

УДК 616.831. - 018 - 053

С.С. Ткачук,

В.П. Гавалешко,

В.Ф. Мислицький,

О.В. Ткачук

Буковинський державний медичний  
університет, м. ЧернівціСУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ  
ДІАБЕТИЧНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ**Ключові слова:** цукровий діабет,  
кардіоміопатія.**Резюме.** Проаналізовано сучасні дані стосовно механізмів  
формування кардіоміопатії у хворих на цукровий діабет.

Сьогодні вже немає жодного сумніву в тому, що хворі на цукровий діабет (ЦД) I і II типу відносяться до групи підвищеного ризику виникнення діабетичної кардіоміопатії (ДК) та серцевої недостатності, які стають основною причиною смерті цих хворих. Класичне визначення ДК включає структурні і функціональні порушення міокарда в пацієнтів із ЦД без захворювання коронарних артерій або артеріальної гіпертензії [31, 32], хоча очевидно, що цей тип кардіоміопатії при тривалому перебігові повинен бути присутнім також у хворих на ЦД з ішемічною хворобою серця та / або артеріальною гіпертензією.

Основними ознаками ДК є дисфункція, інтерстиційний фіброз і гіпертрофія міоцитів [1-4].

Незважаючи на багатолітню констатацію цих фактів, механізми, що призводять до ДК, залишаються до кінця невизначеними. Вважають, що її формуванню сприяють ті ж фактори, які є найвідомішими щодо ризику розвитку серцевої недостатності в загальній популяції населення, а саме: ожиріння, дисліпідемія, тромбоз, інфаркт, активація деяких гормонів і цитокінів, автономна нейропатія, ендотеліальна дисфункція [5-6].

Хоча в питаннях патогенезу ДК до цих пір багато білих плям, деякі його аспекти добре досліджені і сумнівів не викликають. Це, у першу чергу, зміна міокардом пріоритетів у використанні джерел енергії, метаболічні порушення, підвищене утворення кінцевих продуктів глікозилювання (КПГ) і, як наслідок, ремоделювання позаклітинного матриксу, модифікація систем внутрішньоклітинної сигналізації, активація ренін-ангіотензинової системи, мітохондріальна дисфункція та окисний стрес [7-8].

Важливим механізмом розвитку ДК вважають порушення використання джерел енергії міокардом [3-8]. При ЦД міокард споживає більше жирних кислот і менше глюкози, ніж у нормі. Встановлено, що за умов ЦД типу 1 у

людей поглинання міокардом жирних кислот збільшується втричі, а споживання глюкози знижується вдвічі порівняно з нормою [9]. Подібні результати продемонстровані на моделях ЦД 2 типу в гризунів [10]. Зменшення використання глюкози і збільшення доступності жирних кислот відбувається при ЦД через зниження в деяких тканинах ефектів інсуліну. Основною причиною посиленого поглинання і окиснення жирних кислот в кардіоміоцитах вважають збільшене їх вивільнення адипоцитами і печінкою, що призводить до підвищення рівня циркулюючих жирних кислот і тригліцеридів [11, 12]. Однак окиснення жирних кислот посилюється не тільки через підвищення їх плазмового рівня, оскільки індукція ферментів окиснення жирних кислот вимагає регуляторів транскрипції рецептора- $\alpha$  активатора проліферації пероксисом (PPAR) PPAR та / або PPAR $\beta$ , які регулюють експресію генів цих ферментів [13-14]. При ЦД типу 1 для адаптації споживання серцем збільшеної кількості окислених жирних кислот виявлено up-регуляцію мітохондріальних білків, що беруть участь у метаболізмі жирів [15]. Встановлено, що PPAR-фактори за умов ЦД в міокарді підвищені та активовані [14, 16].

Посилення метаболізму жирів до певної міри пояснюється зниженням метаболізму глюкози. Присутність глюкози знижує метаболізм жирних кислот, можливо, шляхом збільшення внутрішньоклітинних рівнів малоніл-КоА, який є потужним інгібітором з'єднання жирних кислот із карнітином [11, 17]. Цей етап є основним для спрямування руху жирних кислот у мітохондрії для окиснення. Відомо, що більшість цитозольного довголанцюжкового ацил-КоА використовується для  $\beta$ -окиснення в мітохондріях, і приблизно 80 % ацетил-КоА в серці спонтанно діабетичних мишей лінії db/db було отримано, як похідне жирних кислот при перфузії розчином як із низьким умістом глюкози і жирних кислот, так і розчином із високим умістом цих компонентів [18].

Метаболізм глюкози в міокарді при ЦД пригнічується за рахунок зниження вмісту інсуліну, резистентності до інсуліну або підвищення доступності жирних кислот [9, 11]. Поглинання глюкози кардіоміоцитами в серці суттєво залежить від наявності інсуліну [19, 20]. При ЦД також наявне хронічне зниження гліколітичної активності в серці і окиснення глюкози ще додатково редукується за рахунок зниження активності піруватдегідрогенази (ПДГ) [21-23]. Цьому сприяє активація PPAR $\alpha$  шляхом урегуляції транскрипції кінрази-4 піруватдегідрогенази (ПДГК4) [24]. Остання ж при ДК пригнічує активність ПДГ [21, 22].

