR *in vivo* led to a decrease in the contractile and pumping function of the myocardium, suppression of mitochondrial respiration equally in the group of control animals and animals with MS. Similar data were obtained in the isolated heart model. An inverse correlation link was established between the efficiency of mitochondrial respiration in rats with MS in the presence of a FAD<sup>+</sup>-dependent substrate and the value of the end-systolic volume at late stages of reperfusion. Such a relationship was not observed in the control group rats.

**Conclusion** The obtained results suggest that diet-induced MS does not lead to mitochondrial respiration impairment and aggravation of myocardial contractile dysfunction. Preservation of contractile function may be associated with oxidation of substrates by complex II of the mitochondrial respiratory chain. It can be assumed that the initial metabolic changes in donors are not a significant obstacle to myocardial transplantation.

**Keywords** Myocardium • Ischemia • Reperfusion • Metabolic syndrome

Received: 24.03.2025; received in revised form: 24.04.2025; accepted: 17.05.2025

### Список сокращений

ИР – ишемия-реперфузия    МС – метаболический синдром  
ЛЖ – левый желудочек    ОКР – острая коронароокклюзия-реперфузия

## Введение

Важной проблемой трансплантологии является повышение устойчивости трансплантатов к гипоксии, обусловленной процедурами его извлечения и транспортировки. Одним из ведущих патогенетических факторов острой сердечной недостаточности в посттрансплантационном периоде выступают ишемическое-реперфузионное повреждение и тесно сопряженная с ним сократительная дисфункция миокарда [1]. Следует учитывать, что метаболические нарушения широко распространены в популяции и сопровождают сердечно-сосудистую патологию в значительном числе случаев [2]. Вместе с тем данные о влиянии нарушения углеводного и липидного обмена на устойчивость тканей к ишемии противоречивы. Установлено, что ожирение и метаболические нарушения способствуют повышению частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако многие исследователи не отмечают усугубления ишемического-реперфузионного повреждения миокарда у пациентов или экспериментальных животных с метаболическим синдромом (МС) [3–6]. Можно предполагать, что отсутствие влияния МС на сократимость миокарда при реперфузии может быть связано со способностью кардиомиоцитов утилизировать углеводные субстраты.

**Целью настоящего исследования** стала оценка влияния экспериментального метаболического синдрома на выраженность сократительной дисфункции миокарда при реперфузии, связи сократимости миокарда при МС с дыханием митохондрий.

## Материалы и методы

Исследование выполнено на 35 крысах-самцах Вистар вивария НИИ кардиологии Томского НИМЦ с исходной массой 250–300 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 201 от 30 июня 2020 г.).

Животные были разделены на две экспериментальные группы. Контролем ( $n = 18$ ) служили крысы, содержащиеся в стандартных условиях вивария при свободном доступе к корму и воде, режиме день/ночь (12/12ч). Животных опытной группы (диета-индуцированный МС,  $n = 17$ ) содержали в течение 84 дней на высокоуглеводной высокожировой диете с заменой питьевой воды на 20% раствор фруктозы. Состав корма для высокоуглеводной высокожировой диеты: белки – 16%, жиры – 21%, углеводы – 46% (в том числе фруктоза – 17%), холестерин – 0,125%, холиевая кислота – 0,5% [7]. После окончания диеты животных выдерживали в течение недели на стандартной диете и обычной питьевой воде, чтобы исключить осмотический компонент повышения артериального давления из-за потребления фруктозы. Критериями развития метаболического синдрома считали увеличение массы животного (для взвешивания животных использовали весы DL-120 (AND, Япония)), массы абдоминального жира (взвешивание проводили на ве-

сах ML-100 (AND, Япония)), развитие артериальной гипертензии, увеличение содержания триглицеридов в сыворотке крови, гипергликемии, развитие состояния инсулинорезистентности по значимому повышению индекса Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), лептинемии.

Устойчивость миокарда крыс к ишемии оценивали на моделях острой коронароокклюзии-реперфузии (ОКР) и глобальной ишемии-реперфузии изолированного сердца. Для моделирования ОКР крысы были наркотизированы хлоралозой (60 мг/кг, внутривенно (Sigma, Япония)) и подключены к аппарату искусственной вентиляции легких SAR-830 Series Small Animal Ventilator (CWE, США). Выполняли левостороннюю торакотомию, на левую нисходящую коронарную артерию накладывали лигатуру на 1–2 мм ниже ушка левого предсердия на 45 мин, после чего лигатуру ослабляли для реперфузии [8]. Исследования сократительной функции сердца при ОКР проводили эхокардиографически с помощью диагностической системы для экспериментальных животных Vevo3100 LT (VisualSonics, Канада) с использованием датчика MX201 (VisualSonics, Канада) с базовой частотой 12,5 МГц. Измерения проводили перед ишемией, на 20 и 90 мин реперфузии. 2D-изображения левого желудочка (ЛЖ) были получены в парастеральных проекциях по длинной и коротким осям ЛЖ (на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки ЛЖ). Анализ полученных изображений производили с помощью программного обеспечения VEVO LAB (VisualSonics, Канада). Оценку фракции выброса (%), конечного систолического (мкл) и конечного диастолического (мкл) объема ЛЖ, ударного объема ЛЖ (мкл) и сердечного выброса (мкл) производили с использованием метода «площадь – длина». Нарушения локальной сократимости оценивали в парастеральной позиции по длинной оси левого желудочка, уточняли выраженность нарушения в позициях по короткой оси. Участок левого желудочка считали гипокинетичным (гипокинезия), если сохранялось центростремительное систолическое движение стенки ЛЖ, но степень систолического утолщения стенки составляла менее 40% по отношению к исходному состоянию, акинетичным – при отсутствии систолического утолщения стенки, дискинетичным – при истончении и систолическом выбухании стенки ЛЖ. Сегменту с нормальным кинезом присваивали 1 балл, гипокинетичному – 2 балла, акинетичному – 3 и дискинетичному – 4. Индекс нарушения локальной сократимости в 16-сегментной модели ЛЖ оценивали как сумму баллов всех оцененных сегментов к общему количеству оцененных сегментов.

