



УДК 616.12-008.46

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-162-172

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

В.С. Иванченко, А.А. Гагарина, И.Я. Горянская, О.В. Солдатова, А.В. Ушаков

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», просп. Академика Вернадского, 4, Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация, 295007

### Основные положения

- Представлена актуальная информация о вкладе сахарного диабета 2-го типа в развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности. В обзоре освещены ключевые механизмы патогенеза хронической сердечной недостаточности, связанные с изменениями энергетического метаболизма кардиомиоцитов.

### Резюме

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – один из основных факторов риска, значительно ухудшающих прогноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) и повышающих вероятность фатальных сердечно-сосудистых событий. Особенностью течения ХСН на фоне СД2 является сочетание целого кластера факторов риска быстрого развития и прогрессирования атеросклероза, а также многочисленных комбинаций нейрогуморальных, молекулярных и гистологических изменений, не связанных с атерогенезом, что в комплексе обуславливает высокий рост кардиоваскулярных осложнений и декомпенсации ХСН. В данном обзоре рассмотрены ключевые механизмы, лежащие в основе формирования ХСН при СД2, в частности особое внимание уделено изменениям энергетического метаболизма в миокарде и процессам клеточной смерти кардиомиоцитов, обсуждена значимость эпигенетических факторов в развитии и прогрессировании ХСН у больных СД2.

### Ключевые слова

Сердечная недостаточность • Сахарный диабет • Патогенез • Липотоксичность • Инсулинорезистентность

Поступила в редакцию: 03.08.2023; поступила после доработки: 14.09.2023; принята к печати: 17.10.2023

## PATHOGENIC MECHANISMS OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

V.S. Ivanchenko, A.A. Gagarina, I.Ya. Goryanskaya, O.V. Soldatova, A.V. Ushakov

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 4, Academician Vernadsky Ave., Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation, 295007

### Highlights

- The review presents up-to-date data on the contribution of type 2 diabetes mellitus to the development and progression of heart failure. The review highlights the key mechanisms of the pathogenesis of heart failure associated with changes in the energy metabolism of cardiomyocytes.

### Abstract

Type 2 diabetes mellitus is one of the main risk factors that significantly worsen the prognosis of heart failure and increases the probability of fatal cardiovascular events. The development of heart failure in diabetic patients involves a great number of risk factors for the rapid progression of atherosclerosis, as well as numerous combinations of neurohumoral, molecular and histological changes not associated with atherogenesis, which interconnection results in cardiovascular complications and heart failure decompensation. This review discusses the key mechanisms underlying development of heart failure in type 2 diabetes mellitus,

Для корреспонденции: Вера Сергеевна Иванченко, vera.ivanchenko.89@yandex.ru; адрес: просп. Академика Вернадского, 4, Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация, 295007

Corresponding author: Vera S. Ivanchenko, vera.ivanchenko.89@yandex.ru; address: 4, Academician Vernadsky Ave., Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation, 295007

in particular, special attention is paid to cardiomyocyte energy metabolism, cardiomyocyte death, and the significance of epigenetic factors in progression of chronic heart failure.

**Keywords** Heart failure • Diabetes • Pathogenesis • Lipotoxicity • Insulin resistance

*Received: 03.08.2023; received in revised form: 14.09.2023; accepted: 17.10.2023*

### Список сокращений

АМРК – аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа	СР – сарко/эндоплазматический ретикулум
КПГ – конечные продукты гликирования	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
МАПК – митоген-активируемые протеинкиназы	ФИ-3К-Akt – фосфатидилинозитол-3-киназа-протеинкиназа В
РНК – рибонуклеиновая кислота	ФНО- $\alpha$ – фактор некроза опухоли-альфа
СД2 – сахарный диабет 2-го типа	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
СЖК – свободные жирные кислоты	mTOR – мишень рапамицина у млекопитающих

### Введение

Сахарный диабет (СД) – одна из наиболее быстрорастущих эпидемий неинфекционных заболеваний в 21-м веке. По данным Международной федерации диабета, в 2021 г. количество пациентов с СД во всем мире составило 537 млн, а к 2045 г. это число, по прогнозам, достигнет 783 млн [1]. За последние 5 лет наблюдается неуклонный рост заболеваемости СД, в большей степени за счет СД 2-го типа (СД2). В Российской Федерации, согласно данным Федерального регистра диабета, общая численность пациентов с СД в 2021 г. составила 4,8 млн (3,23% населения), из них с СД2 – 92,5% [2].

По данным крупных обсервационных исследований, пациенты с СД2 имеют в 2–3 раза более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а смертность при их сочетании возрастает в 4–5 раза [3]. Обращает на себя внимание, что более низкий риск ССЗ у женщин по сравнению с мужчинами нивелируется при наличии СД.

Поражение сердца у пациентов с СД2 может иметь три сценария: прежде всего, это ишемическая болезнь сердца, которая связана с более быстрыми темпами прогрессирования атеросклероза, следующие два варианта – автономная кардиальная нейропатия и диабетическая кардиомиопатия [4]. При этом следует отметить, что во многих случаях возможно сочетание указанных патологий. В настоящее время наименее исследованным состоянием является диабетическая кардиомиопатия, которая определяется как нарушение структуры и функции миокарда у больных СД2 при отсутствии других ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, клапанная болезнь сердца [5]. Наиболее типичные признаки диабетической кардиомиопатии включают гипертрофию миокарда и диастолическую дисфункцию левого желудочка, в первую очередь проявляющиеся

нарушением релаксации миокарда, что впоследствии способствует формированию хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной систолической функцией. У больных СД2 часто наблюдаются начальные нарушения и систолической функции левого желудочка, которые не сопровождаются снижением фракции выброса и не выявляются с помощью рутинной трансторакальной эхокардиографии, но могут быть обнаружены при оценке глобальной деформации миокарда с помощью технологии двухмерного стрейна [6].

СД является установленным фактором риска развития и прогрессирования ХСН. Так, во Фремингемском исследовании показано, что частота ХСН у женщин с СД была в 5 раз выше, а у мужчин с СД – в 2 раза выше по сравнению с сопоставимыми по возрасту пациентами без СД [7].

Патогенез диабетической кардиомиопатии многогранный и состоит из многочисленных комбинаций нейрогуморальных, молекулярных и гистологических изменений. Данный обзор направлен на освещение наиболее современной информации об уже установленных и недавно открытых механизмах, лежащих в основе формирования диабетической кардиомиопатии.

### Метаболизм свободных жирных кислот и липотоксичность

Для СД2 характерно значительное повышение уровня циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК), за счет чего в миокарде больных СД2 происходит сдвиг метаболизма энергетических субстратов в сторону преобладания утилизации СЖК (до 90–100%) и снижения окисления глюкозы. Для сравнения, в здоровом сердце только около 60% энергии производится за счет окислительного фосфорилирования СЖК в митохондриях, а остальные 30–40% поступают при окислении глюкозы [8].