Окиснення глюкози в міокарді при діабеті гальмується багатьма шляхами. Поглинання глюкози порушується за цих умов зниженням експресії GLUT4/GLUT1 і пригніченням транслокації GLUT4 в сарколему у відповідь на інсулін [23, 24]. У зниженні відповіді діабетичного серця на інсулін беруть участь порушення фосфорилування тирозину інсулінового рецептора та субстратів інсулінових рецепторів і пригнічення активації P3K-Akt сигналізації [25, 26]. Крім того, при ДК активність гексокінази, фосфофруктокінази і ПДГ пригнічується довголанцюжковим ацил-КоА, цитратом і ПДГК4 [26].

Таким чином, підвищена потреба в глюкозі діабетичного міокарда супроводжується зниженням її метаболізму. Це може призвести до порушення кардіопротекторних механізмів, адже підвищена потреба в глюкозі при ДК може носити адаптивний характер, посилюючи ефективність використання енергії, а також збільшувати продукцію АТФ шляхом анаеробного гліколізу. Цікаво, що пригнічення гліколізу призводить до діастолічної дисфункції, яка є найбільш характерним проявом ДК, а трансгенні маніпуляції, які підвищували споживання глюкози, мали кардіопротекторний вплив при діабеті [27].

Саме зі зниженням активності гліколізу в міокарді за умов діабету пов'язують більш тяжкі наслідки його ішемічного або гіпоксичного ушкодження. Механізм індукованої глюкозою кардіопротекції при ішемії до кінця нез'ясований, проте очевидно, що гліколіз стає єдиним або основним джерелом АТФ у серці при гіпоксії. Крім того, вважають, що АТФ, отриманий шляхом гліколізу, грає провідну роль у підтримці нормальної провідності для кальцію, калію та іонів натрію, що має вирішальне значення в забезпеченні життєздатності кардіоміоцитів при ішемії [28].

Схожі результати, отримані різними авторами, дали підставу вважати, що саме патологічне

посилення залежності від метаболізму жирних кислот у кардіоміоцитах при діабеті є однією з головних причин розвитку кардіоміопатії. Збільшення внутрішньоклітинного рівня жирних кислот може бути пагубним для мітохондрій [29]. Жирна кислота пальмітат може перетворюватися на цераміди, які є потужним фактором індукції апоптозу в кардіоміоцитах [30]. Крім того, пальмітат також ушкоджує скорочувальний апарат серця, а надмірне використання метаболізму жирних кислот погіршує серцеву енергетику, принаймні частково, тому що утилізація глюкози приблизно на 10 % ефективніша щодо споживання кисню при утворенні АТФ [31].

Мітохондріальна дисфункція при ЦД також відповідальна за зниження ефективності енергопродукції в серці [29, 32, 33]. Дослідження мітохондрій міокарда діабетичних тварин демонструють морфологічні та функціональні зміни, які можуть бути вторинними по відношенню до зростання доступності жиру. Діабет змінює білковий склад мітохондрій [34, 35], щоб пристосувати їх до зростання окиснення жирних кислот. Аналіз змін білків міокарда при діабеті показав, що 60 % білків, які зазнали змін, були локалізовані в мітохондріях, хоча тільки 1-2 % клітинних білків є мітохондріальними. Більшість змін білків були обумовлені підвищеним вмістом ферментів, необхідних для окиснення жирних кислот. Крім того, існує думка, що збільшення метаболізму жирних кислот також може порушувати ліпідний склад мітохондрій. Відповідно цим фактам, діабет також знижує ефективність утворення в мітохондріях АТФ [36].

При ЦД мітохондрії продукують підвищену кількість активних форм кисню (АФК) [32, 33], які можуть ще більше пошкоджувати мітохондрії, знижуючи ефективність їх функціонування. Підтвердженням цієї точки зору є часткове відновлення функції мітохондрій у міокарді тварин із ЦД при трансгенній суперекспресії мітохондріальної Mn-супероксиддисмутази [37]. В основі посиленої продукції АФК мітохондріями лежить збільшення окиснення жирних кислот, які мають більш високу кисневу вартість, ніж глюкоза, і підвищення активності роз'єднувачів білків (UCPs), які активують UCP3 і подальше зниження ефективності утворення АТФ у мітохондріях [38, 39].