После 2 ч реперфузии из наружной сонной артерии брали образцы крови, которые центрифугировали при 3 000 об/мин, отбирали сыворотку крови и хранили при  $-70$  °С для определения параметров глюкозы, триглицеридов, холестерина, (АО «Вектор-Бест»,

Россия), инсулина, лептина и адипонектина (иммуноферментные наборы SEA448Ra Insulin, SEA084Ra Leptin, SEA605Ra Adiponectin (Cloud-Clone, Китай)). Оптическую плотность во всех исследованиях измеряли с помощью микропланшетного ридера Infinite 200 PRO (Tecan GmbH, Австрия).

Миокард извлекали и промывали через аорту физиологическим раствором, область гипоперфузии иссекали и использовали для выделения митохондрий методом дифференциального центрифугирования, как описано ранее [9]. Оценку параметров дыхания митохондрий проводили по поглощению ими кислорода в герметичной термостатируемой камере при помощи Кларковского кислород-чувствительного электрода ДКТП-02.4 прибором рН-метр-иономер «Эксперт-001» (Москва, Россия) в насыщенном кислородом растворе, содержащем 200 мМ сахарозы, 10 мМ Trizma base, 5 мМ  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 10 мкМ ЭГТА, 3 мМ малата, 3 мМ пирувата или 5 мМ сукцината, 2,5 мг/мл БСА V фракции, 0,5 мг/мл суспензии митохондрий, рН 7,4, 25 °С, в присутствии/отсутствии 200 нМ АДФ. Измеряли скорость поглощения кислорода до добавления АДФ (состояние 2), после добавления АДФ (состояние 3) и когда синтез АТФ был завершен (состояние 4). Эффективность дыхания вычисляли по соотношению количества добавленного АДФ (200 нМ) к поглощенному в течение состояния 3 кислороду (коэффициент АДФ/О). Дыхательный контроль определяли как соотношение скоростей поглощения кислорода в состояниях 4 и 3. Для оценки исходного состояния митохондрий миокарда использовали дополнительные группы ложнооперированных животных с МС (n = 10) и без МС (n = 11). В суспензии митохондрий определяли содержание АТФ люминометрическим методом наборами FLAA (Adenosine 5'-triphosphate (ATP) Bioluminescent Assay Kit (Sigma, Япония)) на хемилуцинометре Lucy-2 (AnthosLabtec Instruments, Австрия).

Экспериментальные исследования на изолированном сердце проведены с использованием метода Лангендорфа. Миокард выделяли и переносили в охлажденный до +4 °С раствор Кребса – Хензелейта, после чего помещали в термостабилизированную увлажненную камеру и канюлировали в восходящую часть дуги аорты. Через канюлю под давлением 52 мм рт. ст. подавали изотонический раствор Кребса – Хензелейта (в ммоль/л): NaCl – 120; KCl – 4,8;  $\text{CaCl}_2$  – 2,0;  $\text{MgSO}_4$  – 1,2;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  – 1,2;  $\text{NaHCO}_3$  – 20; глюкоза – 10, рН – 7,5, температура –  $37 \pm 0,5$  °С. Перфузионный раствор предварительно насыщали газовой смесью, содержащей 95%  $\text{O}_2$  и 5%  $\text{CO}_2$ . В полость ЛЖ вводили катетер с латексным баллончиком, заполненный дистиллированной водой под давлением 15 мм рт. ст. Моделировали 30-минутную глобальную ишемию миокарда с последующей реперфузией. Показатели насосной функции сердца – частоту сердечных сокращений (уд/мин), давление, развиваемое левым желудочком

изолированного сердца (мм рт. ст.), конечное диастолическое давление (% от исходного), максимальные скорости сокращения и расслабления миокарда – регистрировали в изоволюмическом режиме с помощью датчика давления SS13L и соответствующего программного обеспечения (Biopac System Inc., США) в течение 10 с до моделирования ишемии, на 5-й, 15-й и 30-й мин реперфузии.

### Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 13.0 (StatSoft, Inc., США). Полученные данные проверяли на согласие распределения с нормальным законом с помощью критерия Шапиро – Уилка. Данные представлены в виде среднего и ошибки среднего ( $M \pm SEM$ ) в случае соответствия распределения данных нормальному, в противном случае – в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [Q25; Q75]. Для оценки различий между группами, распределение значений в которых соответствовало нормальному, использовали t-критерий Стьюдента, при отсутствии нормального распределения – непараметрический критерий Манна – Уитни. Взаимосвязь параметров оценивали непараметрическим критерием Спирмена. Пороговое значение уровня значимости p принимали равным 0,05.

### Результаты

Содержание крыс на диете в течение 12 недель приводило к увеличению массы тела относительно контроля и накоплению брюшного жира, что свидетельствовало о формировании ожирения (табл. 1). Помимо увеличения массы тела и ожирения у жи-

**Таблица 1.** Показатели формирования метаболического синдрома у крыс  
**Table 1.** Indicators of metabolic syndrome formation in rats

Показатель / Parameter	Контроль / Control, n = 18	МС / MS, n = 17	p
Масса крысы, г / Body weight, g	260 [250; 280]	317 [303; 343]	< 0,001
Масса брюшного жира, г / Abdominal fat, g	10,22 [9,2; 11,1]	16,4 [14,2; 17,8]	< 0,001
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	4,14 [3,75; 5,21]	6,90 [6,20; 7,50]	
Инсулин, пМ/мл / Insulin, pM/mL	6,38 [4,89; 7,79]	7,76 [4,34; 8,05]	0,05
НОМА-IR / НОМА-IR	1,14 [0,86; 1,83]	2,98 [1,21; 4,26]	0,005
Триглицериды, ммоль/л / Triacylglycerides, mmol/L	1,19 [0,96; 1,42]	1,84 [1,63; 2,03]	< 0,001
Лептин, пг/мл / Leptin, pg/mL	1,99 [1,44; 3,37]	3,51 [1,77; 11,20]	0,005
Адипонектин, пг/мл / Adiponectin, pg/mL	0,88 [0,83; 1,03]	3,75 [2,75; 4,93]	< 0,001

**Примечание:** p – значимость различий по отношению к контрольной группе; U – критерий Манна – Уитни; МС – метаболический синдром.

**Note:** p – significance of differences in relation to the control group; Mann-Whitney U-test; MS – metabolic syndrome.

вотных с МС наблюдали повышение систолического артериального давления – со 125 [120; 140] до 141,5 [133; 148,5] мм рт. ст. Формирование МС характеризовалось повышением в крови содержания глюкозы, триглицеридов, лептина и адипонектина (см. табл. 1). Таким образом, морфометрические и биохимические показатели свидетельствуют о том, что содержание крыс на высокожировой высокоуглеводной диете приводит к формированию метаболического синдрома.