СЖК играют критическую роль в нарушении чувствительности миокарда к инсулину, вовлекая в процесс большое число внутриклеточных сигнальных систем, среди которых активация атипичной протеинкиназы С, фосфатидилинозитол-3-киназы-протеинкиназы В (ФИ-3К-Акт), митоген-активируемых протеинкиназ (МАПК) и других, что в конечном итоге приводит к инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии [9]. В свою очередь гиперинсулинемия способствует развитию гипертрофии миокарда у больных диабетической кардиомиопатией.

Известно, что связывание инсулина с его рецептором приводит к тирозинкиназной активности в его внутриклеточных  $\beta$ -субъединицах, что способствует активации фосфатидилинозитол-3-киназы (ФИ-3К), ключевой молекулы, участвующей в перемещении глюкозного транспортера типа 4 из цитозоля в плазматическую мембрану. Избыток СЖК приводит к активации атипичной протеинкиназы С, которая за счет активации I $\kappa$ B-киназы стимулирует фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора 1 по остаткам серина, тем самым ингибируя его способность связываться с SH-2-доменом ФИ-3К, в результате чего блокируется инсулин-зависимое перемещение глюкозного транспортера типа 4 к плазматической мембране и, соответственно, снижается инсулинозависимый транспорт глюкозы внутрь клетки. Результатом является компенсаторное повышение уровня инсулина в крови [10].

Избыток СЖК оказывает ингибирующее влияние на киназу Akt-1, которая осуществляет регуляторные функции путем фосфорилирования ряда киназ, что приводит к блокированию киназы гликогенсинтазы 3, в результате чего гликогенсинтаза, промотирующая синтез гликогена, остается в активном состоянии. Активация Akt-1 критически зависит от образования фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата, связывающего N-концевой домен и активирующего мембраносвязанные киназы, ответственные за фосфорилирование сериновых и треониновых остатков Akt-1, которые придают молекуле каталитические и регуляторные свойства. СЖК являются естественными лигандами для рецепторов активатора пролиферации пероксисом- $\gamma$  индуцирующих экспрессию фосфатазы и гомолога тензина, которые дефосфорилируют фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат, тем самым предотвращая активацию Akt-1 [11].

СЖК способны напрямую оказывать влияние на сократительную способность миокарда за счет их чрезмерного поступления в цитоплазму кардиомиоцитов. Эфиры ацил-КоА, образующиеся в результате окисления СЖК, стимулируют открытие АТФ-чувствительных калиевых каналов, что приводит к укорочению продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов, уменьшению

трансмембранного поступления кальция и, соответственно, снижению сократительной способности миокарда [12].

В дополнение к вышесказанному, внутриклеточный избыток СЖК может непосредственно приводить к смерти кардиомиоцитов. Поскольку при СД2 биодоступность СЖК заметно превышает окислительную способность митохондрий, это приводит к избыточному синтезу ацил-КоА жирных кислот и продукции их промежуточных соединений, таких как триацилглицеролы, церамиды и диацилглицерол [6]. Известно, что накопление церамида в цитоплазме кардиомиоцитов стимулирует их апоптоз за счет повышения активности индуцибельной NO-синтазы и увеличения продукции активных форм кислорода, индукции ядерного фактора каппа-бета, активации каспазы 3 и высвобождения цитохрома С [13]. Более того, внутриклеточный избыток липидов приводит к изменению экспрессии про- и антиапоптотических членов семейства Bcl-2 в сторону преобладания проапоптотических механизмов [6].

Таким образом, СЖК играют ключевую роль не только в формировании инсулинорезистентности, но и в непосредственном влиянии на сократимость миокарда и индукции смерти кардиомиоцитов.

### Гиперинсулинемия и гипергликемия

Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, или инсулинорезистентность, может формироваться за десятилетия до развития СД2. Поддержание обмена глюкозы и обеспечение достаточного ее поступления, главным образом в скелетную мускулатуру и печень, достигается путем компенсаторного повышения уровня инсулина в крови [5].

Хроническая системная гиперинсулинемия способствует усилению митогенного действия инсулина на чувствительные к нему ткани, в том числе на миокард, что напрямую связано с развитием его гипертрофии. Гиперинсулинемия индуцирует гипертрофию кардиомиоцитов за счет нескольких молекулярных механизмов [14].

Во-первых, инсулин стимулирует рост кардиомиоцитов посредством сигнального пути ФИ-3К-Акт, который также принимает участие в поглощении глюкозы клеткой. Akt-1 фосфорилирует и инактивирует киназу гликогенсинтазы 3, являющуюся ингибитором ядерной транскрипции, которая регулирует процессы гипертрофии. В дополнение к этому Akt-1 активирует mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих), что в свою очередь ведет к активации белка P70S6K (киназа S6 рибосомального белка P70) и последующему усилению пролиферативных процессов.

Хроническая гиперинсулинемия также активирует синтез Akt-1 в миокарде опосредованно – за

счет повышения симпатической нервной импульсации. Длительное повышение активности Akt-1 осуществляется посредством протеинкиназы A и кальций- и кальмодулин-зависимой протеинкиназы II при стимуляции бета2-адренергических рецепторов [10].

Кроме того, существуют другие инсулин-опосредованные внутриклеточные механизмы, не зависящие от Akt-1, среди которых в первую очередь можно выделить МАПК-индуцированный сигнальный путь. В частности, гиперинсулинемия способствует устойчивой активации пути p38 МАПК, а также липидированию малых ГТФаз (Ras, Rho), которые участвуют в регуляции передачи сигнала МАПК каскада, что стимулирует гипертрофию кардиомиоцитов и экспансию внеклеточного матрикса сердца [15].

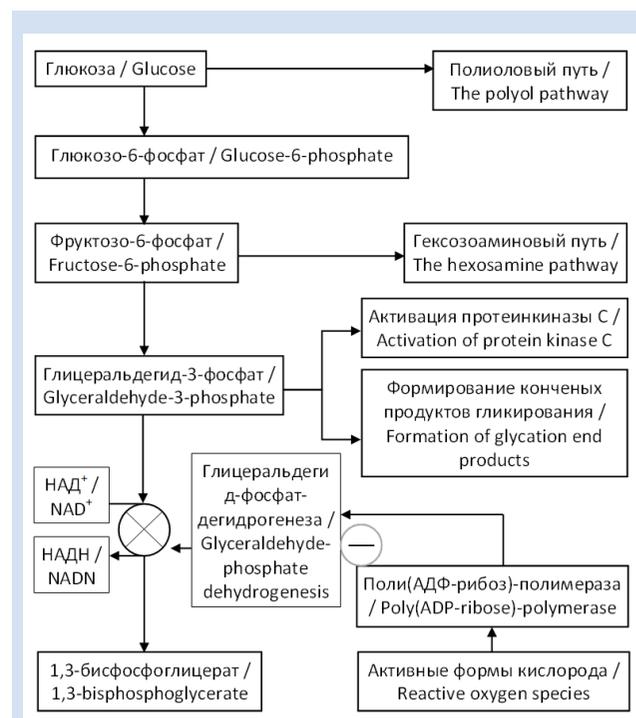
Другим ключевым звеном в развитии диабетической кардиомиопатии является гипергликемия. Существует по крайней мере четыре основных механизма, за счет которых гипергликемия вызывает повреждение миокарда и других тканей: активация протеинкиназы C, формирование конечных продуктов гликирования (КПГ), активация гексозаминового и полиолового путей метаболизма глюкозы (рисунки) [16].

