

Статья поступила в редакцию 18.03.2020 г.

Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В.

Самарский областной клинический кардиологический диспансер,  
Самарский государственный медицинский университет,  
г. Самара, Россия

## УЧАСТИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

В нормальных условиях симпатическая нервная система посредством своих основных медиаторов (катехоламинов) играет важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы. Однако чрезмерная и длительная активация симпатической нервной системы, наблюдаемая при ряде патологических состояний (стрессе, сахарном диабете и др.), вызывает повышение уровней катехоламинов в крови и миокарде. В данной обзорной статье мы рассматриваем основные механизмы участия катехоламинов в патогенезе диабетической кардиомиопатии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; катехоламины; симпатическая нервная система; кальций,  $Ca^{2+}$ ; активные формы кислорода; окислительный стресс

Chaulin A.M., Grigoryeva Yu.V., Duplyakov D.V.

Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary,  
Samara State Medical University, Samara, Russia

### THE PARTICIPATION OF CATECHOLAMINES IN THE PATHOGENESIS OF DIABETIC CARDIOMYOPATHY

Under normal conditions, the sympathetic nervous system, through its main mediators (catecholamines) plays an important role in the functioning of the cardiovascular system. However, excessive and prolonged activation of the sympathetic nervous system, observed in a number of pathological conditions (stress, diabetes mellitus, etc.) causes increased levels of catecholamines in the blood and myocardium. In this review article, we consider the main mechanisms of participation of catecholamines in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy.

**Key words:** diabetes mellitus; catecholamines; sympathetic nervous system; calcium;  $Ca^{2+}$ ; reactive oxygen species; oxidative stress

По данным Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization), численность людей, страдающих сахарным диабетом (СД), возросла со 108 миллионов в 1980 году до 422 миллионов в 2015 году. Глобальная распространенность сахарного диабета среди взрослых людей старше 18 лет возросла с 4,7 % в 1980 году до 8,5 % в 2014 году. Отмечается, что распространенность сахарного диабета растет более быстрыми темпами в странах со средним и низким уровнем дохода и является одной из основных причин увеличения частоты сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Сахарный диабет считается наиболее распространенным метаболическим заболеванием в мире, которое возникает в результате дефицита инсулина из-за дефекта поджелудочной железы (тип 1) или резистентности к инсулину из-за нечувствительности рецепторов инсулина (тип 2) [2, 3]. Из-за ассоциации гипергликемии и гиперлипидемии в результате дефицита инсулина/резистентности к инсулину при сахарном диабете, как известно, возникает широкий спектр сердечно-сосудистых осложнений, включая макро- и/или микроангиопатию, атеро-

склероз, кардиомиопатию и сердечную недостаточность [4-8].

Фактически, клиническая картина и неблагоприятные клинические исходы, связанные с сердечной недостаточностью, заметно более тяжелы у пациентов с СД, по сравнению с лицами без диабета [9]. Действительно, у пациентов с СД риск развития сердечной недостаточности более чем в 2 раза выше, независимо от других сопутствующих заболеваний/ состояний и факторов риска [10, 11].

Повышение тонуса симпатической нервной системы и чувствительности к нему сердца, а также нарушение перфузии могут объяснять повреждение миокарда, возникающее при сахарном диабете [12]. Диабетическая кардиомиопатия связана не только с повреждением миокарда и развитием сердечной недостаточности, но также наблюдается потеря положительного инотропного эффекта в ответ на различные препараты [13]. Утрата инотропного эффекта в диабетическом миокарде вызвана изменениями в механизмах передачи сигнала с участием рецепторов гормонов и угнетением фосфорилирования различных мембранных белков и ферментов [13]. Также очевидно, что сердечная дисфункция

#### Корреспонденцию адресовать:

ЧАУЛИН Алексей Михайлович,  
E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

#### Информация для цитирования:

Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Участие катехоламинов в патогенезе диабетической кардиомиопатии // Медицина в Кузбассе. 2020. №1. С. 11-18.

DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10003

при СД тесно связана с нарушениями регуляции внутриклеточного уровня ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ), метаболическими дефектами и нарушением чувствительности миофибрилл к  $\text{Ca}^{2+}$  в кардиомиоцитах. Учитывая значимое участие окислительного стресса в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, было высказано предположение, что окислительный стресс также играет критическую роль в возникновении кардиомиопатии и сердечной недостаточности при сахарном диабете [14, 15].

В этой статье мы рассматриваем механизмы развития дисфункции сердца при сахарном диабете, уделяя основное внимание субклеточным изменениям в миокарде вследствие катехоламин-индуцированного окислительного стресса.