Ще одним важливим моментом у розвитку ДК є ефект ліпотоксичності внаслідок накопичення ліпідів при невідповідності окиснення жирних кислот і їх поглинання [27, 40]. Його проявом є порушення метаболізму і ско-

ротливості кардіоміоцитів або посилення апоптозу [27, 31]. Поєднане зростання міокардіальних транспортних білків для жирних кислот, збільшення ліпопротеїнази або рівня жирних кислот полегшують імпорт останніх або нейтральних ліпідів у кардіоміоцити [41]. Це є адаптивним процесом для такого енергетичного надлишку, подібно до ліпід-лігандної активації PPAR  $\alpha$  і  $\beta$  з подальшою експресією генів, особливо тих, що беруть участь в окисленні жирних кислот [13, 15]. Однак зростання PPAR  $\alpha$ -активності в діабетичному серці посилює ліпотоксичність у мишей із повторами ішемії-реперфузії [42]. Крім того, суперекспресія рецепторів PPAR- $\alpha$  безпосередньо в серці посилює ДК, у той же час загальний нокаут PPAR- $\alpha$  обмежує її індукцію. Ці результати підкреслюють, що ліпідний баланс у міокарді при ЦД значно порушується.

Жирні кислоти також можуть змінювати внутрішньоклітинні сигнальні механізми, сприяючи інсулінорезистентності шляхом зміни сигнальних послідовностей у каскаді активації інсуліну [2, 3]. Ці механізми ушкодження клітин можуть бути незалежними або взаємопов'язаними і послідовними.

ЦД частково реалізує свій вплив на серце через модифікацію внутрішньоклітинних сигнальних шляхів [8, 43, 44]. Про це свідчить зміна чутливість органів до гормонів при діабеті. Виявлено множинні дефекти кардіопротекторних сигнальних шляхів при ЦД. Як приклад, це втрата захисних механізмів ішемічного прекодиціювання або посткодиціювання [24, 25]. Показано, що стрес-залежний механізм фосфорилювання пронекротичної і проапоптоїчної кінази GSK-3 $\beta$  в ендоплазматичному ретикулумі щурів зі змодельованим діабетом типу 2 порушується. Крім того, рівень білка GSK-3 збільшується в мітохондріях, що призводить до зростання мітохондріальної проникності у відповідь на перевантаження кальцієм.

Існує точка зору, що в клітинах серця пацієнтів із ЦД не розвивається резистентність до інсуліну в тій же мірі, як у скелетних м'язах. Деякі дослідники не спостерігали резистентності до інсуліну в міокарді пацієнтів із ЦД типу 2, навіть коли інші тканини тих же пацієнтів демонструють значну стійкість до інсуліну [39, 450, 46]. Інсулін, як відомо, сприяє дії різних факторів росту і збільшенню клітинного росту в різних типах клітин. У кардіоміоцитах інсулін стимулює гіпертрофію кількома шляхами, зокрема, через активацію Akt [472]. Це може бути одним із факторів гіпертрофії серця в пацієнтів із діабетом.

Одним із важливих чинників ремоделювання міокарда при діабеті є ангіотензин 2 (АТ 2). Показано зростання кількості його міток у кардіоміоцитах і ендотеліальних клітинах у зразках біоптатів серця пацієнтів із ЦД типу 2 [48] та підвищення експресії рецепторів компонентів ренін-ангіотензинової системи у тварин зі змодельованим ЦД типу 1. За участі АТ 2 також формуються дві з найбільш характерних ознак ДК - гіпертрофія та інтерстиційний фіброз [3, 8, 49]. Фіброз частково може бути наслідком активації фактора росту сполучної тканини і активності TGF- $\beta$ , Rac1/NkV, а також індукції інгібітора активатора плазміногену-1, який послаблює фібриноліз [50]. АТ 2 збільшує також продукцію АФК в кардіоміоцитах мишей із діабетом типу 1 [44, 49]. Стимуляція продукції АФК ангіотензином може відбуватися через локальну активацію NADPH-оксидази або збільшення мітохондріальних АФК [32, 33, 35]. Підвищення окиснювального пошкодження, у свою чергу, активує шляхи апоптозу і некрозу і в подальшому спричиняє фіброз.

Гіперглікемія є основним чинником більшості ускладнень ЦД типу 1 і 2. У клінічних дослідженнях менше проаналізовано взаємозв'язок ДК з гіперглікемією, однак експериментальні дослідження на моделях ЦД типу 1 і 2 демонструють важливу роль гіперглікемії у формуванні ДК. Важливим механізмом індукованого гіперглікемією ушкодження клітин є утворення АФК і формування КПП [51, 52] внаслідок утворення ковалентних зв'язків глюкози або її стабільних метаболітів з білками і їх модифікації. У свою чергу, ці білкові аддукти, зазнаючи безпосереднього пошкодження, також сприяють генерації АФК [44]. У позаклітинному компартменті КПП утворюються при безпосередній реакції глюкози з аміногрупами білків. Модифікації можуть бути одиночними, у вигляді ізольованих змін пептидного ланцюга, або множинні, коли КПП призводять до зшивок всередині білкової структури або між окремими білками. Такі позаклітинні білки, як колаген та еластин, особливо вразливі до накопичення поперечних зшивок, індукованих КПП [53, 545]. Це погіршує здатність колагену до деградації і призводить до його накопичення або фіброзу. Утворення зшивок у молекулах колагену та еластину з наступним фіброзом збільшує жорсткість міокарда та порушує його релаксацію, що характерно для діабету [55]. Уміст КПП збільшений у міокарді хворих на ЦД типу 1 і 2. Існують позитивні кореляції сироваткового рівня КПП із часом шлуночкової

ізоволюметричної релаксації, жорсткості стінки і товщини інтими сонної артерії [56, 57].