При СД2 нарушается баланс между образованием активных форм кислорода и антиоксидантной защитой, что в результате заканчивается формированием хронического оксидативного стресса [17]. Повышение внутриклеточной концентрации глюкозы приводит к ее усиленному окислению в ходе цикла трикарбоновых кислот, что фактически ведет к увеличению продукции коферментов НАД-Н и ФАДН<sub>2</sub> в электрон-транспортной цепи. В результате этого градиент напряжения на митохондриальной мембране увеличивается до тех пор, пока не будет достигнут критический порог. В итоге ингибируется перенос электрона с коэнзима Q на комплекс III, который отдает электроны на молекулярный кислород, что приводит к образованию супероксида с последующим развитием оксидативного стресса. В свою очередь избыток супероксида приводит к повреждению ДНК и активации поли(АДФ-рибоз)-полимеразы в качестве репаративного фермента. В то же время поли(АДФ-рибоз)-полимераза также ингибирует глицеральдегидфосфат-дегидрогеназу, одну из ключевых молекул гликолиза, что ведет к активации альтернативных путей метаболизма глюкозы, которые рассматриваются в качестве основных медиаторов глюкоз-опосредованного клеточного повреждения [16, 17].

В первую очередь гипергликемия и ингибирование глицеральдегидфосфат-дегидрогеназы приводит к активации полиолового пути метаболизма глюкозы. Альдозоредуктаза является ключевым ферментом полиолового пути, который восстанав-

ливает токсичные альдегиды до неактивных спиртов. Однако при гипергликемии альдозоредуктаза восстанавливает глюкозу до сорбита, в результате расходуется большое количество НАДФ-Н. Поскольку НАДФ-Н также необходим для регенерации внутриклеточного антиоксиданта глутатиона, то снижение уровней восстановленного глутатиона из-за истощения НАДФ-Н повышает восприимчивость к внутриклеточному окислительному стрессу. Активация полиолового пути также приводит к снижению НАДФ<sup>+</sup> и НАД<sup>+</sup> – ведущих кофакторов окислительно-восстановительных реакций в организме [18].

Следующим механизмом, играющим важную роль в повреждении клеток при гипергликемии, является формирование КПГ. В результате ингибирования активности глицеральдегидфосфат-дегидрогеназы происходит фрагментация глицеральдегид-3-фосфата до метилглиоксаля, который реагирует с аминокеттогруппами белков с образованием КПГ. Внутриклеточная продукция предшественников КПГ способствует повреждению клеток-мишеней по трем основным механизмам. Во-первых, это модификация внутриклеточных белков, прежде всего участвующих в регуляции транскрипции генов. Во-вторых, предшественники КПГ способны выходить из клетки и менять функцию молекул внеклеточного матрикса, что нарушает передачу сигналов между матриксом и клеткой. В-третьих, предшественники КПГ способны модифицировать функ-



Основные механизмы повреждающего действия гипергликемии (объяснение в тексте)

The main mechanisms of damaging effect of hyperglycemia (There are at least four main mechanisms by which hyperglycemia may cause damage to myocardium: activation of protein kinase C, formation of advanced glycation end products, activation of the hexosamine and polyol pathways of glucose metabolism)

цию белков плазмы. После чего модифицированные циркулирующие белки связываются с рецепторами КПП на соседних клетках, индуцируя таким образом опосредованную рецептором выработку активных форм кислорода, которая активирует ядерный фактор каппа-бета и экспрессию провоспалительных цитокинов и факторов роста [19, 20].

Гипергликемия способствует увеличению продукции диацилглицерола, который выступает важным кофактором активации классических изоформ протеинкиназы C –  $\beta$  и  $\delta$ . Протеинкиназа C стимулирует разрастание внеклеточного матрикса, синтез ингибитора фибринолиза, ингибитора активатора плазминогена, трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  и эндотелина 1, подавление эндотелиальной синтазы оксида азота, увеличение продукции активных форм кислорода. Все эти изменения влекут за собой развитие широкого спектра неблагоприятных эффектов, среди которых утолщение базальной мембраны сосудистой стенки, активации ангиогенеза, гипертрофия миокарда, ремоделирование внеклеточного матрикса, увеличение жесткости миокарда и нарушение его расслабления [17].

Еще одним механизмом, связанным с формированием диабетической кардиомиопатии, являются активация гексозаминового пути обмена глюкозы и O-связанное гликозилирование. Ключевой фермент данного пути – глутамин-фруктозо-6-фосфат-амидотрансфераза, которая превращает накапливающийся в избытке фруктозо-6-фосфат в глюкозамин-6-фосфат. Последний конвертируется в уридиндифосфат-N-ацетилглюкозамин, связывающийся с остатками серина и треонина факторов транскрипции, приводя к изменению экспрессии определенных генов. В частности, гликозилирование фактора транскрипции стимулирующего белка 1 приводит к повышенной экспрессии трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  и ингибитора активатора плазминогена, а также снижению экспрессии  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы сарко/эндоплазматического ретикулума (СР) [21, 22].

### Метаболизм кальция в миокарде

Изменение метаболизма кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) в цитоплазме и нарушение сопряжения возбуждения с сокращением на уровне кардиомиоцитов являются неотъемлемой характеристикой диабетического сердца и часто могут предшествовать клиническим проявлениям ХСН. В основе данных изменений могут лежать ремоделирование мембраны кардиомиоцитов с нарушением организации T-трубочек и снижением активности  $\text{Ca}^{2+}$  каналов L-типа, нарушение активности  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы СР, рианодинного рецептора 2-го типа, натрий-кальциевого обменника [23].

В диабетических кардиомиоцитах наблюдается значительное снижение активности  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы СР и натрий-кальциевого обменника, что наиболее

вероятно обусловлено посттрансляционной модификацией белковых молекул в связи с активацией процессов неферментативного гликирования и оксидативного стресса. Хроническая гипергликемия индуцирует окислительную модификацию рианодинного рецептора 2-го типа, приводя к повышению чувствительности рианодинного рецептора 2-го типа и избыточному оттоку  $\text{Ca}^{2+}$  из СР в цитозоль. Известно, что повышение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме вызывает нарушение диастолической релаксации кардиомиоцитов. Совместно с индуцированным рианодинным рецептором 2-го типа выходом  $\text{Ca}^{2+}$  из СР снижение обратного захвата  $\text{Ca}^{2+}$  из цитозоля в СР в диастолу, связанное с уменьшением экспрессии  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы СР в диабетическом сердце, способствует перераспределению внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  и истощению запасов  $\text{Ca}^{2+}$  в СР, что в свою очередь ведет к нарушению процессов релаксации кардиомиоцитов и формированию ригидности миокарда [6, 24].