Одним из источников окислительного стресса можно считать активацию симпатической нервной системы и последующее повышение уровня катехоламинов и продуктов их окисления в крови и непосредственно в миокарде. Наряду с усиленной продукцией различных свободных радикалов и оксидантных молекул, существует дисбаланс между кислородными радикалами и антиоксидантами. Этот сдвиг в конечном итоге способствует окислительному стрессу и развитию диабетической кардиомиопатии.

## РОЛЬ КАТЕХОЛАМИНОВ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

В настоящее время хорошо известно, что различные внекардиальные системы и структуры активируются во время развития сердечной дисфункции при сахарном диабете, включая активацию ренин-ангиотензиновой системы с увеличением образования ангиотензина II, активацию симпатической нервной системы и повышение уровня катехоламинов, а также развитие эндотелиальной дисфункции с увеличением образования эндотелина и агрегации тромбоцитов с усилением продукции 5-гидрокситриптамина [16]. Хорошо известно, что катехоламины играют критическую роль в регуляции сердечной деятельности как в состоянии здоровья, так и при заболеваниях. При оптимальных концентрациях в нормальных условиях они активируют различные клеточные сигнальные пути, которые способствуют положительному инотропному эффекту. Повышенные уровни катехоламинов часто встречаются на начальных этапах ряда сердечно-сосудистых заболеваний, что служит адаптивным механизмом, однако, в то же время, когда катехоламины

присутствуют в чрезмерных концентрациях длительный период времени, они оказывают многофакторные вредные эффекты, приводящие к развитию/прогрессированию болезней сердца и сосудов. Среди неблагоприятных эффектов катехоламинов на сердечно-сосудистую систему важное место занимают: функциональная гипоксия/ишемия, коронарная недостаточность, изменения клеточного метаболизма, повышение концентрации свободного внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$ , нарушение регуляции в гомеостазе электролитов и развитие окислительного стресса [17-20].

Несколько экспериментальных исследований на животных и людях показали, что сахарный диабет ассоциируется с повышенной активностью симпатической нервной системы [5, 21-24]. Кроме того, экспериментальные исследования также выявили высокие уровни циркулирующих в крови катехоламинов при диабетических состояниях [23-25]. Предполагается, что повышенный уровень катехоламинов плазмы крови вследствие повышенной симпатической активности может привести к развитию кардиомиопатии при сахарном диабете. Давно установлено, что высокие дозы катехоламинов вызывают повреждение клеток миокарда [26]. Диабетическое сердце имеет более высокую концентрацию норадреналина, по сравнению с контрольным сердцем, из-за повышенного синтеза и поглощения норадреналина в адренергических нервных окончаниях [27, 28].

Повреждающее действие катехоламинов на миокард подтверждается ростом сердечных тропонинов – высокоспецифичных сывороточных маркеров альтерации миокарда в ответ на их введение [29-31]. Так, после введения синтетического катехоламина (добутамин) пациентам уровень тропонина Т достоверно повышался через несколько часов. Это свойство также используется при проведении нагрузочных проб, которые провоцируют ишемию миокарда, в частности стресс-эхокардиография с добутамином имеет высокую чувствительность и специфичность в диагностике коронарного атеросклероза и обладает прогностической ценностью при ишемической болезни сердца [29].

Хотя считается, что вредное воздействие чрезмерного количества катехоламинов происходит вследствие прямой чрезмерной стимуляции определенных адренергических рецепторов, а также косвенно вследствие воздействия продуктов окисления катехоламинов, последние, вероятно, оказывают более сильные побочные эффекты, чем сами катехоламины [32, 33]. В этом отношении избыточные количества катехоламинов обычно не метаболизируются ферментами моноаминоксидазой и кате-

### Сведения об авторах:

ЧАУЛИН Алексей Михайлович, аспирант, кафедра гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; врач, ГБУЗ СОККД, г. Самара, Россия.

ГРИГОРЬЕВА Юлия Владимировна, канд. Мед. наук, доцент, кафедра гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, Россия.

ДУПЛЯКОВ Дмитрий Викторович, доктор мед. наук, зам. гл. врача по медицинской части, ГБУЗ СОККД; профессор, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, Россия.

хол-орто-метилтрансферазой, поскольку их ферментативные способности становятся насыщенными. В результате супрафизиологические уровни катехоламинов подвергаются аутоокислению, приводящему к образованию адrenoхрома и норадреохрома (аминохрома), а также адренолутина (аминолутина) [34]. Следует отметить, что аминохром является высокорективным, токсичным и нестабильным метаболитом, который легко превращается окислением в стабильный, но неактивный метаболит аминоклейтин. Таким образом, аминохром может быть измерен в плазме в виде аминоклейтина [34].