На моделях діабету в гризунів застосування блокатора утворення зшивок ALT-711 знижувало вміст у міокарді КПП, зміни експресії генів, покращувало розчинність колагену [58]. У хворих на діабет із діастолічною дисфункцією, характерною для ДК, даний препарат покращував діастолічні показники і зменшував гіпертрофію серця [59].

Розчинні позаклітинні КПП можуть зв'язуватися з кількома різними рецепторами на клітинній поверхні. Найбільш важливими з них відносно ускладнень ЦД є рецептори кінцевих продуктів глікозилювання (РКПП) [52, 61]. Вони утворюють зв'язки з широким класом лігандів, у тому числі - з КПП, що стимулює активацію NADPH-оксидази та інших внутрішньоклітинних сигнальних шляхів [62]. Активована NADPH оксидаза виробляє велику кількість цитоплазматичного і позаклітинного супероксиданіону, який, у свою чергу, може з'єднуватися з оксидом азоту, утворюючи високореакційну сполуку пероксинітрид [60]. Оскільки оксид азоту є важливою клітинною сигнальною молекулою, зниження його рівня за рахунок утворення пероксинітриду погіршує нормальну клітинну сигналізацію. Супероксид також перетворюється на іншу форму АФК з високою реакційною здатністю - гідроксильний радикал, який може пошкоджувати білки, ліпіди і нуклеїнові кислоти. Через накопичення внутрішньоклітинних вільних радикалів і при посередництві декількох інших сигнальних шляхів, РКПП активують транскрипційний фактор NF- $\kappa$ B і модифікують експресію генів у клітинах [62]. Трансгенна суперекспресія РКПП при ДК у гризунів знижує внутрішньоклітинну кальцієву трансдукцію і подовжує піки кальцію [60]. Сьогодні вважається, що РКПП є перспективною мішенню потенційних терапевтичних засобів лікування діабетичних ускладнень, у тому числі - ДК.

Існують суперечливі висновки щодо рівня глюкози в міокарді хворих на ЦД. Деякі дослідження показують зниження її рівня, інші ж - повідомляють про нормальне засвоєння глюкози [8, 44]. Поки не встановлено, чи змінюється концентрація окремих реактивних метаболітів у міокарді пацієнтів із діабетом, однак збільшення внутрішньоклітинного вмісту модифікованих під впливом КПП білків кардіоміоцитів у щурів із діабетом свідчить на користь зростання внутрішньоклітинної глюкози та її метаболітів у серці [63]. Показано, що міокардіальна  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза сарко(ендо)плазматичного ретикулуму

містить підвищений вміст одиночних модифікацій і зшивок. Це створює потенціал для порушення здатності саркоплазматичного ретикулуму до транслокації кальцію і, таким чином, сповільнення темпів серцевої релаксації. Зниження захоплення кальцію та релаксації є характерними особливостями ДК [64]. Діабет істотно змінює потенціал дії (ПД), кальцієві струми і чутливість до  $\text{Ca}^{2+}$  скорочувальних елементів кардіоміоцитів [38, 65]. У кардіоміоцитах хворих на ЦД постійним є подовження тривалості ПД і сповільнення транспорту  $\text{Ca}^{2+}$ . Характерно, що ці зміни спостерігалися ще до розвитку систолічної дисфункції. Пік амплітуди потоків  $\text{Ca}^{2+}$  був зменшеним при деяких моделях діабету [66]. Подовження тривалості ПД є потенційно компенсаторним механізмом для збереження притоку  $\text{Ca}^{2+}$  в кардіоміоцити через пригнічення L-типу  $\text{Ca}^{2+}$  каналів, однак це може мати несприятливі наслідки. У світлі цих даних стає зрозумілою виявлена більшістю дослідників при діабеті типу 1 діастолічна дисфункція. Навіть у молодих пацієнтів, в яких ішемія серця або гіпертонія може бути виключена, встановлена наявність діастолічної дисфункції [67, 68]. Найбільш частими ехокардіографічними знахідками при безсимптомному перебігу діабету типу 1 і типу 2 є діастолічна дисфункція лівого шлуночка з нормальною фракцією викиду. Характерним є те, що діастолічна дисфункція при діабеті виявляється вже тоді, коли ще немає гіпертрофії міокарда [69].