Репрезентативные эхокардиограммы миокарда крыс в экспериментальных группах представлены на рис. 1.

Исходные значения параметров сократимости в исследуемых группах не различались (табл. 2). ОКР в контрольной группе крыс приводили к двукратно-му увеличению конечного систолического объема, снижению фракции выброса с 72 до 56%, падению ударного объема и сердечного выброса к 20-й минуте реперфузии. У крыс с диета-индуцированным метаболическим синдромом наблюдали меньшее значение частоты сердечных сокращений относительно крыс контрольной группы, остальные параметры насосной и сократительной способности миокарда на 20-й минуте реперфузии не были значимо отличны от группы контроля (см. табл. 2).

Через 90 мин реперфузии у крыс контрольной группы конечного систолического объема восстановился до 93 мкл, фракция выброса до 58%, удар-

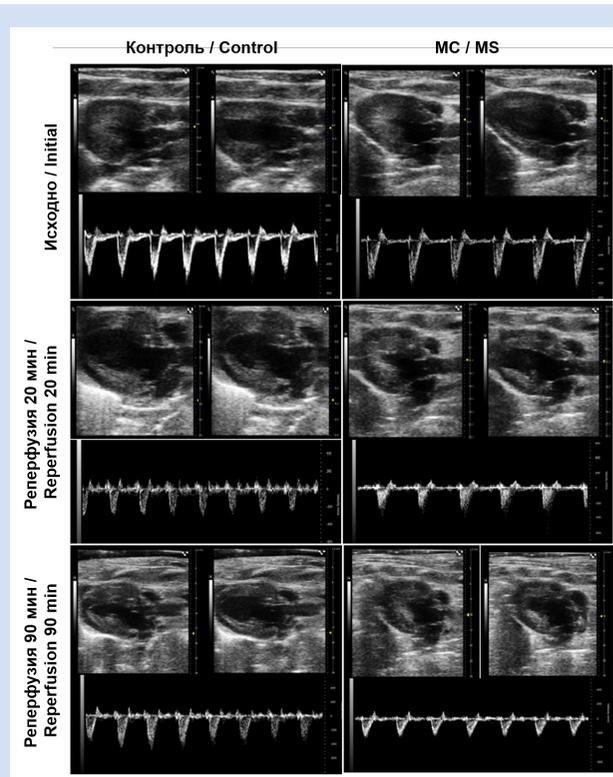


Рисунок 1. Репрезентативные эхокардиограммы миокарда крыс в экспериментальных группах

Примечание: МС – метаболический синдром.

Figure 1. Representative echocardiograms of rat myocardium in experimental groups

Note: MS – metabolic syndrome.

Таблица 2. Эхокардиографические параметры сокращения миокарда крыс  
Table 2. Echocardiographic parameters of rat myocardial contraction

Группа / Group	КСО, мкл / LVESV, $\mu$ l	КДО, мкл / EDV, $\mu$ l	ФВ / EF, %	ЧСС, уд/мин / HR, s-1	УО, мкл / SV, $\mu$ l	СВ, мл/мин / CO, mL/min	НЛС, балл / ILC, point
<b>Исходные значения сокращения миокарда / Baseline values of myocardial contraction</b>							
ОКР / ACR, n = 15	61,50 [57,50; 64,00]	212,00 [207,50; 224,00]	71,60 [70,19; 73,22]	326,50 [310,00; 342,00]	153,50 [146,50; 160,00]	49,83 [48,01; 52,45]	–
МС ОКР / MS ACR, n = 11	62,00 [59,00; 63,00]	217,00 [208,00; 226,00]	71,76 [70,30; 72,81]	319,00 [305,00; 332,00]	156,00 [146,00; 164,00]	48,35 [45,62; 53,04]	–
<b>20 мин реперфузии / Reperfusion 20 min</b>							
ОКР / ACR	105,00 [99,00; 109,00]	233,50 [229,00; 241,00]	55,53 [54,37; 57,30]	286,00 [281,00; 293,00]	131,85 [127,10; 137,50]	37,06 [35,80; 39,92]	1,50 [1,30; 1,60]
МС ОКР / MS ACR	104,50 [101,00; 106,00]	239,00 [229,00; 242,00]	56,05 [54,71; 57,98]	267,00 [254,00; 292,00], p = 0,018	134,80 [123,40; 143,20]	35,23 [33,95; 39,93]	1,50 [1,30; 1,60]
<b>90 мин реперфузии / Reperfusion 90 min</b>							
ОКР / ACR	93,00 [87,00; 96,00]	218,00 [209,00; 226,00]	57,95 [55,48; 60,18]	266,00 [256,00; 269,00]	125,75 [118,00; 135,50]	32,88 [31,36; 36,05]	1,40 [1,30; 1,50]
МС ОКР / MS ACR	92,00 [89,00; 93,00]	221,00 [206,00; 225,00]	58,62 [55,07; 60,35]	258,00 [251,00; 263,00]	130,50 [114,00; 137,50]	33,02 [29,98; 34,61]	1,40 [1,30; 1,40]

Примечание: p – значимость различий к контрольной группе; U – критерий Манна – Уитни; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; МС – метаболический синдром; НЛС – индекс нарушения локальной сократимости; ОКР – острая коронароокклюзия-реперфузия; СВ – сердечный выброс; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Note: p – significance of differences to the control group;

U – Mann-Whitney U-test; ACR – acute coronary occlusion and reperfusion; CO – cardiac output; EDV – end-diastolic volume; EF – ejection fraction; HR – heart rate; ILC – index of impaired local contractility; LVESV – left ventricular end-systolic volume; MS – metabolic syndrome; SV – stroke volume.

ный объем составил 125 мкл, сердечный выброс 33 мл/мин (см. табл. 2). Следует отметить, что насосная функция и сократимость миокарда оставались значительно сниженной относительно исходных значений. Регистрация параметров сократимости миокарда у крыс с МС через 90 мин реперфузии не показала изменения параметров сократительной и насосной функции миокарда относительно контрольных животных.

По окончании реперфузии зона ишемии миокарда была иссечена и использована для выделения митохондрий и оценки их дыхательной функции.

