

Крылов В.В., Рагимов М.Р., Мисникова И.В.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СТОРОК АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНЫХ КЛАПАНОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Увеличение количества больных с сахарным диабетом в структуре коморбидных кардиохирургических пациентов диктует необходимость более подробного изучения патофизиологических механизмов модифицирующего влияния сахарного диабета с учетом новых научных данных и позволяет более системно взглянуть на процессы, ранее являвшиеся прерогативой узких специалистов. **Содержание.** Приведен современный взгляд на патофизиологические механизмы влияния сахарного диабета на сердечные структуры с описанием 2 наиболее значимых патологических синдромов — диабетической кардиомиопатии и изменения морфологической структуры створок атриовентрикулярных клапанов — и обоснованием расширения роли эндокринолога в обследовании и лечении кардиохирургических пациентов. **Заключение.** Системный взгляд на проблему сахарного диабета в кардиохирургии с внедрением мультидисциплинарного подхода и активным участием эндокринолога на всех этапах лечебного процесса позволит улучшить результаты лечения кардиохирургических пациентов и уменьшить сроки их послеоперационного восстановления.

Ключевые слова: кардиохирургия; эндокринология; сахарный диабет; гипергликемия; гиперинсулинемия; инсулинорезистентность; диабетическая кардиомиопатия; биомеханика атриовентрикулярных клапанов; мультидисциплинарный подход.

Для цитирования: Крылов В.В., Рагимов М.Р., Мисникова И.В. Патофизиологические аспекты морфологических изменений створок атриовентрикулярных клапанов при сахарном диабете. *Клиническая медицина*. 2024;102(2):109–117.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-109-117>

Для корреспонденции: Крылов Владислав Викторович — e-mail: malus5@yandex.ru

Vladislav V. Krylov, Magomedkerim R. Ragimov, Inna V. Misnikova PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE STRUCTURE OF ATRIOVENTRICULAR VALVES LEAFLETS IN DIABETES MELLITUS

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), Moscow, Russia

The increasing number of patients with diabetes in the structure of comorbid cardiothoracic patients necessitates a more detailed study of the pathophysiological mechanisms of the modifying influence of diabetes, taking into account new scientific data. This allows for a more systematic view of processes that were previously the prerogative of specialists. **Content.** A modern perspective on the pathophysiological mechanisms of diabetes on cardiac structures is presented, with a description of the two most significant pathological syndromes — diabetic cardiomyopathy and changes in the morphological structure of the atrioventricular valve leaflets. The expansion of the endocrinologist's role in the examination and treatment of cardiothoracic patients is justified. **Conclusion.** A systemic approach to the problem of diabetes in cardiothoracic surgery, incorporating a multidisciplinary approach and active involvement of endocrinologists at all stages of the treatment process, will improve treatment outcomes for cardiothoracic patients and reduce their postoperative recovery times.

Keywords: cardiothoracic surgery; endocrinology; diabetes; hyperglycemia; hyperinsulinemia; insulin resistance; diabetic cardiomyopathy; biomechanics of atrioventricular valves; multidisciplinary approach.

For citation: Krylov V.V., Ragimov M.R., Misnikova I.V. Pathophysiological aspects of morphological changes in the structure of atrioventricular valves leaflets in diabetes mellitus. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(2):109–117.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-109-117>

For correspondence: Vladislav V. Krylov — e-mail: malus5@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 30.08.2023
Accepted 19.12.2023

Заболевания сердечно-сосудистой системы остаются одной из наиболее важных проблем как мирового, так и отечественного здравоохранения. В то же время развитие возможностей кардиологии и кардиохирургии ведет к расширению показаний к хирургическому лечению, а следовательно, и к росту количества пациентов, нуждающихся в кардиохирургической помощи [1].

Тенденция к увеличению количества коморбидных пациентов диктует необходимость пересмотра суще-

ствующих клинических протоколов с учетом новых научных данных. Одной из серьезных проблем современной кардиологии и кардиохирургии является рост числа пациентов с различными формами сахарного диабета (СД), лечение которых требует углубленного мультидисциплинарного подхода [2].

По современным данным, численность пациентов с СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза, и к концу 2021 г. превысила 537 млн человек.