Однією з причин більш тяжкого перебігу і поганого прогнозу кардіальних ускладнень у хворих на ЦД є вегетативна нейропатія, яка формується під впливом хронічної гіперглікемії та ініційованого нею окисного стресу [70]. Вразливішою вважається парасимпатична нервова система, яка реагує на більш ранніх стадіях ЦД, ніж симпатична, що, можливо, обумовлює превалювання симпатичного вазомоторного тонуусу і реалізується в патологічній вазоконстрикції [71, 72]. Вегетативна нейропатія багато в чому сприяє зменшенню коронарного вазодилататорного резерву та підвищенню ризику розвитку загрозливих для життя аритмій і раптової коронарної смерті.

**Література.** 1. Regulation of cardiomyocyte hypertrophy in diabetes at the transcriptional level / B. Feng, S. Chen, J. Chiu [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* - 2008. - Vol.294, №6. - P. 1119-1126. 2. Asbun J. The pathogenesis of myocardial fibrosis in the setting of diabetic cardiomyopathy / J. Asbun, F.J. Villarreal // *J. Amer. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol.47, №4. - P. 693-700. 3. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options / A. Aneja, W.H. Tang, S. Bansilal [et al.] // *Am. J. Med.* - 2008. - Vol.121, №9. - P.748-757. 4. Ernande L. Diabetic cardiomyopathy: myth or reality? / L. Ernande, G. Derumeaux