В дополнение к вышесказанному, при СД2 наблюдается активация кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II, что в значительной степени способствует ремоделированию миокарда с повышением риска развития аритмий. Хроническая гипергликемия приводит к активации симпатической нервной системы и стимуляции бета-адренергических рецепторов миокарда, которые посредством циклического аденозинмонофосфата активируют протеинкиназу A и кальций/кальмодулин-зависимую протеинкиназу II [25]. Как упоминалось выше, при СД2 образование активных форм кислорода стимулирует обмен глюкозы по альтернативному гексозаминовому пути и O-связанное гликозилирование белков, что индуцирует аномальное фосфорилирование кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II и ее чрезмерную активацию. Кальций/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II является ключевым ферментом, повышающим активность рианодинного рецептора 2-го типа, способствуя опосредованной рианодинным рецептором 2-го типа диастолической утечке  $\text{Ca}^{2+}$  из СР в цитоплазму и снижая его запасы в СР, что лежит в основе нарушения диастолической функции миокарда, а впоследствии и ухудшения систолической функции [21, 26].

### Механизмы клеточной смерти кардиомиоцитов

Кардиомиоциты имеют ограниченную способность к регенерации, соответственно даже относительно незначительное количество погибших кардиомиоцитов может приводить к существенному нарушению функции миокарда. Основными механизмами гибели кардиомиоцитов при СД2 являются апоптоз, некроз и аутофагия, которые запускаются посредством активации различных рецепторов и сигнальных молекул [6].

**Апоптоз** считается ключевым механизмом, опосредующим гибель кардиомиоцитов при диабетической кардиомиопатии. С морфологической точки зрения он включает конденсацию ядерного хроматина, ядерную фрагментацию, сморщивание клеток и образование апоптотических телец [27].

Апоптоз представляет собой строго контролируемый процесс, и, следовательно, наиболее привлекателен в отношении возможной разработки методов терапевтического воздействия. Запуск программы апоптоза кардиомиоцитов может инициироваться большим количеством различных стимулов. При этом все эти сигнальные пути сходятся на активации системы аспартат-специфических цистеиновых протеаз, именуемых каспазами, которые конституционально экспрессированы в кардиомиоцитах, где находятся в состоянии неактивных зимогенов. Под воздействием стимуляторов апоптоза каспазы подвергаются димеризации или специфическому протеолизу и посредством каскада протеолитических реакций приводят к развитию биохимических и молекулярных изменений, присущих апоптозу [28].

Существует два основных пути активации системы каспаз: внешний и внутренний.

Внешний механизм запускается различными лигандами клеточной смерти, такими как Fas-L и фактор некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , которые, связываясь со специфическими трансмембранными рецепторами, вызывают их конформационные изменения, что приводит к их соединению с внутриклеточными адаптерными протеинами FADD (Fas Associated Death Domain) для рецептора Fas и TRADD (TNF- $\alpha$  Receptor Associated Death Domain) для рецептора ФНО- $\alpha$ . В результате связывания указанных адаптеров с рецепторами в мембране образуется сигнальный комплекс DISC (Death Inducing Signaling Complex), который димеризует и активирует прокаспазу 8. Активная каспаза 8 в свою очередь расщепляет и активирует эффекторную прокаспазу 3 или проапоптотические белки семейства Bcl-2, являющиеся связующим звеном внутреннего и внешнего путей.

В кардиомиоцитах значительную роль играет внутренний (митохондриальный) путь активации апоптоза. Ключевой момент этого пути заключается в выходе цитохрома С из межклеточного пространства митохондрий в цитозоль. Находящийся в цитоплазме цитохром С взаимодействует с фактором активации апоптотической протеазы 1, что приводит к его олигомеризации и связыванию с прокаспазой 9. Формирование этого каспаз-активирующего комплекса, именуемого апоптосомы, приводит к активации прокаспазы 9, которая со своей стороны активирует уже эффекторные каспазы, прежде всего прокаспазу 3.

Митохондриальный индуцированный апоптоз регулируется белками семейства Bcl-2. Взаимодействия этих белков между собой и с другими структурами,

участвующими в реализации про- или антиапоптотической активности клеток, носят крайне сложный и многогранный характер и до конца не изучены. Тем не менее следует отметить, что одним из ключевых элементов, на который направлено действие белков семейства Bcl-2, является проницаемость митохондриальной мембраны [5, 28].

В многочисленных экспериментальных исследованиях продемонстрировано усиление процессов апоптоза кардиомиоцитов в диабетических сердцах – как за счет рецептор-опосредованного (внешнего), так и митохондрий-опосредованного механизмов [5, 13, 29, 30]. Важную роль в активации процессов апоптоза играют образование активных форм кислорода и оксидативный стресс, которые способны повреждать СР, что ведет к усиленному выходу ионов  $Ca^{2+}$  в цитоплазму кардиомиоцита. Повышение цитозольной концентрации  $Ca^{2+}$  приводит к открытию митохондриальной  $Ca^{2+}$ -зависимой поры, являющейся основным регулятором проницаемости митохондриальной мембраны и выхода из нее белков, в первую очередь цитохрома С. Значительную роль при СД2 также играет избыточное накопление СЖК в кардиомиоцитах с образованием церамидов и диацилглицеролов, которые, как уже упоминалось выше, стимулируют апоптоз посредством нескольких независимых механизмов [6, 13].

**Некроз**, ранее рассматриваемый только как неконтролируемая форма клеточной смерти, в настоящее время признан одновременно и регулируемым процессом. Запрограммированная некротическая смерть кардиомиоцитов включает некроптоз, пироптоз, ферроптоз, некроз, зависимый от проницаемости митохондрий, энтоз и другие формы. Морфологически некроз характеризуется набуханием клеток, нарушением целостности клеточных мембран и резким высвобождением клеточных компонентов во внеклеточное пространство, что приводит к развитию воспалительной реакции в окружающих тканях [28].

Некроптоз является наиболее широко исследованной формой запрограммированного некроза, проявляющей одновременно признаки как апоптоза, так и некроза. Запуск процессов некроптоза, также как и апоптоза, может быть опосредован лигандами клеточной смерти – Fas-L и ФНО- $\alpha$ , а также специфическими рецепторами распознавания патогенов, такими как толл-подобные рецепторы [31]. Критически важную роль в регуляции некроптоза играют протеинкиназы 1 и 3, взаимодействующие с рецепторами (RIP1, RIP3), и псевдокиназа MLKL. Активация комплекса RIP1-RIP3-MLKL приводит к образованию некротосомы, что в свою очередь ведет к дестабилизации клеточного гомеостаза и нарушению целостности цитоплазматической мембраны [28].

Некроптоз играет существенную роль в прогрес-

сировании ХСН при СД2. Хроническая гипергликемия, инсулинорезистентность, системное субклиническое воспаление, присущие СД2, стимулируют активацию лигандов клеточной смерти с последующим образованием комплекса RIP1-RIP3-MLKL. Также при СД2 наблюдается избыточная активность кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II, связанная как с инициацией RIP1-RIP3, так и оксидативным стрессом на фоне хронической гипергликемии, что приводит к открытию митохондриальной  $Ca^{2+}$ -зависимой поры, являющейся финальным этапом запуска процесса некроптоза [26].