Выявлено, что МС увеличивал скорость митохондриального дыхания в состоянии 3 (АДФ-зависимое дыхание) и его эффективность (АДФ/О) как в присутствии  $\text{NAD}^+$ -зависимых, так и  $\text{FAD}^+$ -зависимых субстратов в миокарде крыс, не подвергнутых ОКР (табл. 3). ОКР приводила к снижению эффективности митохондриального дыхания в контрольной группе и при МС до сопоставимых уровней как в присутствии  $\text{NAD}^+$ -зависимых субстратов, так и  $\text{FAD}^+$ -зависимых; значимых различий в скорости и эффективности дыхания митохондрий между контрольной группой с МС при ОКР не выявлено (см. табл. 3). При этом за счет исходно большей эффективности митохондриального дыхания в группе МС ее падение при ОКР оказалось относительно более выраженным.

Не выявлено различий по содержанию АТФ в митохондриях миокарда крыс в контрольной группе и при МС (табл. 4).

У крыс с МС наблюдали обратную связь между АДФ/О при  $\text{FAD}^+$ -зависимом дыхании и конечным систолическим объемом ( $r_s = 0,7$ ,  $p = 0,016$ ). У крыс

без метаболических нарушений подобной зависимости выявлено не было.

В экспериментах на модели изолированного сердца глобальная ишемия миокарда приводила к полной остановке сердечной деятельности. В период реперфузии давление, развиваемое левым желудочком, восстанавливалось на 11% относительно исходных значений как в группе контрольных крыс, так и при МС (рис. 2). Скорости сокращения и расслабления восстанавливались до 10% от исходных в обеих экспериментальных группах, частота сердечных сокращений полностью возвращалась к доишемическому уровню.

## Обсуждение

Вопрос влияния метаболических нарушений на риск развития ишемической болезни сердца и чувствительности миокарда к ишемически-реперфузионному повреждению был поднят (по данным PubMed) в публикациях 1950-х гг. Ученые обратили внимание на то, что у пациентов, страдающих ожирением и имеющих артериальную гипертензию или нарушения липидного обмена, инфаркт мио-

**Таблица 4.** Содержание АТФ в митохондриях миокарда крыс  
**Table 4.** ATP content in rat myocardial mitochondria

Группа / Group	n	АТФ, нМ/мг белка / ATP, nM/mg protein
ИР / IRI	6	0,195 ± 0,03
МС ИР / MS IRI	16	0,176 ± 0,013, $p > 0,05$

**Примечание:**  $p$  – значимость различий по отношению к ИР;  $t$ -критерий Стьюдента; АТФ – аденозинтрифосфат; ИР – ишемия-реперфузия; МС – метаболический синдром.  
**Note:**  $p$  – significance of differences in relation to IR; Student's  $T$ -test; ATP – adenosine triphosphate; IRI – ischemia-reperfusion injury; MS – metabolic syndrome.

**Таблица 3.** Дыхание митохондрий миокарда крыс  
**Table 3.** Mitochondrial respiration of rat myocardium

Группа / Group	n	Скорость дыхания, нМО/мг / Respiration rate, nMO/mg			Дыхательный контроль / Respiratory control ratio	АДФ/О / ADP/O
		Состояние 2 / State 2	Состояние 3 / State 3	Состояние 4 / State 4		
<b>Параметры <math>\text{NAD}^+</math>-зависимого дыхания митохондрий / Parameters of the <math>\text{NAD}^+</math>-related respiration</b>						
ЛО / Sham	12	0,36 ± 0,048	1,30 ± 0,124	0,44 ± 0,053	2,95 ± 0,12	2,36 ± 0,111
ОКР / ACR	15	0,34 ± 0,069	1,17 ± 0,094	0,49 ± 0,070	2,38 ± 0,22	2,08 ± 0,071, $p < 0,001$
МС ЛО / MS sham	10	0,40 ± 0,030	1,47 ± 0,087, $p_1 < 0,05$	0,55 ± 0,049	2,67 ± 0,088	2,53 ± 0,081, $p < 0,001$
МС ОКР / MS ACR	11	0,46 ± 0,033	1,37 ± 0,082	0,53 ± 0,055	2,58 ± 0,22	2,08 ± 0,045, $p_1 < 0,001$
<b>Параметры <math>\text{FAD}^+</math>-зависимого дыхания митохондрий / Parameters of the <math>\text{FAD}^+</math>-related respiration</b>						
ЛО / Sham	12	0,46 ± 0,048	1,20 ± 0,124	0,47 ± 0,053	2,58 ± 0,133	1,36 ± 0,111
ОКР / ACR	15	0,44 ± 0,069	1,07 ± 0,094	0,55 ± 0,070	2,17 ± 0,21	1,08 ± 0,071, $p < 0,001$
МС ЛО / MS sham	10	0,50 ± 0,030	1,37 ± 0,087	0,58 ± 0,049	2,41 ± 0,078	1,43 ± 0,081, $p < 0,001$
МС ОКР / MS ACR	11	0,56 ± 0,033	1,27 ± 0,082	0,59 ± 0,055	2,30 ± 0,20	1,08 ± 0,045, $p_1 < 0,001$

**Примечание:**  $p$  – значимость различий по отношению к ЛО крысам;  $p_1$  – к МС + ЛО;  $t$ -критерий Стьюдента; АДФ – аденозиндифосфат; ЛО – ложнооперированные; МС – метаболический синдром; ОКР – острая коронароокклюзия-реперфузия.

**Note:**  $p$  – significance of differences in relation to sham-operated rats;  $p_1$  – to MS sham; Student's  $T$ -test; ACR – acute coronary occlusion and reperfusion; ADP – adenosine diphosphate; MS – metabolic syndrome.