- // Arch. Cardiovasc. Dis. - 2012. - Vol.105, №4. - P. 218-225. 5. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimal blood glucose concentration: comparative risk assessment / G. Danaei, C.M.M. Lawes, S. Vander Hoorn [et al.] // Lancet. - 2006. - Vol.368, №9548. - P. 1651-1659. 6. The age associations of blood pressure, cholesterol and glucose: analysis of health examination surveys from international populations / G.M. Singh, G. Danaei, P.M. Pelizzari [et al.] // Circulation. - 2012. - Vol.125, №18. - P. 2204-22011. 7. Mild oxidative damage in the diabetic rat heart is attenuated by glyoxalase-1 overexpression / O. Brouwers, J.M. de Vos-Houben, P.M. Niessen [et al.] // Int. J. Mol. Sci. - 2013. - Vol.14, №8. - P. 15724-15739. 8. Falcao-Pires I. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment / I. Falcao-Pires, A.F. Leite-Moreira // Heart Fail. Rev. - 2012. - Vol.17, №3. - P. 325-344. 9. Increased myocardial fatty acid metabolism in patients with type 1 diabetes mellitus / P. Herrero, L.R. Peterson, J.B. McGill [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol.47, №3. - P.598-604. 10. Impaired long-chain fatty acid oxidation and contractile dysfunction in the obese Zucker rat heart / M.E. Young, P.H. Guthrie, P. Razeghi [et al.] // Diabetes. - 2002. - Vol.51, №8. - P. 2587-2595. 11. Fatty acids and insulin modulate myocardial substrate metabolism in humans with type 1 diabetes / L.R. Peterson, P. Herrero, J. McGill [et al.] // Diabetes. - 2008. - Vol.57, №1. - P. 32-40. 12. Carley A.N. Fatty acid metabolism is enhanced in type 2 diabetic hearts / A.N. Carley, D.L. Severson // Biochim. Biophys. Acta. - 2005. - Vol.1734, №2. - P. 112-126. 13. Cardiac peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  activation causes increased fatty acid oxidation, reducing efficiency and postschaemic functional loss / A.D. Hafstad, A.M. Khalid, M. Hagve [et al.] // Cardiovasc. Res. - 2009. - Vol.83, Iss.3. - P. 519-526. 14. microRNA-22 Promotes Heart Failure through Coordinate Suppression of PPAR/ERR-Nuclear Hormone Receptor Transcription // P. Gurha, T. Wang, A.H. Larimore [et al.] // PLoS One. - 2013. - Vol.8, Iss. 9. - e75882. 15. Changes in expression levels of genes involved in fatty acid metabolism: upregulation of all three members of the PPAR family ( $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) and the newly described adiponectin receptor 2, but not adiponectin receptor 1 during neonatal cardiac development of the rat / M. Steinmetz, T. Quentin, A. Poppe [et al.] // Basic Res. Cardiol. - 2005. - Vol.100, №3. - P. 263-269. 16. Finck B.N. The role of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  pathway in pathological remodeling of the diabetic heart / B.N. Finck // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. - 2004. - Vol.7, №4. - P. 391-396. 17. Altered myocardial substrate metabolism and decreased diastolic function in nonischemic human diabetic cardiomyopathy: studies with cardiac positron emission tomography and magnetic resonance imaging / L.J. Rijzewijk, R.W. van der Meer, H.J. Lamb // J. Am. Coll. Cardiol. - 2009. - Vol.54, №16. - P. 1524-1532. 18. Carley A.N. What are the biochemical mechanisms responsible for enhanced fatty acid utilization by perfused hearts from type 2 diabetic db/db mice? / A.N. Carley, D.L. Severson // Cardiovasc. Drugs Ther. - 2008. - Vol.22, №2. - P. 83-89. 19. Murarka S. Diabetic cardiomyopathy / S. Murarka, M.R. Movahed // J. Card. Fail. - 2010. - Vol.16, №12. - P. 971-979. 20. Molecular and metabolic mechanisms of cardiac dysfunction in diabetes / C.H. Mandavia, A.R. Aroor, V.G. Demarco, J.R. Sowers // Life Sci. - 2013. - Vol.92, №11. - P. 601-608. 21. Starvation and diabetes reduce the amount of pyruvate dehydrogenase phosphatase in rat heart and kidney / B. Huang, P. Wu, K.M. Popov, R.A. Harris // Diabetes. - 2003. - Vol.52, №6. - P. 1371-1376. 22. In vivo assessment of pyruvate dehydrogenase flux in the heart using hyperpolarized carbon-13 magnetic resonance / M.A. Schroeder, L.E. Cochlin, L.C. Heather [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2008. - Vol.105, №33. - P. 12051-12056. 23. Jha M.K. Pyruvate Dehydrogenase Kinases in the Nervous System: Their Principal Functions in Neuronal-glia Metabolic Interaction and Neuro-metabolic Disorders / M.K. Jha, S. Jeon, K. Suk // Curr. Neuropharmacol. - 2012. - Vol.10, №4. - P. 393-403. 24. Pharmacological preconditioning in type 2 diabetic rat hearts: the role of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels and the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway / S. Matsumoto, S. Cho, S. Tosaka [et al.] // Cardiovasc. Drug Ther. - 2009. - Vol.23, №4. - P. 263-270. 25. Hyperglycemia inhibits anesthetic-induced preconditioning in the rabbit heart via modulation of phosphatidylinositol-3-kinase/Akt and endothelial nitric oxide synthase signaling / J. Raphael, Y. Gozal, N. Navot, Z.J. Zuo // Cardiovasc. Pharmacol. - 2010. - Vol.55, №4. - P. 348-357. 26. Heather L.C. Metabolism, hypoxia and the diabetic heart / L.C. Heather, K.J. Clarke // Mol. Cell. Cardiol. - 2011. - Vol.50, №4. - P. 598-605. 27. The diabetic cardiomyopathy / R. Tarquini, C. Lazzeri, L. Pala [et al.] // Acta Diabetol. - 2011. - Vol. 48, №3. - P.173-81. 28. Harvey P.A. The cell biology of disease: cellular mechanisms of cardiomyopathy / P.A. Harvey, L.A. Leinwand // J. Cell. Biol. - 2011. - Vol.194, №3. - P. 355-365. 29. Minor role of mitochondrial respiration for Fatty-Acid induced insulin secretion / N. Schulz, O. Kluth, M. Jastroch, A. Sch?rmann // Int. J. Mol. Sci. - 2013. - Vol.14, №9. - P.18989-18998. 30. Knowles C.J. Palmitate diet-induced loss of cardiac caveolin-3: a novel mechanism for lipid-induced contractile dysfunction / C.J. Knowles, M.Cebova, I.M. Pinz // PLoS One. - 2013. - Vol.8, №4. - e61369. 31. Deficiency in AMP-activated protein kinase exaggerates high fat diet-induced cardiac hypertrophy and contractile dysfunction / S. Turdi, M.R. Kandadi, J. Zhao [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. - 2011. - Vol.50, №4. - P. 712-722. 32. Duncan J.G. Mitochondrial dysfunction in diabetic cardiomyopathy / J.G. Duncan // Biochim. Biophys. Acta. - 2011. - Vol.1813, №7. - P. 1351-1359. 33. Konig A. Diabetes mellitus and myocardial mitochondrial dysfunction: bench to bedside / A. K?nig, C. Bode, H. Bigger // Heart Fail. Clin. - 2012. - Vol.8, №4. - P. 551-561. 34. Proteomic alterations of distinct mitochondrial subpopulations in the type 1 diabetic heart: contribution of protein import dysfunction / W.A. Baseler, E.R. Dabkowski, C.L. Williamson [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. - 2011. - Vol.300, №2. - P.186-200. 35. Reversal of mitochondrial proteomic loss in Type 1 diabetic heart with overexpression of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase // W.A. Baseler, E.R. Dabkowski, R. Jagannathan [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Com. Physiol. - 2013. - Vol.304, №7. - P. 553-565. 36. Cardiac mitochondrial damage and biogenesis in a chronic model of type 1 diabetes / X. Shen, S. Zheng, V. Thongboonkerd [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. - 2004. - Vol.287, №5. - P.1896-1905. 37. Protection of cardiac mitochondria by overexpression of MnSOD reduces diabetic cardiomyopathy / X. Shen, S. Zheng, N.S. Metreveli, P.N. Epstein // Diabetes. - 2006. - Vol.55, №3. - P. 798-805. 38. Yu T. High-glucose stimulation increases reactive oxygen species production through the calcium and mitogen-activated protein kinase-mediated activation of mitochondrial fission / T. Yu, B.S. Jhun, Y. Yoon // Antioxid. Redox Signal. - 2011. - Vol.14, №3. - P. 425-437. 39. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes / V.M. Victor, M. Rocha, R. Herance, A. Hernandez-Mijares // Curr. Pharm. Des. - 2011. - Vol.17, №36. - P. 3947-3958. 40. Type 1 diabetic cardiomyopathy in the Akita (Ins2WT/C96Y) mouse model is characterized by lipotoxicity and diastolic dysfunction with preserved systolic function / R. Basu, G.Y. Oudit, X. Wang [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2009. - Vol.297, №6. - 2096-2108. 41. Goldberg I.J. Lipid metabolism and toxicity in the heart / I.J. Goldberg, C.M. Trent, P.C. Schulze // Cell Metab. - 2012. - Vol.15, №6. - P. 805-812. 42. Downregulation of peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  gene expression in a mouse model of ischemic cardiomyopathy is dependent on reactive oxygen species and prevents lipotoxicity / O. Dewald, S. Sharma, J. Adrogue [et al.] // Circulation. - 2005. - Vol.112, №3. - P. 407-415. 43. Lipotoxicity in type 2 diabetic cardiomyopathy / T. van de Weijer, V.B. Schrauwen-Hinderling, P. Schrauwen // Cardiovasc. Res. - 2011. - Vol.92, №1. - P. 10-18. 44. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features / T.Miki, S.Yuda, H.Kouzu, T.Miura // Heart Fail. Rev. - 2013. - Vol.18, №2. - P. 149-166. 45. Relations of insulin resistance and glycemic abnormalities to cardiovascular magnetic resonance measures of cardiac structure and function / R.S.Velagaleti, P. Gona, M.L. Chuang [et al.] // The Framingham Heart Study Circ. Cardiovasc. Imaging. - 2010. - Vol. 3, №3. - P. 257-263. 46. Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function / K.J. Nadeau, J.G. Regensteiner, T.A. Bauer [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2010. - Vol.95, №2. - P. 513-521. 47. Early impairment of contractility reserve in patients with insulin resistance in comparison with healthy subjects / C. Caddeu, S. Nocco, D. Piano [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. - 2013. - Vol.12, №1. - P. 66-77. 48. Heme oxygenase-1 prevents cardiac dysfunction in streptozotocin-diabetic mice by reducing inflammation,