**Аутофагия** представляет собой строго контролируемый и сложный процесс лизосомальной деградации клеточных компонентов. Выделяют три основных пути аутофагии: макро-, микроаутофагия и шаперон-опосредованная аутофагия. Микроаутофагия включает непосредственный захват мелких цитоплазматических компонентов в инвагинацию лизосомальной мембраны с их последующей деградацией внутри лизосомы. Шаперон-опосредованная аутофагия является селективным типом аутофагии, при котором происходит распознавание и связывание специфического цитоплазматического белка родственным белком шапероном. Этот комплекс белок-шаперон затем соединяется с ассоциированным с лизосомой мембранным белком типа 2A, после чего белок-субстрат подвергается деградации и перемещению внутрь лизосомы, где он расщепляется. Макроаутофагия является преобладающим типом аутофагии и представляет собой образование аутофагосом, которые сливаются с лизосомой, обеспечивая секвестрирование и удаление дефектных клеточных органелл и крупных белков [32].

В регуляции процесса аутофагии участвуют две основные противоположные по механизму действия киназы – mTOR и аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (АМРК). В условиях адекватного снабжения кардиомиоцитов кислородом и энергией происходит активация mTOR, который фосфорилирует комплекс ULK 1/2, что приводит к его инактивации и дальнейшему ингибированию аутофагии. В неблагоприятных условиях для клетки, таких как гипоксия и нарушение энергетического баланса, происходит АМРК-зависимое ингибирование mTOR, что обеспечивает активацию комплекса генов, регулирующих аутофагию, которые стимулируют синтез белка беклин 1, контролирующего образование аутофагосомы и иницирующего процесс аутофагии [27].

Данные о роли аутофагии кардиомиоцитов в патогенезе ХСН при СД2 противоречивы [33–36]. По некоторым результатам, гипергликемия способна оказывать прямое ингибирующее действие на аутофагию за счет увеличения активности mTOR [33]. Также приводятся результаты, согласно которым

активация АМРК может подавлять гипертрофию кардиомиоцитов и предотвращать развитие ХСН за счет стимуляции аутофагии [34]. Однако в других исследованиях показано, что усиление процессов аутофагии может ассоциироваться с патологической гипертрофией и ремоделированием миокарда при СД2, а подавление аутофагии оказывает кардиопротективный эффект [35, 36].

### Изменения экспрессии микроРНК

В последнее время растет количество исследований, посвященных значимости эпигенетических механизмов в развитии и прогрессировании ССЗ, в частности в патогенезе ХСН [37–40]. Одними из многообещающих генетических маркеров являются микроРНК – класс некодирующих рибонуклеиновых кислот (РНК), которые контролируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне за счет связывания с матричной РНК, что приводит к ингибированию синтеза определенных белков. МикроРНК регулируют большое количество белок-кодирующих генов и вовлечены в ключевые биологические и патологические процессы в организме, включая эмбриогенез, дифференцировку и пролиферацию клеток, апоптоз и аутофагию [37].

МикроРНК принимают участие в регуляции синтеза трансформирующего фактора роста  $\beta 1$ , пролиферации фибробластов во внеклеточном матриксе сердца, формировании интерстициального фиброза, гипертрофии и ремоделирования миокарда. Кроме того, микроРНК способны оказывать влияние на метаболизм глюкозы и чувствительность тканей к инсулину [40].

Метаанализ исследований, посвященных экспрессии микроРНК при ХСН, показал, что наибольшее значение в патогенезе и прогнозе ХСН имели следующие микроРНК: miR-29a, miR-21, miR-29b, miR-1, miR-16, miR-133a, miR-133b, miR-208a, miR-208b, miR-221, miR-499 [39]. В ряде исследований выявлены существенные изменения экспрессии микроРНК у больных ХСН, однако данные о направленности этих изменений неоднозначны, а при сочетании ХСН и СД2 результаты изучения микроРНК практически отсутствуют. По данным экспериментальных исследований, при СД2 выявлено увеличение экспрессии миокардиальных микроРНК – miR-199a, miR-21 [41]. В клинических исследованиях у больных СД2 также установлено повышение экспрессии миокардиальных и циркулирующих микроРНК, включая miR-199b, miR-210, miR-223, miR-34b, miR-34c, miR-650 и другие. В то же время наблюдалось снижение экспрессии miR-1, miR-133a, miR-30c, miR-181a, miR-203 в диабетических сердцах, которые, как установлено, могут выполнять защитную роль, ингибируя опосредованные хронической гипергликемией оксидативный стресс, апоптоз кардиомиоцитов и ин-

терстициальный фиброз [38, 41]. Таким образом, нарушение экспрессии микроРНК у больных СД2 может вносить существенный вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений, однако являются ли данные изменения следствием или причинным механизмом, способствующим развитию диабетической кардиомиопатии, остается предметом дальнейшего изучения.

### Заключение

Несмотря на то что патогенез диабетической кардиомиопатии изучают на протяжении нескольких десятилетий, эффективной стратегии лечения и профилактики данного состояния до сих пор не разработано. Особенностью течения ХСН на фоне СД2 является сочетание целого кластера факторов риска быстрого развития и прогрессирования атеросклероза, а также многочисленных комбинаций нейрогуморальных, молекулярных и гистологических изменений, не связанных с атерогенезом, что в комплексе обуславливает высокий рост сердечно-сосудистых осложнений и декомпенсации ХСН. Краеугольным камнем патологических изменений, проявляющихся гипертрофией, ригидностью, фиброзом и снижением сократимости миокарда, служит нарушение регуляции метаболизма липидов и глюкозы, что приводит к развитию оксидативного стресса, липотоксичности, глюкозотоксичности,

повреждению и гибели кардиомиоцитов. В последнее время растет популярность клинико-генетических исследований в области полиморфизма генов и экспрессии микроРНК, ответственных за развитие и прогрессирование ХСН, однако имеющиеся данные противоречивы, а их прогностическая ценность у пациентов с ХСН, развившейся на фоне СД2, не до конца изучена.

Таким образом, одной из основных задач современной кардиологии являются поиск наиболее чувствительных и специфичных молекулярно-генетических маркеров, участвующих в патогенезе диабетической кардиомиопатии, а также разработка стратегий, направленных на предотвращение прогрессирования ХСН у больных СД2.