Согласно прогнозам Международной диабетической федерации к 2030 г. СД будет страдать 643 млн человек, а к 2045 г. — 783 млн человек [3].

Следует отметить, что более 90% случаев приходится на СД 2-го типа, который является независимым предиктором увеличения сердечно-сосудистого риска, а патология сердечно-сосудистой системы — наиболее частая причина смерти больных с СД 2-го типа, что требует особого внимания к данной проблеме [4].

Основа патогенеза СД 2-го типа — хроническая гипергликемия и нарушение обмена углеводов, белков и липидов, обусловленные нарушением секреции и действия инсулина. Однако помимо системного воздействия гипергликемии, результатом которого являются такие известные осложнения сахарного диабета, как нефропатия, макро- и микроангиопатия, ретинопатия, полинейропатия, существует и микроструктурное воздействие гипергликемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на ткани, в частности на миокард и ткань створок атриовентрикулярных клапанов [5].

Результаты данного воздействия часто упускаются из виду клиницистами, в особенности кардиологами, занимающимися ведением кардиологических и кардиохирургических пациентов.

Влияние сахарного диабета на сердечные структуры

В общей структуре патологических проявлений СД 2-го типа целесообразно выделить два наиболее значимых для пациентов с кардиохирургической патологией синдромом — диабетическую кардиомиопатию и специфические морфологические изменения створок атриовентрикулярных клапанов.

Данные нарушения не просто утяжеляют течение кардиохирургической патологии, а за счет комплексного патофизиологического влияния существенно модифицируют основное заболевание у данной категории больных, что приводит к формированию новых клинических состояний.

При этом патогенез развития данных патологических эффектов будет существенно различаться при СД 2-го и 1-го типов. При СД 2-го типа основным фактором развития диабетической кардиомиопатии является действие инсулина на миокард, а именно резистентность к инсулину с сопутствующей гиперинсулинемией, а при СД 1-го типа развитие кардиомиопатии обусловлено дефицитом инсулина. Также у пациентов с СД 1-го типа (в том числе у детей) зарегистрировано раннее снижение продольной деформации миокарда левого желудочка (ЛЖ) и нарушение его диастолической функции при сохраненной систолической функции ЛЖ [6, 7].

Однако с учетом преобладания в структуре коморбидных кардиохирургических пациентов с СД 2-го типа, более целесообразно остановиться на рассмотрении его патогенетических эффектов.

Диабетическая кардиомиопатия

Первые исследования, пролившие свет на существование специфической патологии сердечно-сосудистой

системы, ассоциированной с СД, были проведены более полувека назад. Впервые данная концепция была предложена в 1954 г. на основании регистрации специфической дисфункции миокарда более чем у 60% пожилых пациентов с диагнозом СД [8]. При этом первое упоминание о непосредственной связи кардиомиопатии с СД датируется 1972 г., когда группа ученых сообщила о результатах изучения аутопсийного материала 4 пациентов с СД и выраженными симптомами сердечной недостаточности, не связанными с врожденными или приобретенными пороками сердца, ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью или алкогольной интоксикацией [9].

По современным данным, диабетическая кардиомиопатия представляет собой проявление СД, характеризующееся структурными и функциональными изменениями миокарда, которые развиваются в результате длительного воздействия гипергликемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности при отсутствии другой кардиальной патологии (ишемической болезни сердца, гипертонической болезни и патологии клапанов сердца) [10–13].

Патофизиология диабетической кардиомиопатии

В настоящее время механизмы инициации диабетической кардиомиопатии на клеточном и молекулярном уровне остаются неясными, а достоверные диагностические критерии данной патологии отсутствуют. Также следует учитывать, что патогенез диабетической кардиомиопатии может отличаться в зависимости от типа СД. Все это делает диабетическую кардиомиопатию одним из самых дискуссионных и нерешенных вопросов современной эндокринологии [10–12, 14].