карда протекает тяжелее, чем у лиц с нормальным весом. Понятие «метаболический синдром» было сформулировано в начале 1980-х гг. и в настоящее время подразумевает наличие трех из пяти нарушений: абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, гипергликемии, триглицеридемии и снижения липопротеидов высокой плотности. В исследования второй половины 20-го века убедительно показано, что метаболический синдром и его компоненты являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в целом и коронарного атеросклероза в частности. Однако вопрос чувствительности миокарда пациентов с МС к острой ишемии остается дискуссионным. Ряд исследователей показали, что острый инфаркт миокарда у пациентов с МС, документированным согласно вышеприведенным критериям, сопровождается его большим повреждением (по пику КФК-МБ и тропонина I) [10–13], большей выраженностью постишемической сократительной дисфункции миокарда [14–16], повышением частоты осложнений [10] и отсроченных негативных исходов [17]. Усугубление постишемической сократительной дисфункции миокарда подтверждают и экспериментальные исследования [18, 19]. Вместе

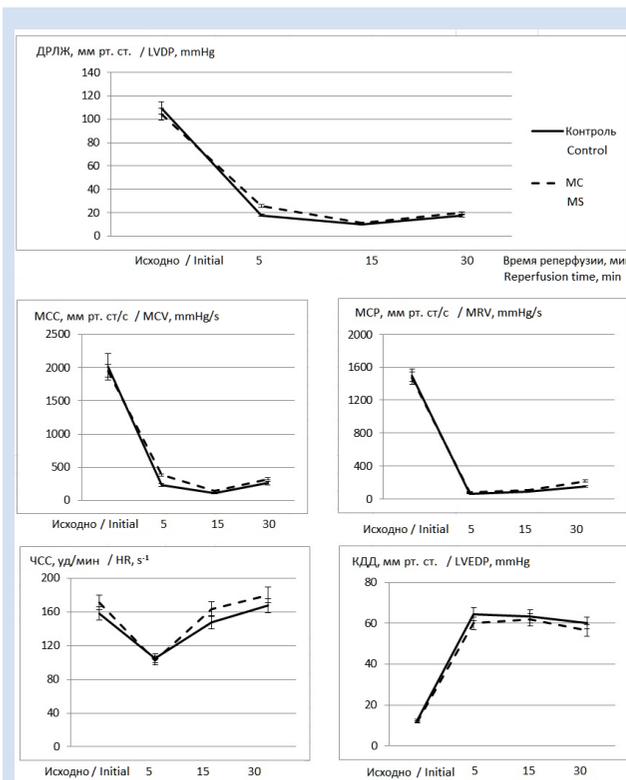
с тем результаты ряда клинических и экспериментальных исследований не подтвердили различий в степени повреждения миокарда при ишемии-реперфузии [3–5], госпитальной смертности [20] между группами пациентов с МС и без него. В единичных исследованиях продемонстрировано, что высокоуглеводная диета у крыс Вистар не только не приводит к усилению повреждения миокарда при ишемии-реперфузии, но снижает повреждение миокарда и его сократительную дисфункцию при реперфузии [6]. Нами не показано значимого нарушения сократимости миокарда при его ишемии и реперфузии.

Общеизвестно, что обеспечение сократимости миокарда осуществляется макроэргами за счет митохондриального дыхания. В условиях ишемии сохранность структуры и функционального состояния митохондрий может служить основой для защиты кардиомиоцитов от повреждения [9], в том числе ткани трансплантируемого сердца [21–23]. Наиболее значимым субстратом, утилизируемым митохондриями миокарда, являются жирные кислоты. Однако в случае ишемии кардиомиоциты способны к утилизации глюкозы, что позволяет расходовать меньшее количество кислорода и сохранять энергопродукцию при его недостатке. Кардиомиоциты в случае гипергликемии показывают большую способность к утилизации углеводов субстратов за счет II дыхательного комплекса электронно-транспортной цепи и окисления  $FAD^+$ -зависимых субстратов [24]. В нашем исследовании показано, что сохранение сократительной способности сердца в постишемическом периоде у крыс с МС сопряжено с усилением окисления сукцината, что может свидетельствовать об активации II дыхательного комплекса электронно-транспортной цепи.

Следует отметить, что подобный механизм может быть реализован только в случае полной или частичной сохранности чувствительности кардиомиоцитов к инсулину. В условиях выраженной инсулинорезистентности, диабета II типа способность «переключения» митохондрий миокарда на утилизацию углеводов субстратов и соответствующая ей состоятельность сократимости миокарда могут быть нарушены [25].

## Заключение

Диета-индуцированный МС не приводит к нарушению митохондриального дыхания и усугублению нарушений сократительной функции миокарда крыс. Сохранность сократительной функции может быть связана с более интенсивным окислением субстратов II комплексом дыхательной цепи митохондрий. Полученные данные позволяют предположить, что начальные метаболические изменения доноров не являются значимым препятствием для



**Рисунок 2.** Сократительная активность изолированного сердца крысы

**Примечание:** ДРЛЖ – давление, развиваемое левым желудочком; КДД – конечное диастолическое давление; МС – метаболический синдром; МСР – максимальная скорость расслабления; МСС – максимальная скорость сокращения; ЧСС – частота сердечных сокращений.

**Figure 2.** Contractile activity of the isolated rat heart  
**Note:** LVDP – left ventricular developed pressure; LVEDP – left ventricular end diastolic pressure; MCV – maximum contraction velocity; MRV – maximum relaxation velocity; MS – metabolic syndrome; HR – heart rate.

трансплантации миокарда. Вместе с тем следует отметить необходимость дальнейшего исследования влияния тяжелых нарушений углеводного обмена донора на сохранность сократительной функции трансплантируемого миокарда.

### Конфликт интересов

Н.В. Нарыжная заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Мухомедзянов заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Деркачев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Б.К. Курбатов заявляет об отсутствии конфликта интересов. М. Килин заявляет об отсутствии конфликта

интересов. А. Кан заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Е. Граб заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.Н. Маслов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования № 122020300042-4.

### Благодарность

Работа выполнена на оборудовании Центра коллективного пользования «Медицинская геномика».

