

С.А.Афанасьев, М.В.Егорова, Д.С.Кондратьева,
Т.Ю.Реброва, Б.Н.Козлов, С.В.Попов

К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНОЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ
АРИТМОГЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИОКАРДА ПРИ СОЧЕТАННОМ РАЗВИТИИ
ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ
И САХАРНОГО ДИАБЕТА

НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск, Россия

С целью исследования изменений содержания свободных жирных кислот и способности митохондрий кардиомиоцитов к окислительному фосфорилированию при сочетанном развитии постинфарктного ремоделирования сердечной мышцы и сахарного диабета выполнены опыты на 40 половозрелых крысах-самцах одного возраста линии Вистар, а также исследованы биологические материалы 20 пациентов которым выполнялась операция коронарного шунтирования.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, кардиомиоциты, свободные жирные кислоты, митохондрии, окислительное фосфорилирование

To study changes in the level of free fatty acids and the cardiomyocyte mitochondria ability for oxidative phosphorylation in the course of the simultaneous development of post-infarction myocardial remodeling and diabetes mellitus, experiments were carried out on 40 mature male Wistar rats of the same age and biosamples of 20 patients were assessed, to whom coronary bypass grafting surgery was performed.

Key words: coronary artery disease, diabetes mellitus, cardiomyocytes, free fatty acids, mitochondria, oxidative phosphorylation.

Известно, что хронические патологии сердечно-сосудистой системы сопровождаются повышением активности эндогенных фосфолипаз и, как следствие, накоплением свободных жирных кислот [9]. Избыток свободных жирных кислот, провоцирует разобщение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях [8]. Такие метаболические изменения способны создать условия нарушающие электрическую стабильность миокарда и процесс электромеханического сопряжения в кардиомиоцитах. Сахарный диабет (СД) из-за уменьшения действия инсулина на жировую ткань в крови способствует повышенному содержанию жирных кислот и увеличению их поступления в клетки миокарда. Из-за неспособности митохондрий окислить весь объём поступающих жирных кислот, последствия СД для сердечной мышцы даже в условиях её адекватного снабжения кислородом напоминают метаболические нарушения при тяжёлой ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Все это как при СД, так и при ИБС, формирует соответствующий комплекс патофизиологических изменений [1]. В связи с этим, логично ожидать, что сочетание этих патологий должно существенно ухудшать прогноз заболевания. Однако, *in vivo* и *in vitro* показано, что у животных с небольшим сроком индуцированного диабета наблюдается резистентность миокарда к ишемическому воздействию [3, 11, 13]. В нашем ранее проведенном исследовании так же было показано, что индукция СД на фоне формирования постинфарктного кардиосклероза парадоксально повышает аритмогенную резистентность миокарда [2]. При этом у животных с сочетанным развитием постинфарктного ремоделирования и СД было характерно менее выраженные изменения уровня глюкозы, а так же массы тела и сердца.

Целью настоящей работы явилось исследование изменений содержания свободных жирных кис-

лот и способности митохондрий кардиомиоцитов к окислительному фосфорилированию как возможных метаболических составляющих аритмогенной резистентности миокарда при сочетанном развитии постинфарктного ремоделирования сердечной мышцы и сахарного диабета.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на половозрелых крысах-самцах одного возраста линии Вистар и биологических материалах пациентов которым выполнялась операция коронарного шунтирования. Из животных включенных в исследование были сформированы 5 групп по 8 особей: I группа - интактные животные, II и V группы - животные с индуцированным СД, III группа - животные с постинфарктным кардиосклерозом, IV группа - животные с постинфарктным кардиосклерозом и СД. Животных II и V групп брали в исследование через 4 и 6 недель после индукции СД, соответственно. Животным IV группы индукцию СД проводили через 2 недели после коронароокклюзии, а последующие исследования проводили через 4 недели. Животных III группы брали в исследование через 6 недель после коронароокклюзии, когда постинфарктный кардиосклероз можно верифицировать морфологически [2, 6].