По современным представлениям в основе формирования диабетической кардиомиопатии лежат следующие патогенетические механизмы [11, 14–16]:

- прямая глюкозотоксичность с накоплением конечных продуктов гликозилирования;
- инсулинорезистентность с нарушением передачи сигналов инсулина;
- липотоксичность вследствие увеличения концентрации свободных жирных кислот;
- митохондриальная дисфункция и нарушение синтеза и регенерации макроэргических соединений;
- нарушение транспорта ионов кальция;
- увеличение концентрации активных форм кислорода;
- системное воспаление и прямое повреждающее действие провоспалительных цитокинов;
- потенцирование эффектов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- сверхэкспрессия резистина и потенцирование миокардиального фиброза;
- воздействие на транскрипционные факторы с изменением экспрессии генов различных ферментов и рецепторов;
- повышение экспрессии ряда гипертрофических генов кардиомиоцитов;
- эндотелиальная дисфункция;

- кардиальная автономная нейропатия;
- избыточное потребление фруктозы с прямым токсическим воздействием на кардиомиоциты;
- иммунные нарушения.

Глюкозотоксичность

Патологическое влияние хронической гипергликемии, называемое глюкозотоксичностью, опосредовано преимущественно окислительным стрессом и повышенным образованием конечных продуктов гликирования. При этом на фоне высоких концентраций глюкозы происходит повреждение митохондрий, сопровождающееся повышением концентрации активных форм кислорода и азота. Следствием данных процессов является нарушение фазы изометрического расслабления, что приводит к повышению диастолической жесткости и снижению комплаентности миокарда желудочков. Также прямое воздействие глюкозы приводит к интерстициальному отложению коллагена с развитием реактивного фиброза [17–19].

Накопление конечных продуктов гликозилирования

Стойкая гипергликемия вызывает неферментативное гликирование белков с образованием конечных продуктов гликирования (КПГ), необратимо изменяющих их структуру и функции. В частности, образование поперечных связей в молекулах коллагена миофибробластов изменяет структуру коллагеновых волокон и нарушает процесс их деградации, что приводит к развитию фиброзных изменений миокарда с повышением жесткости и снижением эластичности сердечной стенки. Также накопление КПГ вызывает активацию специфического рецептора КПГ, приводящую к усилению окислительного стресса. КПГ блокируют активность оксида азота в эндотелии и вызывают продукцию активных форм кислорода [19, 20].

Инсулинорезистентность

Передача сигналов инсулина осуществляется двумя ключевыми путями: за счет связи с рецептором инсулина и активацией фосфоинозитид-3-киназы — протеинкиназы В (АКТ) и посредством митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК). При инсулинорезистентности нарушается передача сигналов инсулина через второй путь, регулирующий метаболические и ростовые эффекты. Данный процесс приводит к гипертрофии кардиомиоцитов, а также к нарушению миокардиально-эндотелиальной передачи сигналов с последующей гибелью миокардиальных и эндотелиальных клеток [21].

Липотоксичность

Сочетание увеличения синтеза липидов в гепатоцитах и повышенного липолиза в адипоцитах у пациентов с СД 2-го типа приводит к увеличению концентрации циркулирующих свободных жирных кислот и триглицеридов. Их прямое токсическое воздействие на миокард вызывает стресс эндоплазматического ретикулума и нарушение метаболических процессов в кардиомиоцитах.

Данные эффекты опосредуют расстройство функционирования сократительного аппарата кардиомиоцитов и могут способствовать активации их апоптоза в отдаленном периоде [22].

Митохондриальная дисфункция

Гипергликемия, гиперлипидемия и гиперинсулинемия приводят к повышению образования активных форм кислорода и азота в митохондриях с развитием их окислительного повреждения, нарушения митофагии и митохондриального биогенеза, снижения митохондриального захвата ионов кальция вследствие дисфункции митохондриального транспортного белка (MCU) и снижения эффектов сердечного адипонектина. Данные процессы приводят к разобщению процессов окислительного фосфорилирования с формированием дефицита макроэргических соединений [23].

Усугублению митохондриальной дисфункции способствуют посттрансляционные механизмы, такие как нарушение кислородопосредованного гликозилирования β -N-ацетилглюкозамина (O-GlcNAcylation), увеличение процессов ацилирования белков вследствие нарушения активности сиртуинов, ремоделирование митохондриального протеома, а также дисфункция специфического рецептора активации пролифератора пероксисом — гамма-коактиватора 1 α (PGC-1 α) [23, 24].