### Информация об авторах

*Нарыжная Наталья Владимировна*, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2264-1928

*Мухомедзянов Александр Валерьевич*, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1808-556X

*Деркачев Иван Андреевич*, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1998-0873

*Курбатов Борис Константинович*, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9603-822X

*Килин Михаил*, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4300-5763

*Кан Артур*, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6418-1643

*Граб Александр Евгеньевич*, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала

### Author Information Form

*Naryzhnaya Natalya V.*, MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center” of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2264-1928

*Mukhomedzyanov Aleksandr V.*, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center” of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1808-556X

*Derkachev Ivan A.*, Junior Researcher, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center” of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1998-0873

*Kurbatov Boris K.*, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center” of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9603-822X

*Kilin Mikhail*, Junior Researcher, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center” of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4300-5763

*Kan Artur*, Junior Researcher, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center” of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6418-1643

*Grab Alexander E.*, Junior Researcher, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0005-7528-3476

*Маслов Леонид Николаевич*, доктор медицинских наук, профессор заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6020-1598

National Research Medical Center” of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0005-7528-3476

*Maslov Leonid N.*, MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center” of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6020-1598

#### Вклад авторов в статью

*ННВ* – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*МAB* – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ДИА* – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*КБК* – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*КМ* – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*КА* – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ГAE* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*МЛН* – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

#### Author Contribution Statement

*NNV* – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*MAV* – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*DIA* – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*KBK* – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*KM* – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*KA* – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*GAE* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*MLN* – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cruz C.B.V., Hajjar L.A., Bacal F., Lofrano-Alves M.S., Lima M.S.M., Abduch M.C., Vieira M.L.C., Chiang H.P., Salviano J.B.C., da Silva Costa I.B.S., et al. Usefulness of speckle tracking echocardiography and biomarkers for detecting acute cellular rejection after heart transplantation. *Cardiovascular Ultrasound* 2021; 19(1): 6. doi:10.1186/s12947-020-00235-w.
2. Martin S.S., Aday A.W., Allen N.B., Almarzooq Z.I., Anderson C.A.M., Arora P., Avery C.L., Baker-Smith C.M., Bansal N., Beaton A.Z., et al. 2025 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation* 2025; 151(8): e41–660. doi:10.1161/CIR.0000000000001303.
3. Takeno M., Yasuda S., Otsuka Y., Morii I., Kawamura A., Yano K., Miyazaki S. Impact of Metabolic Syndrome on the Long-Term Survival of Patients With Acute Myocardial Infarction Potential Association With C-Reactive Protein. *Circulation Journal* 2008; 72(3): 415–9. doi:10.1253/circj.72.415.
4. Ege M.R., Guray U., Böhmer E., Seljeflot I., Arnesen H., Hoffmann P., Abdelnoor M., Halvorsen S. Comment on: The association between metabolic syndrome and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2010; 70(8): 592–592. doi:10.3109/00365513.2010.481819.
5. Thim T., Bentzon J.F., Kristiansen S.B., Simonsen U., Andersen H.L., Wassermann K., Falk E. Size of myocardial infarction induced by ischaemia/reperfusion is unaltered in rats with metabolic syndrome. *Clinical Science* 2006; 110(6): 665–71. doi:10.1042/CS20050326.
6. Donner D., Headrick J.P., Peart J.N., Du Toit E.F. Obesity improves myocardial ischaemic tolerance and RISK signalling in insulin-insensitive rats. *Disease Models & Mechanisms* 2013; 6: 457–66. doi:10.1242/dmm.010959.
7. Нарыжная Н.В., Бирулина Ю.Г., Курбатов Б.К., Сиротина М.А., Маслов Л.Н. Возрастные особенности формирования инсулинорезистентности организма и чувствительности к инсулину адипоцитов у крыс при индуцированном

метаболическом синдроме. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины 2021;36(3):119-126. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-3-119-126.

8. Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Kurbatov B.K., Prasad N.R., Singh N., Fu F., Azev V.N. The Infarct-Reducing Effect of the  $\delta 2$  Opioid Receptor Agonist Deltorphin II: The Molecular Mechanism. *Membranes* 2023; 13(1): 63. doi:10.3390/membranes13010063.

9. Prokudina E.S., Naryzhnaya N.V., Mukhomedzyanov A.V., Gorbunov A.S., Zhang Y., Jaggi A.S., Tsubulnikov S.Y., Nesterov E.A., Lishmanov Y.B., Suleiman M.S.S., et al. Effect of Chronic Continuous Normobaric Hypoxia on Functional State of Cardiac Mitochondria and Tolerance of Isolated Rat Heart to Ischemia and Reperfusion: Role of  $\mu$  and  $\delta 2$  Opioid Receptors. *Physiological Research* 2019; 68(6): 909–20. doi:10.33549/physiolres.933945.

10. Clavijo L.C., Pinto T.L., Kuchulakanti P.K., Torguson R., Chu W.W., Satler L.F., Kent K.M., Suddath W.O., Pichard A.D., Waksman R. Metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction is associated with increased infarct size and in-hospital complications. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 2006; 7(1): 7–11. doi:10.1016/j.carrev.2005.10.007.

11. Chen H.H., Wu C.J., Chen Y.C., Tsai C.S., Lin F.J., Yeh H.I. Metabolic syndrome is associated with severe coronary artery disease and poor cardiac outcome in end-stage renal disease patients with acute coronary syndrome. *Coronary Artery Disease* 2006; 17(7): 593–6. doi:10.1097/01.mca.0000224418.21563.6e.

12. Iglesias Bolaños P., Olivar Roldán J., Peñalver Talavera D., Díaz Guardiola P., Vega Piñero B., Monereo Megías S. Impacto de la obesidad central en la extensión del área de necrosis miocárdica. *Endocrinología y Nutrición* 2009; 56(1): 4–8. doi:10.1016/S1575-0922(09)70187-1.

13. Kranjčec D., Altbas V. Metabolic syndrome influencing infarct size and heart failure in patients with acute coronary syndrome - Does gender matter? *Endocrine Journal* 2012; 59(12): 1065–76. doi:10.1507/endocrj.EJ12-0131.

14. Islam M.S., Bari M.A., Paul G.K., Islam M.Z., Rahman M.Z., Hoshneara M., Karim M.A., Nabi M.N., Pandit H. Impact of metabolic syndrome in acute myocardial infarction at hospital. *Mymensingh Medical Journal : MMJ* 2013; 22(2): 261–6.

15. Traub J., Schürmann P., Schmitt D., Gassenmaier T., Fette G., Frantz S., Störk S., Beyersdorf N., Boivin-Jahns V., Jahns R., et al. Features of metabolic syndrome and inflammation independently affect left ventricular function early after first myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 2023; 370: 43–50. doi:10.1016/j.ijcard.2022.10.142.

16. Hajsadeghi S., Chitsazan M., Chitsazan M., Haghjoo M., Babaali N., Norouzzadeh Z., Mohsenian M. Metabolic syndrome is associated with higher wall motion score and larger infarct size after acute myocardial infarction. *Research in Cardiovascular Medicine* 2015; 4(1): 3. doi:10.5812/cardiavasmed.25018.