Развитие СД индуцировали однократным введением стрептозотоцина («Sigma», США) в дозе 60 мг/кг, внутривентрикулярно, разведенного *ex tempore* 0,01 моль/л цитратным буфером (рН 4,5) [3]. СД верифицировали по увеличению в 4,5 раза концентрации глюкозы в крови крыс и снижению массы тела на 56% ($p < 0,05$) по сравнению с животными, которым вводили цитратный буфер. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли при помощи ферментно-колориметрического теста

(«Bioson Diagnostic», Германия). Коронароокклюзию выполняли наложением лигатуры в верхней трети левой нисходящей коронарной артерии, как описано ранее [6]. Для забора биологических материалов животных обездвигивали дислокацией шейного отдела позвоночника, после чего брали пробы крови и извлекали сердце.

В исследование включены 12 пациентов с хронической ИБС и постинфарктным кардиосклерозом, а также 8 пациентов у которых ИБС была ассоциирована с СД 2 типа. В качестве биологических материалов пациентов использовали венозную кровь, взятую за сутки до операции и интраоперационные биоптаты сердца. Биоптатами во всех случаях являлись фрагменты ушка правого предсердия, иссекаемые при подключении аппарата искусственного кровообращения. Полученные биоптаты миокарда замораживали в жидком азоте, предварительно выдержав их не менее 1 часа в холодном Кребс-Хенселейт буфере, содержащем 20% диметилсульфоксид (ДМСО). ДМСО проникает внутрь клеток и препятствует разрыву мембран при замораживании. Перед экспериментом биоптаты размораживали в теплом Кребс-Хенселейт буфере и далее использовали как свежесыведенную ткань [15].

Митохондрии сердца человека и животных получали стандартным методом дифференциального центрифугирования в сахарозной среде, содержащей (мМ) 300 сахарозу, 10 ЭДТА, 8 трис, рН 7,4 [15]. При суспендировании митохондрий использовали 250 мМ раствор сахарозы.

Скорость поглощения кислорода митохондриями определяли полярографически, с помощью электрода Кларка. Измерение проводили в среде (рН 7,4), содержащей (мМ): сахарозу (300), КСl (10), KH_2PO_4 (5), сукцинат (5), ЭГТА (1), MgCl_2 (1,2), трис (5). В качестве добавки использовали: АДФ - 100 мкМ, бромфенацилбромид (БФБ) - 15 мкМ и арахидоновую кислоту (АК) - 45 мкМ. В работе использовали реактивы фирмы Sigma и ICN. Дыхательный контроль (ДК) определяли как отношение скорости дыхания при максимальном синтезе АТФ к скорости дыхания в отсутствие синтеза АТФ [10]. Скорость потребления кислорода приведена в нМ O_2 в минуту на 1 мг белка. Концентрацию белка в пробе определяли стандартным методом Лоури. Содержание жирных кислот определяли в сыворотке, гомогенате и суспензии митохондрий фотокolorиметрически [14] и рассчитывали содержание на мг белка.

Все данные представлены в виде средних значений \pm стандартная ошибка среднего, достоверность полученных результатов оценивали по непараметрическому критерию U Манна-Уитни.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты полученные при определении содержания жирных кислот в сыворотке, гомогенате миокарда и суспензии митохондрий животных и человека во всех исследуемых группах представлены в табл. 1. Оказалось, что содержание

жирных кислот в сыворотке крови экспериментальных животных было достоверно выше во всех экспериментальных группах по отношению к интактным, однако по сравнению между экспериментальными группами достоверного отличия не наблюдалось. В гомогенате достоверного отличия не наблюдали и по отношению экспериментальных животных к интактным. При сопоставлении данных по содержанию жирных кислот в суспензии митохондрий было обнаружено достоверное отличие как по отношению экспериментальных животных к интактным, так и между экспериментальными группами. При этом оказалось, что наименьшая разница по содержанию жирных кислот в суспензии митохондрий по отношению к контролю наблюдалась у животных в группе с сочетанной патологией.

При анализе результатов полученных в ходе исследования биологического материала пациентов в группах ИБС и ИБС+СД также не обнаружено достоверно значимых отличий по содержанию жирных кислот в сыворотке крови и гомогенате миокарда. Однако при исследовании суспензии митохондрий, в группе с сочетанной патологией наблюдалось значительно меньшее содержание жирных кислот (табл. 1).