Нарушение транспорта ионов кальция

Аномальные метаболические сигналы инсулина снижают активность инсулин-стимулируемой коронарной эндотелиальной синтазы оксида азота. При этом продукция оксида азота увеличивает внутриклеточную сенсибилизацию ионов кальция и уменьшает их саркоплазматический транспорт. Данные процессы способствуют повышению внутриклеточного содержания ионов кальция, следствием чего является нарушение фазы изометрического расслабления и повышение диастолической жесткости сердечной стенки [25, 26].

Увеличение концентрации активных форм кислорода

Гипергликемия вызывает непосредственную активацию ряда сигнальных путей, играющих важную роль в синтезе активных форм кислорода и включающих диацилглицерол, активацию протеинкиназы С и систему NADPH-оксидазы. В результате активации NADPH-оксидазы происходит увеличение концентрации свободных радикалов, что приводит к прямому окислительному повреждению кардиомиоцитов и потенцированию процессов фиброгенеза в миокардиальных миофибробластах [25, 26].

Системное воспаление

Наличие воспалительного компонента является характерной особенностью миокардиальной дисфункции у пациентов с СД 2-го типа. Повышение концентрации глюкозы и свободных жирных кислот приводит к активации синтеза различных провоспалительных цитоки-

нов — интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли α (ФНО- α), монолитного химоаттрактантного белка 1-го типа и белкового семейства ядерного фактора каппа-би (NF- κ B). Активация субъединицы p65 семейства NF- κ B приводит к усилению лейкоцитарной и макрофагальной инфильтрации. Также при системном воспалении отмечается усиление апоптоза кардиомиоцитов вследствие активации Toll-подобных рецепторов [26].

Феномен стресса эндоплазматического ретикулума

Процессы буферизации ионов кальция и работа ферментов антиоксидантной защиты определяют физиологическую реакцию эндоплазматического ретикулума на стресс, что лежит в основе регуляции множества функций сердца, включая энергетический метаболизм, кардиогенез и резистентность кардиомиоцитов к инсулину. Нарушение данных процессов в результате накопления активных форм кислорода приводит к дистрессу эндоплазматического ретикулума с развитием апоптоза кардиомиоцитов [27].

Потенцирование эффектов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Стойкая гипергликемия вызывает гликирование транскрипционного фактора p53, что приводит к увеличению синтеза ангиотензиногена с последующим увеличением продукции ангиотензина II и потенцированием эффектов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [28].

В свою очередь, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствует индукции системной и миокардиальной инсулинорезистентности посредством активации передачи сигнала по пути мишени рапамицина млекопитающих (mTOR-S6K1). При этом активация передачи сигналов рецептора ангиотензина II типа 1 и минералокортикоидного рецептора в миокарде усиливает адаптивный иммунный ответ и потенцирует воспаление, включая экспрессию цитокинов и увеличение лейкоцитарной и макрофагальной инфильтрации [29].

Сверхэкспрессия резистина и потенцирование миокардиального фиброза

Повышенная экспрессия резистина приводит к активации сигнальных путей JAK2/STAT3 и JNK/c-Jun, независимо от сигнального пути TGF- β 1. В результате происходят потенцирование дифференцировки фибробластов в миофибробласты и стимуляция процессов фиброгенеза за счет усиления экспрессии фиброзных генов, увеличения синтеза матриклеточных белков и организации стрессовых коллагеновых волокон [30, 31].

Увеличение количества миофибробластов с перестройкой внутренней структуры их коллагеновых волокон, а также изменение свойств внеклеточного матрикса приводят к развитию фиброзных изменений миокарда со снижением его комплаентности, ранним проявлением которой является замедление фазы быстрого диастолического наполнения желудочков [32].

Нарушения посттранскрипционной регуляции микроРНК

МикроРНК представляют собой класс малых эндогенных молекул некодирующей РНК и длинных некодирующих РНК. Данные нуклеиновые кислоты играют важную роль в таких биологических процессах, как клеточная пролиферация, дифференцировка, метаболизм и апоптоз, за счет регуляции процессов экспрессии генов. В норме микроРНК стабильны и в большом количестве присутствуют в различных жидких средах организма, что делает их потенциальными мишенями воздействия гипергликемии. При этом происходит нарушение регуляторной функции данных сетей, приводящее к изменению экспрессии генов и потенцированию миокардиальной дисфункции [5, 37–42].