### Конфликт интересов

В.С. Иванченко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Гагарина заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Я. Горянская заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Солдатова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Ушаков заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

#### Информация об авторах

*Иванченко Вера Сергеевна*, кандидат медицинских наук доцент кафедры внутренней медицины № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4595-8357

*Гагарина Алина Анатольевна*, кандидат медицинских наук доцент кафедры внутренней медицины № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8512-1204

*Горянская Ирина Ярославовна*, кандидат медицинских наук доцент кафедры внутренней медицины № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4048-6458

*Солдатова Ольга Валерьевна*, кандидат медицинских наук доцент кафедры внутренней медицины № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6310-9199

#### Author Information Form

*Ivanchenko Vera S.*, PhD, Assistant Professor, Department of Internal Medicine No 1, Medical Institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky, Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4595-8357

*Gagarina Alina A.*, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine No 1, Medical Institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky, Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8512-1204

*Goryanskaya Irina Ya.*, PhD., Associate Professor, Department of Internal Medicine No 1, Medical Institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky, Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4048-6458

*Soldatova Olga V.*, PhD, Assistant Professor, Department of Internal Medicine No 1, Medical Institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky, Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6310-9199

*Ушаков Алексей Витальевич*, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7020-4442

*Ushakov Alexey V.*, PhD, Professor, Department of Internal Medicine No 1, Medical Institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky, Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7020-4442

#### Вклад авторов в статью

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

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

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

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

*УАВ* – анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

#### Author Contribution Statement

*IVS* – contribution to the concept of the study, data collection, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

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

*UAV* – data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. IDF Diabetes Atlas, 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/en/> (accessed 23.11.2023)
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24 (3): 204-221. doi: 10.14341/DM12759
3. Vetrone L.M., Zaccardi F., Webb D.R., Seidu S., Gholap N.N., Pitocco D., Davies M.J., Khunti K. Cardiovascular and mortality events in type 2 diabetes cardiovascular outcomes trials: a systematic review with trend analysis. Acta Diabetol. 2019; 56(3): 331-339. doi: 10.1007/s00592-018-1253-3.
4. Singh R.M., Waqar T., Howarth F.C. Adeghate E., Bidasee K., Singh J. Hyperglycemia-induced cardiac contractile dysfunction in the diabetic heart. Heart failure reviews. 2018; 23(1): 37-54. doi: 10.1007/s10741-017-9663-y.
5. Tan Y., Zhang Z., Zheng C., Wintergerst K.A., Keller B.B., Cai L. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. Nat Rev Cardiol. 2020; 17(9): 585-607. doi: 10.1038/s41569-020-0339-2.
6. Gollmer J., Zirlik A., Bugger H. Established and Emerging Mechanisms of Diabetic Cardiomyopathy. J Lipid Atheroscler. 2019; 8(1): 26-47. doi: 10.12997/jla.2019.8.1.26.
7. Mahmood S.S., Levy D., Vasan R.S., Wang T.J. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. Lancet. 2014; 383(9921): 999-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
8. Athithan L., Gulsin G.S., McCann G.P., Levelt E. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, theories and evidence to date. World J Diabetes. 2019; 10(10): 490-510. doi:10.4239/wjcd.v10.i10.490
9. Song Y.J., Zhong C.B., Wu W. Resveratrol and Diabetic Cardiomyopathy: Focusing on the Protective Signaling Mechanisms. Oxid Med Cell Longev. 2020; 2020: 7051845. doi: 10.1155/2020/7051845.
10. Huang X., Liu G., Guo J., Su Z. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. Int J Biol Sci. 2018; 14(11): 1483-1496. doi: 10.7150/ijbs.27173.
11. Yan R., Wang Y., Shi M., Xiao Y., Liu L., Liu L., Guo B. Regulation of PTEN/AKT/FAK pathways by PPAR $\gamma$  impacts on fibrosis in diabetic nephropathy. J Cell Biochem. 2019; 120(5): 6998-7014. doi: 10.1002/jcb.27937.
12. Bohannon B.M., de la Cruz A., Wu X., Jowais J.J., Perez M.E., Dykxhoorn D.M., Liin S.I., Larsson H.P. Polyunsaturated fatty acid analogues differentially affect cardiac NaV, CaV, and KV channels through unique mechanisms. Elife. 2020; 9: e51453. doi: 10.7554/eLife.51453
13. Wang C.H., Wei Y.H. Role of mitochondrial dysfunction and dysregulation of Ca $^{2+}$  homeostasis in the pathophysiology of insulin resistance and type 2 diabetes. J Biomed Sci 2017; 24(1): 70. <http://dx.doi.org/10.1186/s12929-017-0375-3>
14. Packer M. Differential Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With a Reduced or Preserved Ejection Fraction in Diabetes. JACC Heart Fail. 2021; 9(8): 535-549. doi: 10.1016/j.jchf.2021.05.019
15. Fu J., Yu M.G., Li Q., Park K., King G.L. Insulin's actions on vascular tissues: Physiological effects and pathophysiological contributions to vascular complications of diabetes. Mol Metab. 2021; 52: 101236. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101236
16. Kaludercic N., Di Lisa F. Mitochondrial ROS Formation in the Pathogenesis of Diabetic Cardiomyopathy. Front Cardiovasc Med. 2020; 7: 12. doi: 10.3389/fcvm.2020.00012
17. De Geest B., Mishra M. Role of Oxidative Stress in Diabetic Cardiomyopathy. Antioxidants (Basel). 2022; 11(4): 784. doi: 10.3390/antiox11040784
18. Ighodaro O.M. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. Biomed. Pharm. 2018; 108: 656–662. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.058
19. Абашова Е.И., Ярмолинская М.И., Булгакова О.Л. Роль конечных продуктов гликирования в репродукции. Проблемы репродукции. 2019; 25(4): 13-20. doi: 10.17116/repro20192504113
20. Kang Q., Dai H., Jiang S., Yu L. Advanced glycation end products in diabetic retinopathy and phytochemical therapy. Front Nutr. 2022; 9: 1037186. doi: 10.3389/fnut.2022.1037186
21. Chen X., Zhang L., He H., Sun Y., Shen Q., Shi L.

Increased O-GlcNAcylation induces myocardial hypertrophy. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2020; 56(9): 735-743. doi: 10.1007/s11626-020-00503-z

22. Сваровская А.В., Гарганеева А.А. Сахарный диабет 2 типа и сердечная недостаточность — современный взгляд на механизмы развития. *Сахарный диабет.* 2022; 25(3): 267-274. doi: doi.org/10.14341/DM12648

23. Salvatore T., Pafundi P.C., Galiero R., Albanese G., Di Martino A., Caturano A., Vetrano E., Rinaldi L., Sasso F.C. The Diabetic Cardiomyopathy: The Contributing Pathophysiological Mechanisms. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 695792. doi: 10.3389/fmed.2021.695792.

24. Singh R.M., Waqar T., Howarth F.C., Adeghate E., Bidasee K., Singh J. Hyperglycemia-induced cardiac contractile dysfunction in the diabetic heart. *Heart Fail Rev* 2018; 23(1): 37-54. doi:10.1007/s10741-017-9663-y

25. Gaitán-González P., Sánchez-Hernández R., Arias-Montaño J.A., Rueda A. Tale of two kinases: Protein kinase A and Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II in pre-diabetic cardiomyopathy. *World J Diabetes.* 2021; 15; 12(10):1704-1718. doi: 10.4239/wjd.v12.i10.1704.

26. Hegyi B., Bers D.M., Bossuyt J. CaMKII signaling in heart diseases: Emerging role in diabetic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 2019; 127: 246-259. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.01.001.

27. D'Arcy M.S. Cell death: A review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int* 2019; 43(6): 582-92. doi:10.1002/cbin.11137

28. Chen Y., Hua Y., Li X., Arslan I.M., Zhang W., Meng G. Distinct Types of Cell Death and the Implication in Diabetic Cardiomyopathy. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 42. doi: 10.3389/fphar.2020.00042.