Было продемонстрировано, что адrenoхром оказывает вредное действие на миокард в зависимости от дозы и времени [20]. Кроме того, следует отметить, что образование этих реакционноспособных хиноновых соединений сопровождается образованием свободных радикалов реакционноспособных окислителей через катализируемую железом реакцию Фентона [35, 36]: свободные супероксидные радикалы ( $O_2^-$ ), перекись водорода ( $H_2O_2$ ) и гидроксильные радикалы ( $OH\cdot$ ). Кроме того, нейтрофильный миелопероксидазный фермент использует  $H_2O_2$  для преобразования хлорид-ионов в токсичную хлорноватистую кислоту ( $HOCl$ ) с последующим формированием других токсичных веществ, таких как хлор, хлорамины, гидроксильные радикалы, синглетный кислород и озон [37, 38].

Очевидно, что вредное воздействие окислительного стресса вследствие высоких уровней катехоламинов может быть обусловлено негативным воздействием как активных форм кислорода, так и окисленных катехоламинов. Действительно, известно, что как свободные радикалы, так и адrenoхром, оказывают неблагоприятное воздействие на миокард [39]. Следует отметить, что сердце более восприимчиво к высокому уровню катехоламинов для токсических эффектов по сравнению с другими органами, поскольку оно не имеет сильных механизмов антиоксидантной защиты. Таким образом, вполне вероятно, что катехоламины через генерацию аминохрома и активных форм кислорода могут участвовать в повреждении сердечных клеток при диабете [5] (рис. 1).

### ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Окислительный стресс в клетке является результатом дисбаланса между производством свобод-

ных радикалов и других окислительных молекул и удалением свободных радикалов и окислителей, таких как экзогенные антиоксиданты, а также эндогенная система антиоксидантной защиты [40]. Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что свободнорадикальные окислительные процессы участвуют в патогенезе диабетических осложнений [41-43]. Увеличение продукции свободных радикалов может быть результатом индуцированного гипергликемией усиления аутоокисления глюкозы, гликирования белка с нарушением их функционирования и последующей окислительной деградации гликированных белков [44, 45].

Поскольку механизмы клеточной защиты, ферментативные (супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза) и неферментативные антиоксиданты играют фундаментальную роль в защите клетки от реактивных свободных радикалов и других видов окислителей [46], вполне возможно, что

**Рисунок 1**  
**Последствия активации симпатической нервной системы и чрезмерного образования катехоламинов в формировании окислительного стресса и диабетической кардиомиопатии**

Picture 1

**The consequences of activation of the sympathetic nervous system and excessive formation of catecholamines in the formation of oxidative stress and diabetic cardiomyopathy**



#### Information about authors:

CHAULIN Aleksey Michailovich, postgraduate student, department of histology and embryology, Samara State Medical University; doctor, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia. E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

GRIGORYEVA Yulia Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, department of histology and embryology, Samara State Medical University, Samara, Russia.

DUPLYAKOV Dmitry Victorovich, doctor of medical sciences, professor, department of cardiology and cardiovascular surgery, Samara State Medical University; deputy chief doctor for the medical part, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia.

потеря или истощение этих факторов/механизмов будет способствовать возникновению окислительного стресса при развитии диабетической кардиомиопатии. Так, по данным экспериментального исследования [47, 48], повышение активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы наблюдалось в сердце крысы с диабетом. Хотя повышенный уровень данных антиоксидантов будет служить адаптивным механизмом на ранних стадиях диабета, этот антиоксидантный резерв может со временем истощаться, и баланс оксидантов-антиоксидантов будет нарушен, что приведет к окислительному стрессу и последующей сердечной дисфункции.

Дефицит инсулина и связанный с ним метаболический сдвиг, в частности повышение уровня глюкозы в плазме крови, также приводят к увеличению образования активных форм кислорода, что обусловлено усилением аутоокисления глюкозы и резкими изменениями митохондриальной функции, что способствует развитию окислительного стресса при сахарном диабете и последующему возникновению сердечной дисфункции. Таким образом, из вышесказанного очевидно, что, помимо образования продуктов окисления катехоламинов, существуют и другие источники генерации активных форм кислорода, которые способствуют развитию окислительного стресса в диабетическом сердце; они суммируются на рисунке 2.

## ОПОСРЕДОВАННОЕ КАТЕХОЛАМИНАМИ СУБКЛЕТОЧНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ В ДИАБЕТИЧЕСКОМ СЕРДЦЕ

Хотя считается, что вредные эффекты высоких концентраций катехоламинов при заболеваниях сердца опосредуются через систему  $\beta$ -адренорецептор-циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), вызывая перегрузку клетки  $\text{Ca}^{2+}$ , но это может быть не всегда. Так, например, при сердечной недостаточности высокие уровни циркулирующих катехоламинов связаны с подавлением  $\beta$ -адренорецептор-аденилатциклазной системы [49], а это свидетельствует о том, что за внутриклеточную перегрузку  $\text{Ca}^{2+}$  ответственны другие механизмы [20].