17. Zhao L.-H., Liu Y., Xiao J.-Y., Wang J.-X., Li X.-W., Cui Z., Gao J. Prognostic Value of Metabolic Syndrome in Patients With Non-ST Elevated Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2022; 9(June): 1–10. doi:10.3389/fcvm.2022.912999.

18. Ermolenko E., Simanenkova A., Voropaeva L., Lavrenova N., Kotyleva M., Minasian S., Chernikova A., Timkina N., Gladyshev N., Dmitriev A., et al. Metformin Influence on the Intestinal Microbiota and Organism of Rats with Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 23(12): 6837. doi:10.3390/ijms23126837.

19. Simanenkova A., Minasian S., Karonova T., Vlasov T., Timkina N., Shpilevaya O., Khalzova A., Shimshilashvili A., Timofeeva V., Samsonov D., et al. Comparative evaluation of metformin and liraglutide cardioprotective effect in rats with impaired glucose tolerance. *Scientific Reports* 2021; 11(1): 6700. doi:10.1038/s41598-021-86132-2.

20. Chandra L., Pandey S., Baral N., Majhi S., Acharya P., Karki P., Shrestha S., Das B. Prevalence of the metabolic syndrome in acute myocardial infarction and its impact on hospital outcomes. *International Journal of Diabetes in Developing Countries* 2009; 29(2): 52. doi:10.4103/0973-3930.53120.

21. Hohendanner F., Boegner M., Huettemeister J., Zhang K., Dreyse S., Knosalla C., Falk V., Schoenrath F., Just I.A., Stawowy P. Microvascular dysfunction in heart transplantation is associated with altered cardiomyocyte mitochondrial structure and unimpaired excitation-contraction coupling. *PLOS ONE* 2024; 19(5): e0303540. doi:10.1371/journal.pone.0303540.

22. Akande O., Chen Q., Toldo S., Lesnefsky E.J., Quader M. Ischemia and reperfusion injury to mitochondria and cardiac function in donation after circulatory death hearts - an experimental study. *PLOS ONE* 2020; 15(12): e0243504. doi:10.1371/journal.pone.0243504.

23. Schneeberger S., Amberger A., Mandl J., Hautz T., Renz O., Obrist P., Meusburger H., Brandacher G., Mark W., Strobl D., et al. Cold ischemia contributes to the development of chronic rejection and mitochondrial injury after cardiac transplantation. *Transplant International* 2010; 23(12): 1282–92. doi:10.1111/j.1432-2277.2010.01126.x.

24. Rukavina-Mikusic I.A., Rey M., Martinefski M., Tripodi V., Valdez L.B. Temporal evolution of cardiac mitochondrial dysfunction in a type 1 diabetes model. Mitochondrial complex I impairment, and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and NO productions as early subcellular events. *Free Radical Biology and Medicine* 2021; 162: 129–40. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.11.033.

25. Cao L., Liu C., Ou C., Ma Q., Xu H., Li X., Bao Y., Chen R., Yang Y., Wu M., et al. Impact of pretransplant T2DM on left ventricular deformation and myocardial perfusion in heart transplanted recipients: a 3.0 T cardiac magnetic resonance study. *Cardiovascular Diabetology* 2024; 23(1): 216. doi:10.1186/s12933-024-02323-x.

## REFERENCES

1. Cruz C.B.B.V., Hajjar L.A., Bacal F., Lofrano-Alves M.S., Lima M.S.M., Abduch M.C., Vieira M.L.C., Chiang H.P., Salviano J.B.C., da Silva Costa I.B.S., et al. Usefulness of speckle tracking echocardiography and biomarkers for detecting acute cellular rejection after heart transplantation. *Cardiovascular Ultrasound* 2021; 19(1): 6. doi:10.1186/s12947-020-00235-w.

2. Martin S.S., Aday A.W., Allen N.B., Almarzooq Z.I., Anderson C.A.M., Arora P., Avery C.L., Baker-Smith C.M., Bansal N., Beaton A.Z., et al. 2025 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation* 2025; 151(8): e41–660. doi:10.1161/CIR.0000000000001303.

3. Takeno M., Yasuda S., Otsuka Y., Morii I., Kawamura

A., Yano K., Miyazaki S. Impact of Metabolic Syndrome on the Long-Term Survival of Patients With Acute Myocardial Infarction Potential Association With C-Reactive Protein. *Circulation Journal* 2008; 72(3): 415–9. doi:10.1253/circj.72.415.

4. Ege M.R., Guray U., Böhmer E., Seljeflot I., Arnesen H., Hoffmann P., Abdelnoor M., Halvorsen S. Comment on: The association between metabolic syndrome and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2010; 70(8): 592–592. doi:10.3109/00365513.2010.481819.

5. Thim T., Bentzon J.F., Kristiansen S.B., Simonsen U., Andersen H.L., Wassermann K., Falk E. Size of myocardial infarction induced by ischaemia/reperfusion is unaltered in rats