29. Gu J., Wang S., Guo H., Tan Y., Liang Y., Feng A., Liu Q., Damodaran C., Zhang Z., Keller B.B., Zhang C., Cai L. Inhibition of p53 prevents diabetic cardiomyopathy by preventing early-stage apoptosis and cell senescence, reduced glycolysis, and impaired angiogenesis. *Cell Death Dis.* 2018; 9(2): 82. doi: 10.1038/s41419-017-0093-5.

30. Wang X., Pan J., Liu D., Zhang M., Li X., Tian J., Liu M., Jin T., An F. Nicorandil alleviates apoptosis in diabetic cardiomyopathy through PI3K/Akt pathway. *J Cell Mol Med.* 2019; 23(8): 5349-5359. doi: 10.1111/jcmm.14413.

31. Del Re D.P., Amgalan D., Linkermann A., Liu Q., Kitsis R.N. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease. *Physiol Rev* 2019; 99(4): 1765-817. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00022.2018>

32. Сазонова Е.Н., Гусев И.А. Роль аутофагии кардиомиоцитов в морфогенезе сердца и механизмах кардиопротекции. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2021; 3: 95-102. doi:10.35177/1994-5191-2021-3-95-102

33. Bhattacharya D., Mukhopadhyay M., Bhattacharyya M., Karmakar P. Is autophagy associated with diabetes mellitus and its complications? A review. *EXCLI J* 2018; 17: 709-20. doi: 10.17179/excli2018-1353.

34. Li Y., Wang Y., Zou M., Chen C., Chen Y., Xue R., Dong Y., Liu C. AMPK blunts chronic heart failure by inhibiting autophagy. *BiosciRep* 2018; 38(4): BSR20170982. doi: 10.1042/BSR20170982.

35. Choi R.H., Tatum S.M., Symons J.D., Summers S.A., Holland W.L. Ceramides and other sphingolipids as drivers of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2021; 18(10): 701-711. doi: 10.1038/s41569-021-00536-1.

36. Dewanjee S., Vallamkondu J., Kalra R.S., John A., Reddy P.H., Kandimalla R. Autophagy in the diabetic heart: A potential pharmacotherapeutic target in diabetic cardiomyopathy. *Ageing Res Rev.* 2021; 68: 101338. doi: 10.1016/j.arr.2021.101338

37. Жиров И.В., Баулина Н.М., Насонова С.Н., Осьмак Г.Ж., Матвеева Н.А., Миндзаев Д.Р., Фаворова О.О., Терещенко С.Н. Полнотранскриптомный анализ экспрессии микроРНК в мононуклеарных клетках у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности различной этиологии. *Терапевтический архив.* 2019; 91(9): 62-67. doi:10.26442/00403660.2019.09.000294

38. Yang X., Li X., Lin Q., Xu Q. Up-regulation of microRNA-203 inhibits myocardial fibrosis and oxidative stress in mice with diabetic cardiomyopathy through the inhibition of PI3K/Akt signaling pathway via PIK3CA. *Gene.* 2019; 5; 715:143995. doi: 10.1016/j.gene.2019.143995.

39. Gholaminejad A., Zare N., Dana N., Shafie D., Mani A., Javanmard S.H. A meta-analysis of microRNA expression profiling studies in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2021; 26(4): 997-1021. doi: 10.1007/s10741-020-10071-9.

40. Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А., Шестакова М.В., Ильин А.В., Никанкина Л.В., Карпунин А.В., Музафарова Т.А., Кипкеева Ф.М., Гришина К.А., Кузеванова А.Ю. Профиль микроРНК, ассоциированных с ИБС, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Ожирение и метаболизм.* 2016; 13(4): 34-38. doi: 10.14341/OMET2016434-38

41. Ritchie R.H., Abel E.D. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease. *Circ Res.* 2020; 126(11): 1501-1525. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315913.

## REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas, 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/en/> (accessed 23.11.2023)

2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(3):204-221. doi:10.14341/DM12759 (In Russian)

3. Vetrone L.M., Zaccardi F., Webb D.R., Seidu S., Gholap N.N., Pitocco D., Davies M.J., Khunti K. Cardiovascular and mortality events in type 2 diabetes cardiovascular outcomes trials: a systematic review with trend analysis. *Acta Diabetol.* 2019; 56(3): 331-339. doi: 10.1007/s00592-018-1253-5.

4. Singh R.M., Waqar T., Howarth F.C. Adeghate E., Bidasee K., Singh J. Hyperglycemia-induced cardiac contractile dysfunction in the diabetic heart. *Heart failure reviews.* 2018; 23(1): 37-54. doi: 10.1007/s10741-017-9663-y.

5. Tan Y., Zhang Z., Zheng C., Wintergerst K.A., Keller B.B., Cai L. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17(9): 585-607. doi: 10.1038/s41569-020-0339-2.

6. Gollmer J., Zirlik A., Bugger H. Established and Emerging Mechanisms of Diabetic Cardiomyopathy. *J Lipid Atheroscler.* 2019; 8(1): 26-47. doi: 10.12997/jla.2019.8.1.26.

7. Mahmood S.S., Levy D., Vasan R.S., Wang T.J. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014; 383(9921): 999-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3.

8. Athithan L., Gulsin G.S., McCann G.P., Levelt E. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, theories and evidence to date. *World J Diabetes.* 2019; 10(10): 490-510. doi:10.4239/wjd.v10.i10.490

9. Song Y.J., Zhong C.B., Wu W. Resveratrol and Diabetic Cardiomyopathy: Focusing on the Protective Signaling Mechanisms. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020: 7051845. doi: 10.1155/2020/7051845.

10. Huang X., Liu G., Guo J., Su Z. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *Int J Biol Sci.* 2018; 14(11): 1483-1496. doi: 10.7150/ijbs.27173.

11. Yan R., Wang Y., Shi M., Xiao Y., Liu L., Liu L., Guo B. Regulation of PTEN/AKT/FAK pathways by PPAR $\gamma$  impacts on fibrosis in diabetic nephropathy. *J Cell Biochem.* 2019; 120(5): 6998-7014. doi: 10.1002/jcb.27937.

12. Bohannon B.M., de la Cruz A., Wu X., Jowais J.J., Perez M.E., Dykxhoorn D.M., Liin S.I., Larsson H.P. Polyunsaturated fatty acid analogues differentially affect cardiac NaV, CaV, and KV channels through unique mechanisms. *Elife.* 2020; 9: e51453. doi: 10.7554/eLife.51453