На сегодняшний день накоплен большой массив данных, которые позволяют предположить возникновение ремоделирования саркоплазматического ретикулума и сарколеммальных мембран в сердце при развитии

сахарного диабета [5, 16, 50]. Так, в нескольких исследованиях показано, что при сахарном диабете в миокарде угнетаются процессы поглощения  $\text{Ca}^{2+}$  и его высвобождения из саркоплазматического ретикулума, а это может объяснять неспособность диабетического сердца полностью расслабиться в фазу диастолы [51]. Возникновение нарушений регуляции уровней  $\text{Ca}^{2+}$  в диабетическом сердце также было связано с дефектами в работе ионных каналов в сарколеммальной мембране:  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника,  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника,  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов [52, 53]. В целом, эти субклеточные изменения по отношению к регуляции  $\text{Ca}^{2+}$  обмена способствуют увеличению внутриклеточной свободной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в кардиомиоцитах. Следует отметить, что митохондрии, по-видимому, изначально играют адаптивную роль в качестве  $\text{Ca}^{2+}$ -поглотителя, но чрезмерное использование длинноцепочечных жирных кислот в течение длительного периода времени приводит к усилению окислительного стресса, повреждению митохондрий и их функционирования в диабетическом сердце [5, 16, 54].

Из вышеизложенного обсуждения вытекает, что митохондрии играют важнейшую роль в патогенезе диабетической кардиомиопатии [55] не только за счет того, что в норме они генерируют необходимое количество энергии в виде АТФ, потребляемого кардиомиоцитами для удовлетворения потребности сердца и сократительной способности [56, 57], но за счет того, что митохондрии являются источником активных форм кислорода [58, 59]. Избыточное количество катехоламинов может быть вовлечено в индукцию митохондриальной дисфункции и последующее развитие апоптоза при диабетической кардиомиопатии. Это подтверждается тем фактом, что

**Рисунок 2**  
Механизмы, участвующие в возникновении окислительного стресса в миокарде при развитии диабетической кардиомиопатии

**Picture 2**  
Mechanisms involved in the occurrence of oxidative stress in the myocardium during the development of diabetic cardiomyopathy





апоптоз клеток миокарда тесно связан с патогенезом диабетической кардиомиопатии.

Внутренний путь митохондриального апоптоза и аномальное деление и слияние митохондрий способствуют развитию диабетической кардиомиопатии [60]. Сообщалось, что  $\beta$ -адреномиметик изопроterenол (изопреналин) увеличивает экспрессию митохондриальных белков деления и уменьшает экспрессию белка митохондриального слияния, тем самым нарушая митохондриальную динамику и приводя к увеличению количества митохондриальных фрагментов [61]. Интересно, что, вызывая деградацию норадреналина (и серотонина), митохондриальный фермент моноаминоксидаза является мощным источником активных форм кислорода, и его активация приводит к повреждению митохондрий [62]. Есть предположение, что митохондриальная дисфункция, индуцируемая катехоламинами, ответственна за пагубные эффекты повышенных уровней катехоламинов, включая повреждение клеток, окислительный стресс и апоптоз [63, 64]. Действительно, сообщалось, что лечение крыс изопреналином приводит к повреждению митохондрий и открытию переходной поры проницаемости митохондрий, вызывая повышение проницаемости митохондриальных мембран. Напротив, ингибиторы проницаемости мембран митохондрий обеспечивают кардиопротективный эффект [63]. Следовательно, очевидно, что катехоламин-индуцированная митохондриальная дисфункция, а также последующая генерация активных форм кислорода и возникновение окислитель-

ного стресса приводят к апоптозу кардиомиоцитов и развитию диабетической кардиомиопатии. Соответственно, терапевтическое воздействие на эти пути может способствовать снижению риска развития сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом.