Сопоставлении исходной скорости дыхания митохондрий в исследуемых группах животных, показало, что во всех опытных группах этот показатель был достоверно выше, чем у интактных животных (табл. 2). Так, во II группе он был выше более чем в 4 раза, в III группе - более чем в 3 раза, а в IV группе (сочетанная патология) - всего в 2 раза. Низкие значения дыхательного коэффициента во II-IV группах свидетельствует о снижении степени сопряжения процессов окисления и фосфорилирования при этих патологиях. Однако в IV группе степень разобщения была все же выражена меньше в сравнении с отдельно моделированными патологиями.

Исходная скорость поглощения кислорода митохондриями сердца человека при ИБС почти в 2 раза выше, чем при сочетании ИБС+СД (табл. 2). Низкий уровень ДК свидетельствует о разобщении окисления и фосфорилирования в обеих группах, однако более низкая скорость потребления кислорода наряду с более высоким ДК показывают, что это разобщение менее выражено в случае сочетания ИБС и СД.

Таблица 1.

Содержание жирных кислот в сыворотке крови и миокарде животных и человека

	Содержание жирных кислот (нМ/мг белка)		
	сыворотка	гомогенат	митохондрии
I группа	0,38 \pm 0,08	1,02 \pm 0,14	0,83 \pm 0,12
II группа	1,68 \pm 0,21*	1,51 \pm 0,17	5,83 \pm 1,31*#^
III группа	0,83 \pm 0,14*	1,19 \pm 0,14	2,86 \pm 1,15*#^
IV группа	1,45 \pm 0,35*	1,35 \pm 0,15	1,88 \pm 0,78*#
Пациенты с ИБС	7,35 \pm 0,93	9,33 \pm 1,62	7,2 \pm 1,44#
Пациенты с ИБС+СД	9,63 \pm 0,81	8,15 \pm 1,34	4,2 \pm 1,36^#

где, *- достоверное отличие по отношению к I группе; #- достоверное отличие между патологиями; ^ - достоверное отличие по отношению к содержанию жирных кислот в сыворотке.

Таблица 2.

Скорость потребления кислорода и дыхательный контроль (ДК) митохондрий сердца животных и человека

	Скорость потребления O ₂ (нМ O ₂ в мин на мг белка)		ДК
	исходно	на фоне БФБ	
I группа	10,5±1,8	10,6±1,4	3,4±0,09
II группа	44,7±2,8*	38,0±1,7*#^	2,0±0,01
III группа	35,2±3,5*	21,1±2,4*#^	1,9±0,02
IV группа	20,9±1,5*	11,6±1,5#^	2,3±0,05
Пациенты с ИБС	33,2±1,5	18,7±2,4#^	2,0±0,01
Пациенты с ИБС+СД	17,6±2,1	7,5±1,2#^	2,4 ±0,03

где, БФБ - бромфенацилбромид; * - достоверное отличие по отношению к I группе; # - достоверное отличие по отношению к исходным значениям; ^ - результаты достоверны между патологиями.

Исходя из представленных результатов, а так же данных наших ранее проведенных исследований [5] можно утверждать, что при сочетанном развитии рассматриваемых патологий кардиомиоциты имеют менее выраженное нарушение энергетического метаболизма. Причем, этот эффект наблюдается как в модельных исследованиях на животных, так и при исследовании пациентов с реальной патологией.

Ранее нами было высказано и подтверждено предположение, что нарушение энергетического метаболизма в кардиомиоцитах крыс может быть связано с изменением активности эндогенных фосфолипаз и аккумуляцией жирных кислот [4]. Ингибирование фосфолипазы A₂ БФБ в кардиомиоцитах постинфарктных крыс приводило к восстановлению параметров дыхания клеток до уровня нормальных кардиомиоцитов, а активация фосфолипазы A₂ арахидоновой кислотой или мелиттином в кардиомиоцитах интактных крыс значительно повышала потребность клеток в кислороде [4]. В настоящем исследовании в присутствии БФБ мы также получили выраженное снижение скорости поглощения кислорода митохондриями кардиомиоцитов животных для III-IV групп животных, при этом в IV группе этот показатель был равен таковому в контрольной (I) группе (табл. 2). Для митохондрий сердца человека обнаружено сохранение этой тенденции: в присутствии БФБ скорость поглощения кислорода в группах больных с ИБС и ИБС+СД снизилась на 44 и 56% соответственно по отношению к исходной скорости потребления кислорода (табл. 2). Значительное снижение скорости потребления кислорода митохондриями животных и человека при сочетании патологий в присутствии БФБ свидетельствует о сохраненной лабильности митохондриальной фосфолипазы A₂, что косвенным образом свидетельствует о большей устойчивости мембран митохондрий к повреждению.