13. Wang C.H., Wei Y.H. Role of mitochondrial dysfunction and dysregulation of Ca<sup>2+</sup> homeostasis in the pathophysiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *J Biomed Sci* 2017; 24(1): 70. <http://dx.doi.org/10.1186/s12929-017-0375-3>
14. Packer M. Differential Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With a Reduced or Preserved Ejection Fraction in Diabetes. *JACC Heart Fail.* 2021; 9(8): 535-549. doi: 10.1016/j.jchf.2021.05.019
15. Fu J., Yu M.G., Li Q., Park K., King G.L. Insulin's actions on vascular tissues: Physiological effects and pathophysiological contributions to vascular complications of diabetes. *Mol Metab.* 2021; 52: 101236. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101236
16. Kaludercic N., Di Lisa F. Mitochondrial ROS Formation in the Pathogenesis of Diabetic Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med.* 2020; 7: 12. doi: 10.3389/fcvm.2020.00012
17. De Geest B., Mishra M. Role of Oxidative Stress in Diabetic Cardiomyopathy. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11(4): 784. doi: 10.3390/antiox11040784
18. Ighodaro O.M. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed. Pharm.* 2018; 108: 656–662. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.058
19. Abashova E.I., Yarmolinskaya M.I., Bulgakova O.L. The role of advanced glycation end products in reproduction. *Problems of reproductology.* 2019; 25(4): 13-20. doi: 10.17116/repro20192504113 (In Russian)
20. Kang Q., Dai H., Jiang S., Yu L. Advanced glycation end products in diabetic retinopathy and phytochemical therapy. *Front Nutr.* 2022; 9: 1037186. doi: 10.3389/fnut.2022.1037186
21. Chen X., Zhang L., He H., Sun Y., Shen Q., Shi L. Increased O-GlcNAcylation induces myocardial hypertrophy. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2020; 56(9): 735-743. doi: 10.1007/s11626-020-00503-z
22. Svarovskaya A.V., Garganeeva A.A. Diabetes mellitus and heart failure — a modern look at the mechanisms of development. *Diabetes Mellitus.* 2022; 25(3): 267-274. doi:10.14341/DM12648 (In Russian)
23. Salvatore T., Pafundi P.C., Galiero R., Albanese G., Di Martino A., Caturano A., Vetrano E., Rinaldi L., Sasso F.C. The Diabetic Cardiomyopathy: The Contributing Pathophysiological Mechanisms. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 695792. doi: 10.3389/fmed.2021.695792.
24. Singh R.M., Waqar T., Howarth F.C., Adeghate E., Bidasee K., Singh J. Hyperglycemia-induced cardiac contractile dysfunction in the diabetic heart. *Heart Fail Rev* 2018; 23(1): 37-54. doi:10.1007/s10741-017-9663-y
25. Gaitán-González P., Sánchez-Hernández R., Arias-Montaño J.A., Rueda A. Tale of two kinases: Protein kinase A and Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II in pre-diabetic cardiomyopathy. *World J Diabetes.* 2021; 15; 12(10):1704-1718. doi: 10.4239/wjd.v12.i10.1704.
26. Hegyi B., Bers D.M., Bossuyt J. CaMKII signaling in heart diseases: Emerging role in diabetic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 2019; 127: 246-259. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.01.001.
27. D'Arcy M.S. Cell death: A review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int* 2019; 43(6): 582-92. doi:10.1002/cbin.11137
28. Chen Y., Hua Y., Li X., Arslan I.M., Zhang W., Meng G. Distinct Types of Cell Death and the Implication in Diabetic Cardiomyopathy. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 42. doi: 10.3389/fphar.2020.00042.
29. Gu J., Wang S., Guo H., Tan Y., Liang Y., Feng A., Liu Q., Damodaran C., Zhang Z., Keller B.B., Zhang C., Cai L. Inhibition of p53 prevents diabetic cardiomyopathy by preventing early-stage apoptosis and cell senescence, reduced glycolysis, and impaired angiogenesis. *Cell Death Dis.* 2018; 9(2): 82. doi: 10.1038/s41419-017-0093-5.
30. Wang X., Pan J., Liu D., Zhang M., Li X., Tian J., Liu M., Jin T., An F. Nicorandil alleviates apoptosis in diabetic cardiomyopathy through PI3K/Akt pathway. *J Cell Mol Med.* 2019; 23(8): 5349-5359. doi: 10.1111/jcmm.14413.
31. Del Re D.P., Amgalan D., Linkermann A., Liu Q., Kitsis R.N. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease. *Physiol Rev* 2019; 99(4): 1765-817. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00022.2018>
32. Sazonova EN, Gusev IA. The role of cardiomyocytes autophagia in heart morphogenesis and mechanisms of cardioprotection. *Far Eastern Medical Journal.* 2021; 3: 95-102. doi:10.35177/1994-5191-2021-3-95-102 (In Russian)
33. Bhattacharya D., Mukhopadhyay M., Bhattacharyya M., Karmakar P. Is autophagy associated with diabetes mellitus and its complications? A review. *EXCLI J* 2018; 17: 709-20. doi: 10.17179/excli2018-1353.
34. Li Y., Wang Y., Zou M., Chen C., Chen Y., Xue R., Dong Y., Liu C. AMPK blunts chronic heart failure by inhibiting autophagy. *BiosciRep* 2018; 38(4): BSR20170982. doi: 10.1042/BSR20170982.
35. Choi R.H., Tatum S.M., Symons J.D., Summers S.A., Holland W.L. Ceramides and other sphingolipids as drivers of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2021; 18(10): 701-711. doi: 10.1038/s41569-021-00536-1.
36. Dewanjee S., Vallamkondu J., Kalra R.S., John A., Reddy P.H., Kandimalla R. Autophagy in the diabetic heart: A potential pharmacotherapeutic target in diabetic cardiomyopathy. *Ageing Res Rev.* 2021; 68: 101338. doi: 10.1016/j.arr.2021.101338
37. Zhironov I.V., Baulina N.M., Nasonova S.N., Osmak G.Z., Matveyeva N.A., Mindzaev D.R., Favorova O.O., Tereshchenko S.N. Full-transcriptome analysis of miRNA expression in mononuclear cells in patients with acute decompensation of chronic heart failure of various etiologies. *Terapevticheskii arkhiv.* 2019;91(9):62-67. doi:10.26442/00403660.2019.09.0002 94 (In Russian)
38. Yang X., Li X., Lin Q., Xu Q. Up-regulation of microRNA-203 inhibits myocardial fibrosis and oxidative stress in mice with diabetic cardiomyopathy through the inhibition of PI3K/Akt signaling pathway via PIK3CA. *Gene.* 2019; 5; 715:143995. doi: 10.1016/j.gene.2019.143995.
39. Gholaminejad A., Zare N., Dana N., Shafie D., Mani A., Javanmard S.H. A meta-analysis of microRNA expression profiling studies in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2021; 26(4): 997-1021. doi: 10.1007/s10741-020-10071-9.
40. Shvangiradze T.A., Bondarenko I.Z., Troshina E.A., Shestakova M.V., Ilyin A.V., Nikankina L.V., Karpukhin A.V., Muzaffarova T.A., Kipkeeva F.M., Grishina K.A., Kuzevanova A.Yu. Profile of microRNAs associated with coronary heart disease in patients with type 2 diabetes. *Obesity and metabolism.* 2016; 13(4): 34-38 doi: 10.14341/OMET2016434-38. (In Russian)
41. Ritchie R.H., Abel E.D. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease. *Circ Res.* 2020; 126(11): 1501-1525. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315913.

**Для цитирования:** Иванченко В.С., Гагарина А.А., Горянская И.Я., Солдатова О.В., Ушаков А.В. Патогенетические механизмы формирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2023;12(4S): 162-172. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-162-172

**To cite:** Ivanchenko V.S., Gagarina A.A., Goryanskaya I.Ya., Soldatova O.V., Ushakov A.V. Pathogenic mechanisms of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(4S): 162-172. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-162-172