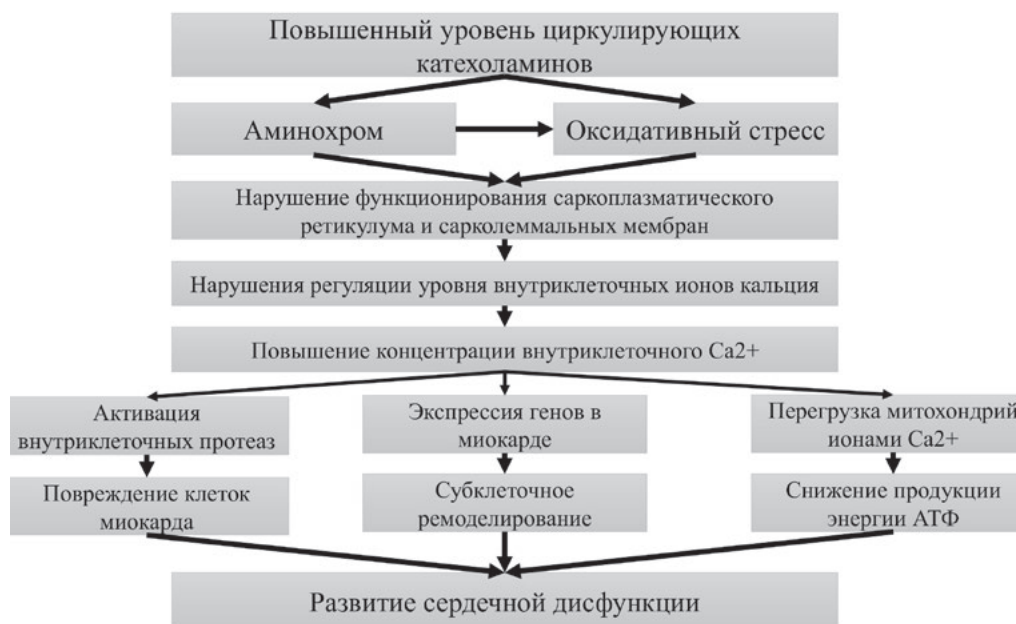
Давно известно, что изменения субклеточной морфологии и активности миокарда, в частности содержания белков и экспрессии генов, тесно связаны как с окислительным стрессом, так и с увеличением доступности внутриклеточной концентрации свободного  $\text{Ca}^{2+}$ . Увеличение внутриклеточной свободной доступности  $\text{Ca}^{2+}$ , по-видимому, вызывает изменения в содержании белков и экспрессии генов путем активации протеаз, а также путем воздействия на генетический аппарат, в то время как окислительный стресс вызывает окисление функциональных групп различных внутриклеточных белков в дополнение к модификации генетического аппарата клетки (рис. 3). Такие неблагоприятные последствия окислительного стресса и увеличение количества внутриклеточного свободного  $\text{Ca}^{2+}$  в диабетическом сердце являются следствием чрезмерной продукции катехоламинов. Следует также отметить, что катехоламины способствуют эндотелиальной дисфункции, изменению продукции/высвобождения гормонов и сдвигу в метаболизме гладкомышечных клеток, что приводит к повреждению мелких артерий и капилляров (микроангиопатия) из-за гипергликемии и способствует развитию диабетической кардиомиопатии [18]. Эти факторы

Рисунок 3

Участие катехоламинов, продукта окисления катехоламинов (аминохрома) и окислительного стресса в индукции субклеточных нарушений, приводящих к сердечной дисфункции при диабете

Picture 3

The participation of catecholamines, a product of the oxidation of catecholamines (aminochrome) and oxidative stress in the induction of subcellular disorders leading to cardiac dysfunction in diabetes



могут действовать как самостоятельно, так и в комбинации, вызывая окислительный стресс, а также изменения в клеточной сигнализации и транскрипции генов, которые, в свою очередь, вызывают сужение сосудов и структурное ремоделирование коронарных артерий. Такие изменения в микроциркуляторном русле вызывают гипоперфузию миокарда, ослабляя энергетически выгодный аэробный метаболизм и, тем самым, снижают энергетический статус, что приводит к изменениям в регуляции уровней внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , апоптозу и снижению сократительной силы сердца.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сердечная дисфункция при сахарном диабете обусловлена дефектами энергетического обмена из-за нарушения функционирования митохондрий, а также значительными изменениями процессов транспорта кальция из-за нарушения функционирования ионных каналов саркоплазматического ретикулума и сарколеммальной мембраны. Согласно данным, представленным в этой статье,