Важной частью патофизиологического механизма, приводящего в конечном итоге к миокардиальной дисфункции при СД 2-го типа, является нарушение регуляторных сетей микроРНК и длинных некодирующих РНК. Стойкая гипергликемия вызывает изменения экспрессии микроРНК, длинных некодирующих РНК, а также генов трансформирующего фактора роста β (TGF- β), его белков и рецепторов. Активация TGF- β дополнительно потенцирует развитие фиброзных процессов в миокарде, что приводит к вторичной активации SMAD-зависимого и независимого сигнальных путей [25, 33].

Модификация белков-гистонов и метилирование ДНК

Модификация белков-гистонов и метилирование ДНК являются основными эпигенетическими механизмами, играющими ключевую роль в экспрессии генов.

Воздействие гипергликемии на данные механизмы способствует увеличению синтеза активных форм кислорода, индуцирующих длительную эпигенетическую активацию субъединицы p65 семейства NF- κ B в эндотелиоцитах. При этом метилирование гистона-3 на лизине 4 также приводит к увеличению экспрессии гена субъединицы p65 семейства NF- κ B и последующей повышенной экспрессии провоспалительных генов. Также на фоне гипергликемии происходит деметилирование другого остатка лизина гистона-3 в проксимальном промоторе p65, что играет решающую роль в формировании миокардиальной дисфункции [34, 35].

В свою очередь, метилирование ядерной ДНК является основным компонентом эпигенетической регуляции и происходит преимущественно на нуклеотидных CpG-островках. В норме динуклеотиды CpG внутри промоторов CpG-островков неметилированы, однако данные динуклеотиды могут метилироваться во время дифференцировки клеток, импринтинга и инактивации X-хромосомы, а также при дегенеративных процессах. В настоящее время выявлена прямая связь между дисрегуляцией метилирования ДНК и развитием дисфункции миокарда при СД 2-го типа [36].

Схематически патогенез диабетической кардиомиопатии представлен на рис. 1 (см. 2-ю стр. обложки).

Клинические проявления диабетической кардиомиопатии варьируют от субклинических форм, таких как

диффузный фиброз миокарда и динамическая диастолическая дисфункция ЛЖ, до тяжелой диастолической и систолической дисфункции миокарда желудочков, при этом более выраженные изменения отмечаются в миокарде ЛЖ. Диастолическая дисфункция при СД 2-го типа характеризуется метаболическими и структурными нарушениями, которые постепенно приводят к снижению эластичности (комплаентности) миокарда желудочков и замедлению фазы пассивного наполнения [5, 11, 43–45].

Клинические проявления диабетической кардиомиопатии

В развитии диабетической кардиомиопатии выделяют 3 отчетливые стадии, характеризующиеся различными патофизиологическими процессами и клиническими проявлениями [22].

На **ранней стадии** метаболические нарушения, такие как инсулинорезистентность и гипергликемия, не сопровождаются существенными изменениями структуры миокарда желудочков и развитием систолической дисфункции. Однако на фоне системной инсулинорезистентности и нарушения передачи сигналов инсулина происходит замедление раннего диастолического расслабления миокарда желудочков. Нарушение передачи сигналов инсулина также вызывает снижение резерва миокардиального кровотока.

Продвинутая стадия характеризуется изменениями на клеточном уровне, в частности нарушением аутофагии кардиомиоцитов, подвергшихся гибели в результате апоптоза и/или некроза, развитием окислительного стресса и дезадаптивного иммунного ответа. Данные процессы приводят к потенцированию фиброзной перестройки миокарда, что клинически проявляется нарушением сначала диастолической, а впоследствии и систолической функции миокарда желудочков.

На **поздней стадии** нарушения метаболизма, процессов нейрогуморальной активации, макро- и микроструктуры миокарда усугубляют расстройства коронарной микроциркуляции, приводя к прогрессированию диастолической и систолической дисфункции желудочков. Микроструктурные изменения миокарда на данной стадии включают некроз кардиомиоцитов, дистрофию со снижением количества миофибрилл, избыточный синтез коллагена в соединительной ткани, интерстициальный и/или периваскулярный фиброз, гипертрофию, утолщение и склероз мелких коронарных артерий, утолщение базальной мембраны, гиалиновый артериолярный склероз и формирование капиллярных микроаневризм.