- with metabolic syndrome. *Clinical Science* 2006; 110(6): 665–71. doi:10.1042/CS20050326.
6. Donner D., Headrick J.P., Peart J.N., Du Toit E.F. Obesity improves myocardial ischaemic tolerance and RISK signalling in insulin-insensitive rats. *Disease Models & Mechanisms* 2013; 6: 457–66. doi:10.1242/dmm.010959.
7. Naryzhnaya N.V., Birulina Yu.G., Kurbatov B.K., Sirotina M.A., Maslov L.N. Age-related features of developing insulin resistance and adipocyte sensitivity to insulin in rats with induced metabolic syndrome. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(3):119-126. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-3-119-126. (In Russian)
8. Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Kurbatov B.K., Prasad N.R., Singh N., Fu F., Azev V.N. The Infarct-Reducing Effect of the  $\delta 2$  Opioid Receptor Agonist Deltorphin II: The Molecular Mechanism. *Membranes* 2023; 13(1): 63. doi:10.3390/membranes13010063.
9. Prokudina E.S., Naryzhnaya N.V., Mukhomedzyanov A.V., Gorbunov A.S., Zhang Y., Jaggi A.S., Tsubulnikov S.Y., Nesterov E.A., Lishmanov Y.B., Suleiman M.S.S., et al. Effect of Chronic Continuous Normobaric Hypoxia on Functional State of Cardiac Mitochondria and Tolerance of Isolated Rat Heart to Ischemia and Reperfusion: Role of  $\mu$  and  $\delta 2$  Opioid Receptors. *Physiological Research* 2019; 68(6): 909–20. doi:10.33549/physiolres.933945.
10. Clavijo L.C., Pinto T.L., Kuchulakanti P.K., Torguson R., Chu W.W., Satler L.F., Kent K.M., Suddath W.O., Pichard A.D., Waksman R. Metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction is associated with increased infarct size and in-hospital complications. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 2006; 7(1): 7–11. doi:10.1016/j.carrev.2005.10.007.
11. Chen H.H., Wu C.J., Chen Y.C., Tsai C.S., Lin F.J., Yeh H.I. Metabolic syndrome is associated with severe coronary artery disease and poor cardiac outcome in end-stage renal disease patients with acute coronary syndrome. *Coronary Artery Disease* 2006; 17(7): 593–6. doi:10.1097/01.mca.0000224418.21563.6e.
12. Iglesias Bolaños P., Olivar Roldán J., Peñalver Talavera D., Díaz Guardiola P., Vega Piñero B., Monereo Megías S. Impacto de la obesidad central en la extensión del área de necrosis miocárdica. *Endocrinología y Nutrición* 2009; 56(1): 4–8. doi:10.1016/S1575-0922(09)70187-1.
13. Kranjčec D., Altbac V. Metabolic syndrome influencing infarct size and heart failure in patients with acute coronary syndrome - Does gender matter? *Endocrine Journal* 2012; 59(12): 1065–76. doi:10.1507/endocrj.EJ12-0131.
14. Islam M.S., Bari M.A., Paul G.K., Islam M.Z., Rahman M.Z., Hoshneara M., Karim M.A., Nabi M.N., Pandit H. Impact of metabolic syndrome in acute myocardial infarction at hospital. *Mymensingh Medical Journal : MMJ* 2013; 22(2): 261–6.
15. Traub J., Schürmann P., Schmitt D., Gassenmaier T., Fette G., Frantz S., Störk S., Beyersdorf N., Boivin-Jahns V., Jahns R., et al. Features of metabolic syndrome and inflammation independently affect left ventricular function early after first myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 2023; 370: 43–50. doi:10.1016/j.ijcard.2022.10.142.
16. Hajsadeghi S., Chitsazan M., Chitsazan M., Haghjoo M., Babaali N., Norouzzadeh Z., Mohsenian M. Metabolic syndrome is associated with higher wall motion score and larger infarct size after acute myocardial infarction. *Research in Cardiovascular Medicine* 2015; 4(1): 3. doi:10.5812/cardiovasmed.25018.
17. Zhao L.-H., Liu Y., Xiao J.-Y., Wang J.-X., Li X.-W., Cui Z., Gao J. Prognostic Value of Metabolic Syndrome in Patients With Non-ST Elevated Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2022; 9(June): 1–10. doi:10.3389/fcvm.2022.912999.
18. Ermolenko E., Simanenкова A., Voropaeva L., Lavrenova N., Kotyleva M., Minasian S., Chernikova A., Timkina N., Gladyshev N., Dmitriev A., et al. Metformin Influence on the Intestinal Microbiota and Organism of Rats with Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 23(12): 6837. doi:10.3390/ijms23126837.
19. Simanenкова A., Minasian S., Karonova T., Vlasov T., Timkina N., Shpilevaya O., Khalzova A., Shimshilashvili A., Timofeeva V., Samsonov D., et al. Comparative evaluation of metformin and liraglutide cardioprotective effect in rats with impaired glucose tolerance. *Scientific Reports* 2021; 11(1): 6700. doi:10.1038/s41598-021-86132-2.
20. Chandra L., Pandey S., Baral N., Majhi S., Acharya P., Karki P., Shrestha S., Das B. Prevalence of the metabolic syndrome in acute myocardial infarction and its impact on hospital outcomes. *International Journal of Diabetes in Developing Countries* 2009; 29(2): 52. doi:10.4103/0973-3930.53120.
21. Hohendanner F., Boegner M., Huettemeister J., Zhang K., Dreyse S., Knosalla C., Falk V., Schoenrath F., Just I.A., Stawowy P. Microvascular dysfunction in heart transplantation is associated with altered cardiomyocyte mitochondrial structure and unimpaired excitation-contraction coupling. *PLOS ONE* 2024; 19(5): e0303540. doi:10.1371/journal.pone.0303540.
22. Akande O., Chen Q., Toldo S., Lesnefsky E.J., Quader M. Ischemia and reperfusion injury to mitochondria and cardiac function in donation after circulatory death hearts - an experimental study. *PLOS ONE* 2020; 15(12): e0243504. doi:10.1371/journal.pone.0243504.
23. Schneeberger S., Amberger A., Mandl J., Hautz T., Renz O., Obrist P., Meusburger H., Brandacher G., Mark W., Strobl D., et al. Cold ischemia contributes to the development of chronic rejection and mitochondrial injury after cardiac transplantation. *Transplant International* 2010; 23(12): 1282–92. doi:10.1111/j.1432-2277.2010.01126.x.
24. Rukavina-Mikusic I.A., Rey M., Martinefski M., Tripodi V., Valdez L.B. Temporal evolution of cardiac mitochondrial dysfunction in a type 1 diabetes model. Mitochondrial complex I impairment, and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and NO productions as early subcellular events. *Free Radical Biology and Medicine* 2021; 162: 129–40. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.11.033.
25. Cao L., Liu C., Ou C., Ma Q., Xu H., Li X., Bao Y., Chen R., Yang Y., Wu M., et al. Impact of pretransplant T2DM on left ventricular deformation and myocardial perfusion in heart transplanted recipients: a 3.0 T cardiac magnetic resonance study. *Cardiovascular Diabetology* 2024; 23(1): 216. doi:10.1186/s12933-024-02323-x.

**Для цитирования:** Нарыжная Н.В., Мухомедзянов А.В., Деркачев И.А., Курбатов Б.К., Килин М., Кан А., Граб А.Е., Маслов Л.Н. Диета-индуцированный метаболический синдром не оказывает влияния на постишемическую сократительную способность миокарда крысы. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2025;14(3): 152-162. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-152-162

**To cite:** Naryzhnaya N.V., Mukhomedzyanov A.V., Derkachev I.A., Kurbatov B.K., Kilin M., Kan A., Grab A.E., Maslov L.N. Diet-induced metabolic syndrome does not affect postischemic contractility of the rat myocardium. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2025;14(3): 152-162. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-152-162