сахарный диабет связан с активацией симпатической нервной системы и повышенными уровнями циркулирующих катехоламинов, а также с концентрациями норэпинефрина в самом миокарде. Это приводит к увеличению образования продуктов окисления катехоламинов, а также к образованию других окислителей, что в конечном итоге приводит к окислительному стрессу. Вполне вероятно, что возникший на фоне избытка катехоламинов окислительный стресс, в свою очередь, приводит к субклеточному ремоделированию и нарушениям регуляции внутриклеточных уровней ионов кальция, которые участвуют в развитии сердечной дисфункции при сахарном диабете. Соответствующая антиоксидантная терапия потенциально может быть полезной для ослабления течения диабетической кардиомиопатии или ее профилактики.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. World Health Organization. URL: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
2. Notkins AL. The causes of diabetes. *Sci. Am.* 1979; 241(5): 62-73. DOI: 10.1038/scientificamerican1179-62.
3. Regan TJ, Ahmed S, Haider B, Moschos C, Weisse A. Diabetic cardiomyopathy: experimental and clinical observations. *N J Med.* 1994; 91(11): 776-778. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7808691>.
4. Christlieb AR. Diabetes and hypertensive vascular disease. Mechanisms and treatment. *Am J Cardiol.* 1973; 32(4): 592-606. DOI: 10.1016/s0002-9149(73)80051-7.
5. Dhalla NS, Pierce GN, Innes IR, Beamish RE. Pathogenesis of cardiac dysfunction in diabetes mellitus. *Can J Cardiol.* 1985; 1(4): 263-281. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3850773>.
6. Factor SM, Okun EM, Minase T. Capillary microaneurysms in the human diabetic heart. *N Engl J Med.* 1980; 302(7): 384-388. DOI: 10.1056/NEJM198002143020706.
7. Regan TJ. Congestive heart failure in the diabetic. *Annu Rev Med.* 1983; 34: 161-168. DOI: 10.1146/annurev.me.34.020183.001113.
8. Shah S. Cardiomyopathy in Diabetes Mellitus. *Angiology.* 1980; 31(7): 502-504. DOI: 10.1177/000331978003100710.
9. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res.* 2018; 122(4): 624-638. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
10. Borghetti G, von Lewinski D, Eaton DM, Sourij H, Houser SR, Wallner M. Diabetic Cardiomyopathy: Current and Future Therapies. Beyond Glycemic Control. *Front Physiol.* 2018; 9: 1514. doi: 10.3389/fphys.2018.01514.
11. Kenny HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Res.* 2019; 124(1): 121-141. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311371.
12. Pop-Busui R, Kirkwood I, Schmid H, Marinescu V, Schroeder J, Larkin D, et al. Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(12): 2368-2374. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.09.033.
13. Dhalla NS, Liu X, Panagia V, Takeda N. Subcellular remodeling and heart dysfunction in chronic diabetes. *Cardiovasc Res.* 1998; 40(2): 239-247. DOI: 10.1016/s0008-6363(98)00186-2.
14. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24(5): 816-823. DOI: 10.1161/01.ATV.0000122852.22604.78.
15. Dhalla NS, Rangi S, Zieroth S, Xu YJ. Alterations in sarcoplasmic reticulum and mitochondrial functions in diabetic cardiomyopathy. *Exp Clin Cardiol.* 2012; 17(3): 115-120.
16. Dhalla NS, Takeda N, Rodriguez-Leyva D, Elimban V. Mechanisms of subcellular remodeling in heart failure due to diabetes. *Heart Fail Rev.* 2014; 19(1): 87-99. DOI: 10.1007/s10741-013-9385-8.
17. Rona G. Catecholamine cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol.* 1985; 17(4): 291-306. DOI: 10.1016/s0022-2828(85)80130-9.
18. Adameova A, Dhalla NS. Role of microangiopathy in diabetic cardiomyopathy. *Heart Fail Rev.* 2014; 19(1): 25-33. DOI: 10.1007/s10741-013-9378-7.