При сравнительном анализе скорости потребления кислорода митохондриями сердца интактных крыс и животных с разным сроком стрептозотонин-индуцированного СД (рис. 1) нами обнаружено, что у животных V группы исходная скорость потребления кислорода более чем в 10 раз превышала значения

интактных животных и более чем в 3 раза значения полученные на более ранних сроках диабета (II группа). Ингибирование фосфолипазы A₂ при использовании БФБ уже не приводит к восстановлению параметров дыхания. При исследовании влияния АК нами обнаружено значимо стимулирующее влияние на скорость потребления кислорода митохондриями интактных животных и гораздо в меньшей степени, во II группе (рис. 1). Этот эффект можно рассматривать, как результат модуляции активности фосфолипазы A₂ [4]. При этом V группе, с более продолжительным развитием СД, стимулирующее влияние АК на скорость поглощения кислорода отсутствовало.

Представленные результаты вполне согласуются с известным явлением когда в ответ на действие повреждающих факторов, в клетках реализуется неспецифическая реакция, развивающаяся во времени и в определенной последовательности [7]. При этом на ранних стадиях патологического процесса происходит активное включение и использование компенсаторных процессов с целью восстановления функциональной активности клетки, а на поздних стадиях этот процесс становится необратимым [7].

ВЫВОДЫ

1. Изменение энергетики миокарда как в случае отдельного развития исследуемых патологий, так и при их сочетании, является проявлением неспецифической реакции кардиомиоцитов на повреждение.
2. Существует прямая связь между нарушениями процессов окислительного фосфорилирования и накоплением свободных жирных кислот вследствие изменения активности эндогенных фосфолипаз, в частности, митохондриальной фосфолипазы A₂.
3. Выявленные особенности энергетического метаболизма кардиомиоцитов на ранних стадиях сочетанного развития постинфарктного кардиосклероза и сахарного диабета могут повышать аритмогенную резистентность миокарда.