oxidative stress, apoptosis and enhancing autophagy / Y. Zhao, L. Zhang, Y. Qiao, X. Zhou [et al.] // PLoS One. - 2013. - Vol. 8, №9. - e75927. 49. Angiotensin II type 1 receptor-mediated upregulation of calcineurin activity underlies impairment of cardioprotective signaling in diabetic hearts / H. Hotta, T. Miura, T. Miki [et al.] // Circ. Res. - 2010. - Vol.106, №1. - P.129-132. 50. Angiotensin receptor blockers and statins could alleviate atrial fibrosis via regulating platelet-derived growth factor/Rac1/nuclear factor-kappa B Axis / D. Yang, J. Yuan, G.Liu, Z.Ling // Int. J. Med. Sci. - 2013. - Vol.10, №7. - P.812-824. 51. Overexpression of glyoxalase-I reduces hyperglycemia-induced levels of advanced glycation end products and oxidative stress in diabetic rats / O. Brouwers, P.M. Niessen, I. Ferreira [et al.] // J. Biol. Chem. - 2011. - Vol.286, №2. - P. 1374-1380. 52. Yao D. Hyperglycemia-induced reactive oxygen species increase expression of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and RAGE ligands / D.Yao, M. Brownlee // Diabetes. - 2010. - Vol. 59, №1. - P. 249-255. 53. Ziemann S. Advanced glycation end product cross-linking: pathophysiological role and therapeutic target in cardiovascular disease / S. Ziemann, D. Kass // Congest. Heart Fail. - 2004. - Vol.10, №3. - P.144-149. 54. Chelation: a fundamental mechanism of action of AGE inhibitors, AGE breakers, and other inhibitors of diabetes complications / R. Nagai, D.B. Murray, T.O. Metz // Diabetes. - 2012. - Vol.61, №3. - P. 549-559. 55. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension / L.van Heerebeek, N.Hamdani, M.L.Handoko [et al.] // Circulation. - 2008. - Vol.117, №1. - P. 43-51. 56. Yoshida N. High serum pentosidine concentrations are associated with increased arterial stiffness and thickness in patients with type 2 diabetes / N. Yoshida, K. Okumura, Y. Aso // Metabolism. - 2005. - Vol.54, №. - P. 345-350. 57. Chavali V. Predictors and prevention of diabetic cardiomyopathy / V. Chavali, S.C. Tyagi, P.K. Mishra // Diabet. Metab. Syndr. Obes. - 2013. - №6. - P. 151-160. 58. Protection of the heart by treatment with a divalent-copper-selective chelator reveals a novel mechanism underlying cardiomyopathy in diabetic rats / L. Zhang, M.L. Ward, A.R. Phillips [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. - 2013. - Vol.12, №1. - P. 123-130. 59. Effects of alagebrium, an advanced glycation endproduct breaker, on exercise tolerance and cardiac function in patients with chronic heart failure / J.W. Hartog, S. Willemsen, D.J. van Veldhuisen [et al.] // Eur. J. Heart Fail. - 2011. - Vol.13, №8. - P. 899-908. 60. Giacco F. Oxidative stress and diabetic complications / F. Giacco, M. Brownlee // Circ. Res. - 2010. - Vol.107, №9. - P. 1058-1070. 61. Involvement of RAGE, NADPH oxidase, and Ras/Raf-1 pathway in glycated LDL-induced expression of heat shock factor-1 and plasminogen activator inhibitor-1 in vascular endothelial cells / G.V. Sangle, R. Zhao, T.M. Mizuno, G.X. Shen // Endocrinology. - 2010. - Vol.151, №9. - P. 4455-4466. 62. Advanced Glycation End Product (AGE)-AGE Receptor (RAGE) System Upregulated Connexin43 Expression in Rat Cardiomyocytes via PKC and Erk MAPK Pathways / L. Yu, Y. Zhao, S. Xu [et al.] // Int. J. Mol. Sci. - 2013. - Vol.14, №2. - P. 2242-2257. 63. Diabetes increases formation of advanced glycation end products on Sarco(endo)plasmic reticulum Ca2+-ATPase / K.R. Bidasee, Y. Zhang, C.H. Shao [et al.] // Diabetes. - 2004. - Vol.53, №2. - P. 463-473. 64. Alterations in sarcoplasmic reticulum and mitochondrial functions in diabetic cardiomyopathy / N.S. Dhalla, S. Rangil, S. Zieroth, Y.J. Xu // Exp. Clin. Cardiol. - 2012. - Vol.17, №3. - P. 115-120. 65.