19. Dhalla KS, Rupp H, Beamish RE, Dhalla NS. Mechanisms of alterations in cardiac membrane  $Ca^{2+}$  transport due to excess catecholamines. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1996; 10 Suppl 1: 231-238. DOI: 10.1007/bf00120492.
20. Dhalla NS. Formation of Aminochrome Leads to Cardiac Dysfunction and Sudden Cardiac Death. *Circ Res.* 2018; 123(4): 409-411. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313416.
21. Fushimi H, Inoue T, Kishino B, Nishikawa M, Tochino Y, Funakawa S, et al. Abnormalities in plasma catecholamine response and tissue catecholamine accumulation in streptozotocin diabetic rats: a possible role for diabetic autonomic neuropathy. *Life Sci.* 1984; 35(10): 1077-1081. DOI: 10.1016/0024-3205(84)90072-9.
22. Hilsted J. Autonomic neuropathy: cardiovascular, hormonal and metabolic studies. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh).* 1980; 238: 139-144.
23. Paulson DJ, Light KE. Elevation of serum and ventricular norepinephrine content in the diabetic rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1981; 33(3): 559-562.
24. Neubauer B, Christensen NJ. Norepinephrine, epinephrine, and dopamine contents of the cardiovascular system in long-term diabetics. *Diabetes.* 1976; 25(1): 6-10. DOI: 10.2337/diab.25.1.6.
25. Hilsted J, Madsbad S, Krarup T, Sestoft L, Christensen NJ, Tronier B, Galbo H. Hormonal, metabolic, and cardiovascular responses to hypoglycemia in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes.* 1981; 30(8): 626-633. DOI: 10.2337/diab.30.8.626
26. Rona G, Chappel CI, Balazs T, Gaudry R. An infarct-like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat. *AMA Arch Pathol.* 1959; 67(4): 443-455.
27. Ganguly PK, Dhalla KS, Innes IR, Beamish RE, Dhalla NS. Altered norepinephrine turnover and metabolism in diabetic cardiomyopathy. *Circ Res.* 1986; 59(6): 684-693. DOI: 10.1161/01.res.59.6.684.
28. Ganguly PK, Beamish RE, Dhalla KS, Innes IR, Dhalla NS. Norepinephrine storage, distribution, and release in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol.* 1987; 252(6 Pt 1): E734-739. DOI: 10.1152/ajpendo.1987.252.6.E734.
29. Chaulin AM, Karslyan LS, Grigoriyeva EV, Nurbaltaeva DA, Duplyakov DV. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiya.* 2019; 59(11): 66-75. DOI: 10.18087/cardio.2019.11.n414. Russian (Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека //Кардиология. 2019. Т. 59, № 11. С. 66-75.)
30. Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 1. *Cardiology: News, Opinions, Training.* 2019; 7(2): 13-23. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12002. Russian (Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1 //Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 13-23.)
31. Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 2. *Cardiology: News, Opinions, Training.* 2019; 7(2): 24-35. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12003. Russian (Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2 //Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 24-35.)
32. Behonick GS, Novak MJ, Nealley EW, Baskin SI. Toxicology update: the cardiotoxicity of the oxidative stress metabolites of catecholamines (aminochromes). *J Appl Toxicol.* 2001; 21 Suppl 1: S15-22. DOI: 10.1002/jat.793.
33. Costa VM, Carvalho F, Bastos ML, Carvalho RA, Carvalho M, Remiao F. Contribution of catecholamine reactive intermediates and oxidative stress to the pathologic features of heart diseases. *Curr Med Chem.* 2011; 18(15): 2272-2314. DOI: 10.2174/092986711795656081.
34. Dhalla KS, Ganguly PK, Rupp H, Beamish RE, Dhalla NS. Measurement of adrenolutin as an oxidation product of catecholamines in plasma. *Mol Cell Biochem.* 1989; 87(1): 85-92. DOI: 10.1007/bf00421086.
35. Hasková P1, Kovarikova P, Koubkova L, Vavrova A, Mackova E, Simunek T. Iron chelation with salicylaldehyde isonicotinoyl hydrazone protects against catecholamine autoxidation and cardiotoxicity. *Free Radic Biol Med.* 2011; 50(4): 537-549. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.004.
36. Haskova P1, Koubkova L, Vavrova A, Mackova E, Hruskova K, Kovarikova P, et al. Comparison of various iron chelators used in clinical practice as protecting agents against catecholamine-induced oxidative injury and cardiotoxicity. *Toxicology.* 2011; 289(2-3): 122-131. DOI: 10.1016/j.tox.2011.08.006.
37. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: friend and foe. *J Leukoc Biol.* 2005; 77(5): 598-625. DOI: 10.1189/jlb.1204697.
38. MacFarlane NG, Miller DJ. Effects of the reactive oxygen species hypochlorous acid and hydrogen peroxide on force production and calcium sensitivity of rat cardiac myofilaments. *Pflugers Arch.* 1994; 428(5-6): 561-568. DOI: 10.1007/bf00374578.
39. Singal PK, Yates JC, Beamish RE, Dhalla NS. Influence of reducing agents on adrenochrome-induced changes in the heart. *Arch Pathol Lab Med.* 1981; 105(12): 664-669.
40. Chen AF1, Chen DD, Daiber A, Faraci FM, Li H, Rembold CM, Laher I. Free radical biology of the cardiovascular system. *Clin Sci (Lond).* 2012; 123(2): 73-91. DOI: 10.1042/CS20110562.
41. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease: which role for oxidative stress? *Metabolism.* 1995; 44(3): 363-368. DOI: 10.1016/0026-0495(95)90167-1.
42. Wohaieb SA, Godin DV. Alterations in free radical tissue-defense mechanisms in streptozocin-induced diabetes in rat. Effects of insulin treatment. *Diabetes.* 1987; 36(9): 1014-1018. DOI: 10.2337/diab.36.9.1014.
43. Fonseca VA, Stone A, Munshi M, Baliga BS, Aljada A, Thusu K, et al. Oxidative stress in diabetic macrovascular disease: does homocysteine play a role? *South Med J.* 1997; 90(9): 903-906. DOI: 10.1097/00007611-199709000-00008.