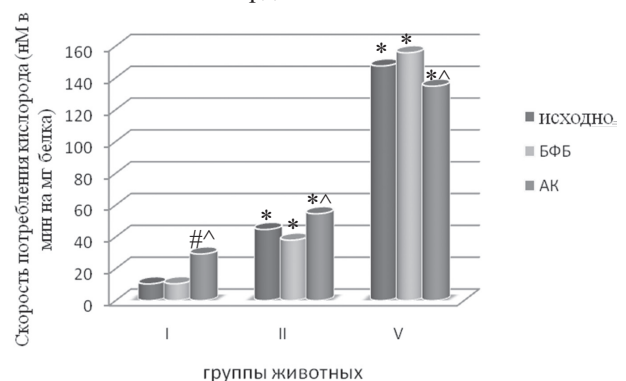


Рис. 1. Влияние бромфенацилбромид (БФБ) и арахидоновой кислоты (АК) на скорость потребления кислорода митохондриями сердца крыс на разных сроках диабета, где * - достоверное отличие по отношению к I группе; # - достоверное отличие по отношению к исходным значениям; ^ - достоверное отличие по отношению к БФБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А.А. Диабетическое сердце: схватка за митохондрии // *Consilium medicum.*, 2003, Т. 5, № 9, с. 509-513.
2. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Цапко Л.П. и др. Особенности инотропных реакций миокарда крыс на экстрасистолические воздействия при сочетанном развитии постинфарктного кардиосклероза и сахарного диабета // *Вестник аритмологии*, 2009, N55, с. 56-59.
3. Дубилей Т.А., Бадова Т.А., Мигован С.А., Рушкевич Ю.Е. Влияние ишемии/реперфузии на функцию изолированного сердца у крыс разного возраста со стрептозотоциновым сахарным диабетом // *Проблемы старения и долголетия*, 2007, Т.16, № 1, с.11-21.
4. Егорова М.В., Афанасьев С.А., Попов С.В. Роль фосфолипазы А₂ в активации дыхания изолированных кардиомиоцитов при постинфарктном кардиосклерозе // *Бюл. экспер. биол. мед.*, 2008, Т. 146, № 12, с. 631-633.
5. Егорова М.В., Афанасьев С.А. Приспособительные реакции организма крыс при сочетании патологий // *Нейрогуморальные механизмы регуляции висцеральных органов и систем в норме и при патологии: Материалы научной конференции с международным участием, посвященной 120-летию кафедры нормальной физиологии СибГМУ (ТМИ) и кафедры физиологии ТГУ. Томск: СибГМУ, 2009, с. 139-147.*
6. Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Фалалеева Л.П., Шахов В.П. Инотропная реакция миокарда крыс с постинфарктным кардиосклерозом на экстрасистолические воздействия // *Бюл. экспер. биол. мед.*, 2005, № 6, с.613-616.
7. Лукьянова Л.Д. Гипоксия при патологиях. Молекулярные механизмы и принципы коррекции // *Перфторорганические соединения в биологии и медицине*. 2001, Пушино, с. 56-69.
8. Мохова Е.Н., Хайлова Л.С. Участие анионных переносчиков внутренней мембраны митохондрий в разобщающем действии жирных кислот // *Биохимия*, 2005, Т. 70, №2, с.197-202.
9. Молчанов С.Н., Люсов С.А., Говорин А.В., Неверов И.В. Сывороточные липиды при различных стадиях и морфофункциональных типах сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда // *Рос. кардиол. журнал.*, 2005, №2, с.10-17.
10. Николс Д.Д. Биоэнергетика. Введение в хемиосмотическую теорию // М: Мир, 1985, 190 с.
11. Chen H., Shen W.L., Wang X.H. Paradoxically enhanced heart tolerance to ischaemia in type 1 diabetes and role of increased osmolarity // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2006. V.(10), p. 910-916.
12. Huss J.M., Kelly D.R. Mitochondrial energy metabolism in heart failure: a question of balance // *Clin. Invest.*, 2005, V.115, p.547-555.
13. Nawata T., Takahashi N., Ooie T. Cardioprotection by streptozotocin induced diabetes and insulin against ischemia/reperfusion injury in rats // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2002, V.40 (4), p. 491-500.
14. Nixon M., Chain S.H.P. A simple and sensitive colorimetric method for the determination of long chain free fatty acids in subcellular organells // *Analytical Biochemistry*, 1979, V. 97, p. 403-409.
15. Pallotti F., Lenaz G. Isolation and subfractionation of mitochondria from animal cells and tissue culture lines // *Methods Cell Biol.*, 2001, V. 65, p.1-35.

К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНОЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ АРИТМОГЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИОКАРДА ПРИ СОЧЕТАННОМ РАЗВИТИИ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ И САХАРНОГО ДИАБЕТА

С.А.Афанасьев, М.В.Егорова, Д.С.Кондратьева, Т.Ю.Реброва, Б.Н.Козлов, С.В.Попов

С целью изучения изменений содержания свободных жирных кислот (ЖК) и способности митохондрий кардиомиоцитов к окислительному фосфорилированию как возможных метаболических составляющих аритмогенной резистентности миокарда при сочетанном развитии постинфарктного ремоделирования сердечной мышцы и сахарного диабета (СД) исследования проведены на половозрелых крысах-самцах одного возраста линии Вистар и биологических материалах пациентов которым выполнялась операция коронарного шунтирования. Развитие СД индуцировали однократным введением стрептозотоцина, коронароокклюзию выполняли наложением лигатуры в верхней трети левой нисходящей коронарной артерии. В исследование включены 12 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) и постинфарктным кардиосклерозом, а также 8 пациентов у которых ИБС была ассоциирована с СД 2 типа. Биоптатами во всех случаях являлись фрагменты ушка правого предсердия, иссекаемые при подключении аппарата искусственного кровообращения. Митохондрии сердца человека и животных получали стандартным методом дифференциального центрифугирования. Скорость поглощения кислорода митохондриями определяли полярографически, с помощью электрода Кларка. Содержание ЖК определяли в сыворотке, гомогенате и суспензии митохондрий фотоколориметрически.