Altered calcium handling is an early sign of streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy / L. Ligeti, O. Szenczi, C.M. Prestia [et al.] // Int. J. Mol. Med. - 2006. - Vol.17, №6. - P. 1035-1043. 66. Increased myocardial SERCA expression in early type 2 diabetes mellitus is insulin dependent: In vivo and in vitro data / S. Fredersdorf, C. Thumann, W.H. Zimmermann [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. - 2012. - №11. - P. 57-72. 67. Cardiac fibroblast-dependent extracellular matrix accumulation is associated with diastolic stiffness in type 2 diabetes / K.R. Hutchinson, C.K. Lord, T.A. West, J.A. Stewart // PLoS One. - 2013. - Vol.8, №8. - e72080. 68. Goyal B.R. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiological mechanisms and cardiac dysfunction / B.R. Goyal, A.A. Mehta // Hum. Exp. Toxicol. - 2012. - Vol. 32, №6. - P. 571-590. 69. Abnormal left ventricular longitudinal functional reserve in patients with diabetes mellitus: implication for detecting subclinical myocardial dysfunction using exercise tissue Doppler echocardiography / J.W. Ha, H.C. Lee, E.S. Kang [et al.] // Heart. - 2007. - Vol. 93, №12. - P. 1571-1576. 70. Хара М.Р. Статеві особливості змін вегетативної регуляції серця та чутливості холінергических рецепторів у щурів з цукровим діабетом / М.Р. Хара, О.О. Бандрівська // Здобутки клініч. і експерим. мед. - 2011. - №1(14). - С.95-99. 71. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: clinical implications / G. Karayannis, G. Giamouzis, D.V. Cokkinos [et al.] // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. - 2012. - Vol.10, №6. - P. 747-765. 72. Хара М.Р. Зміни реакції автономної нервової системи в динаміці розвитку стрептозотоцинового цукрового діабету в щурів різної статі за даними кардіоінтервалометрії / М.Р. Хара, О.О. Бандрівська // Клініч. та експерим. патол. - 2013. - Т. XII, №1(43). - С. 157-161.

#### СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

С.С.Ткачук, В.П.Гавалешко, В.Ф.Мыслицкий,  
О.В.Ткачук

**Резюме.** Проанализированы современные данные относительно механизмов формирования кардиомиопатии у больных сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, кардиомиопатия.

#### MODERN VIEWS ON PATHOGENESIS OF DIABETIC CARDIOMYOPATHY

S.S.Tkachuk, V.P.Gavaleshko, V.F.Myslytskiy, O.V.Tkachuk

**Abstract.** Analysis of the modern data on the mechanisms of formation of cardiomyopathy in patients with diabetes has been carried out.

**Keywords:** diabetes mellitus, cardiomyopathy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №2 (48). - P.225-230.

Надійшла до редакції 14.06.2014

Рецензент – проф. Н.В. Пащковська

© С.С. Ткачук, В.П. Гавалешко, В.Ф. Мыслицкий,

О.В. Ткачук, 2014