44. Hunt JV, Smith CC, Wolff SP. Autoxidative glycosylation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose. *Diabetes*. 1990; 39(11): 1420-1424. DOI: 10.2337/diab.39.11.1420.
45. Wolff SP, Dean RT. Glucose autoxidation and protein modification. The potential role of 'autoxidative glycosylation' in diabetes. *Biochem J*. 1987; 245(1): 243-250. DOI: 10.1042/bj2450243.
46. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest*. 1982; 47(5): 412-426.
47. Kakkar R, Mantha SV, Kalra J, Prasad K. Time course study of oxidative stress in aorta and heart of diabetic rat. *Clin Sci (Lond)*. 1996; 91(4): 441-448. DOI: 10.1042/cs0910441.
48. Mak DH, Ip SP, Li PC, Poon MK, Ko KM. Alterations in tissue glutathione antioxidant system in streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Cell Biochem*. 1996; 162(2): 153-158. DOI: 10.1007/bf00227543.
49. Corder DW, Heyliger CE, Beamish RE, Dhalla NS. Defect in the adrenergic receptor-adenylate cyclase system during development of catecholamine-induced cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1984; 107(3): 537-542. DOI: 10.1016/0002-8703(84)90097-8.
50. Golfman LS, Takeda N, Dhalla NS. Cardiac membrane Ca<sup>2+</sup>-transport in alloxan-induced diabetes in rats. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996; 31 Suppl: S73-S77. DOI: 10.1016/0168-8227(96)01233-8.
51. Lopaschuk GD, Tahiliani AG, Vadlamudi RV, Katz S, McNeill JH. Cardiac sarcoplasmic reticulum function in insulin- or carnitine-treated diabetic rats. *Am J Physiol*. 1983; 245(6): H969-76. DOI: 10.1152/ajpheart.1983.245.6.H969.
52. Heyliger CE, Prakash A, McNeill JH. Alterations in cardiac sarcolemmal Ca<sup>2+</sup> pump activity during diabetes mellitus. *Am J Physiol*. 1987; 252(3 Pt 2): H540-544. DOI: 10.1152/ajpheart.1987.252.3.H540.
53. Makino N, Dhalla KS, Elimban V, Dhalla NS. Sarcolemmal Ca<sup>2+</sup> transport in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in rats. *Am J Physiol*. 1987; 253(2 Pt 1): E202-207. DOI: 10.1152/ajpendo.1987.253.2.E202.
54. Pierce GN, Dhalla NS. Heart mitochondrial function in chronic experimental diabetes in rats. *Can J Cardiol*. 1985; 1(1): 48-54.
55. Ansari M, Gopalakrishnan S, Kurian GA. Streptozotocin-induced type II diabetic rat administered with nonobesogenic high-fat diet is highly susceptible to myocardial ischemia-reperfusion injury: An insight into the function of mitochondria. *J Cell Physiol*. 2019; 234(4): 4104-4114. DOI: 10.1002/jcp.27217.
56. Galloway CA, Yoon Y. Mitochondrial dynamics in diabetic cardiomyopathy. *Antioxid Redox Signal*. 2015; 22(17): 1545-1562. DOI: 10.1089/ars.2015.6293.
57. Martín-Fernández B, Gredilla R. Mitochondria and oxidative stress in heart aging. *Age (Dordr)*. 2016; 38(4): 225-238. DOI: 10.1007/s11357-016-9933-y.
58. Cadenas S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*. 2018; 1859(9): 940-950. DOI: 10.1016/j.bbabi.2018.05.019.
59. Kiyuna LA, Albuquerque RPE, Chen CH, Mochly-Rosen D, Ferreira JCB. Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: Challenges and opportunities. *Free Radic Biol Med*. 2018; 129: 155-168. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.019.
60. Zhao Y, Ponnusamy M, Dong Y, Zhang L, Wang K, Li P. Effects of miRNAs on myocardial apoptosis by modulating mitochondria related proteins. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2017; 44(4): 431-440. DOI: 10.1111/1440-1681.12720.
61. Xue RQ, Sun L, Yu XJ, Li DL, Zang WJ. Vagal nerve stimulation improves mitochondrial dynamics via an M3 receptor/CaMKK $\beta$ /AMPK pathway in isoproterenol-induced myocardial ischaemia. *J Cell Mol Med*. 2017; 21(1): 58-71. DOI: 10.1111/jcmm.12938.
62. Santin Y, Sicard P, Vigneron F, Guilbeau-Frugier C, Dutaur M, Lairez O, et al. Oxidative Stress by Monoamine Oxidase-A Impairs Transcription Factor EB Activation and Autophagosome Clearance, Leading to Cardiomyocyte Necrosis and Heart Failure. *Antioxid Redox Signal*. 2016; 25(1): 10-27. DOI: 10.1089/ars.2015.6522.
63. Izem-Meziane M, Djerdjouri B, Rimbaud S, Caffin F, Fortin D, Garnier A, et al. Catecholamine-induced cardiac mitochondrial dysfunction and mPTP opening: protective effect of curcumin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 302(3): H665-674. DOI: 10.1152/ajpheart.00467.2011.
64. Sahu BD, Anubolu H, Koneru M, Kumar JM, Kuncha M, Rachamalla SS, Sistla R. Cardioprotective effect of embelin on isoproterenol-induced myocardial injury in rats: possible involvement of mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Life Sci*. 2014; 107(1-2): 59-67. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.04.035.