Содержание ЖК в сыворотке крови и в суспензии митохондрий было экспериментальных животных было достоверно выше, чем у интактных. При анализе результатов полученных в ходе исследования биологического материала пациентов в группах ИБС и ИБС+СД не обнаружено достоверно значимых отличий по содержанию ЖК в сыворотке крови и гомогенате миокарда. При исследовании суспензии митохондрий, в группе с сочетанной патологией наблюдалось значительно меньшее содержание ЖК. Сопоставление исходной скорости дыхания митохондрий показало, что у экспериментальных животных этот показатель был достоверно выше, чем у интактных. Исходная скорость поглощения кислорода митохондриями сердца человека при ИБС почти в 2 раза выше, чем при сочетании ИБС+СД. Низкий уровень дыхательного контроля (ДК) свидетельствует о разобщении окис-

ления и фосфорилирования в обеих группах, однако более низкая скорость потребления кислорода наряду с более высоким ДК показывают, что это разобщение менее выражено в случае сочетания ИБС и СД.

Таким образом изменение энергетики миокарда как в случае отдельного развития исследуемых патологий, так и при их сочетании, является проявлением неспецифической реакции кардиомиоцитов на повреждение. Существует прямая связь между нарушениями процессов окислительного фосфорилирования и накоплением свободных ЖК вследствие изменения активности эндогенных фосфолипаз, в частности, митохондриальной фосфолипазы A₂. Выявленные особенности энергетического метаболизма кардиомиоцитов на ранних стадиях сочетанного развития постинфарктного кардиосклероза и СД могут повышать аритмогенную резистентность миокарда.

CONTRIBUTION TO A POTENTIAL METABOLIC COMPONENT OF ARRHYTHMOGENIC RESISTANCE OF MYOCARDIUM IN SIMULTANEOUS DEVELOPMENT OF POST-INFARCTION MYOCARDIAL REMODELING AND DIABETES MELLITUS

S.A. Afanasyev, M.V. Egorova, D.S. Kondratyeva, T.Yu. Rebrova, B.N. Kozlov, S.V. Popov

To study changes in the level of free fatty acids and the cardiomyocyte mitochondria ability for oxidative phosphorylation as potential metabolic components of arrhythmogenic resistance of the myocardium in the simultaneous development of post-infarction myocardial remodeling and diabetes mellitus (DM), experiments were carried out on mature male Wistar rats of the same age and biosamples of patients, to whom coronary bypass grafting surgery was performed, were assessed. Diabetes mellitus was induced by a single administration of Streptozotocin, coronary occlusion was done by ligation of the proximal part of the left descending coronary artery. Twelve patients with chronic coronary artery disease (CAD) and post-infarction cardiosclerosis as well as 8 patients with a combination of CAD and DM, Type 2, were included into the study. In all cases, fragment of the right atrial auricle excised in the course of the heart-lung machine connection served as study biosamples. Mitochondria of human and animal hearts were obtained using a standard technique of differential centrifugation. The velocity of oxygen absorption by the mitochondria was evaluated by the polarographic technique using Clark electrode. The fatty acid concentration was assessed in the serum, homogenate and suspension of mitochondria using the photolorimetric technique.

The concentration of fatty acids in serum and suspension of mitochondria of the experimental animals was higher than in intact ones. The analysis of biosamples of patients with CAD and CAD plus DM showed no significant difference in the fatty acid concentration in serum and homogenate of the myocardium. When studying the mitochondria suspension, a significantly lower concentration of fatty acids was revealed in the patients with combination of CAD and DM. The comparison of the baseline mitochondrial respiration rate showed that it was more pronounced in experimental animals than in the intact ones. The baseline velocity of the oxygen absorption by mitochondria in patients with CAD was two times higher than in the patients with CAD in combination with DM. A low level of respiration control gives evidence of the uncoupling of oxidation and phosphorylation in both groups; however, a lower velocity of oxygen consumption along with a higher level of the respiration control level show that uncoupling is less pronounced in patients with the combination of CAD and DM.

Thus, the alterations in the myocardial energy metabolism in the course of either a separate development of the diseases listed above or their combination are signs of non-specific response of cardiomyocytes to the damage. A correlation exists between an altered oxidative phosphorylation and accumulation of free fatty acids because of changes in the endogenous phospholipase activity, especially the mitochondrial phospholipase A₂. The peculiar features of the cardiomyocyte energy metabolism at early stages of the simultaneous development of post-infarction cardiosclerosis and DM revealed by the authors can lead to an increased arrhythmogenic resistance of the myocardium.