Исходом диабетической кардиомиопатии является формирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) [11, 15].

Влияние на кардиохирургическую патологию

Описанные изменения диктуют необходимость расширенной предоперационной подготовки пациентов с СД к планируемому кардиохирургическому вмешательству. При этом необходима максимально возможная коррекция всех патогенетических факторов воздействия

на миокард, а также расширенная метаболическая подготовка миокарда к операционному стрессу, искусственному кровообращению и интраоперационной ишемии [2, 46, 47].

Следует учитывать, что на начальных стадиях формирования диабетической кардиомиопатии морфологические и функциональные изменения (например, по данным эхокардиографии) могут отсутствовать, однако риск развития острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде значительно возрастает. Недооценка данных факторов риска может приводить к увеличению госпитальной летальности у данных пациентов [2, 47, 48].

В то же время разработка эффективных и патогенетически обоснованных методов предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации кардиохирургических пациентов с диабетической кардиомиопатией требует дальнейшего изучения и тесного сотрудничества эндокринологов, кардиологов и кардиохирургов. Рост понимания механизмов воздействия гипергликемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на миокард является шагом к разработке новых алгоритмов ведения таких пациентов, основанных на мультидисциплинарном подходе [4, 49–52].

Изменение морфологической структуры створок атриовентрикулярных клапанов

Для лучшего понимания патофизиологических процессов, приводящих к изменению структуры створок атриовентрикулярных клапанов, необходимо рассмотреть особенности их эмбриологии и кровоснабжения.

Эмбриология створок атриовентрикулярных клапанов

После слияния эндокардиальных подушечек на 4–6-й неделе внутриутробного развития плода формируются левый и правый атриовентрикулярные каналы. Далее по окружности атриовентрикулярных колец возникает локализованная пролиферация мезенхимальной ткани, которая с током крови опускается в полость ЛЖ и сливается с мышечной тканью, формируя мышечный тяж. В последующем мышечная ткань в составе данного тяжа дегенерирует и замещается соединительной тканью, формирующей сухожильные нити [53–55].

Таким образом, протостворки митрального клапана (МК) и трикуспидального клапана (ТК) состоят из недифференцированной волокнистой соединительной ткани, содержащей большое количество миксоматозных клеток. В последующем происходит дифференцировка структурных элементов атриовентрикулярных клапанов, результатом которой является улучшение эластических свойств створок и их запирающей функции [53].

Кровоснабжение створок атриовентрикулярных клапанов

В атриовентрикулярных клапанах имеются артериальные и венозные сосуды и капилляры. Кровеносные сосуды проникают в створки атриовентрикулярных

клапанов со стороны основания створок и далее направляются к их свободному краю. Протяженность сосудов в створках атриовентрикулярных клапанов уменьшается с возрастом — у плода сосуды идут от основания и доходят до 1/2 длины створки, у детей — до 1/3 длины створки, а у взрослых — только до 1/5 длины створки [54–56].

У плода сосудистый пучок, расположенный в области основания створок, состоит из мелких сосудов примерно одинакового диаметра. У детей в сосудистом пучке наряду с мелкими сосудами начинают появляться более крупные. Далее, по мере взросления, в сосудистом пучке начинают преобладать сосуды магистрального типа. Наконец, у взрослых сосудистый пучок представлен многочисленными крупными магистральными сосудами, тогда как количество мелких сосудов существенно меньше по сравнению с плодами и детьми [56].

Для МК характерны больший диаметр сосудов и большая их протяженность в створках по сравнению с ТК. При этом в полулунных клапанах кровеносные сосуды локализируются только у основания створок [56].

Важно отметить, что количество кровеносных сосудов в створках атриовентрикулярных клапанов увеличивается при патологии, в особенности при воспалительных процессах, сопровождающихся активным неоангиогенезом и фибромышечной пролиферацией сосудистой стенки [57].

Нормальное гистологическое строение атриовентрикулярных клапанов

Створки атриовентрикулярных клапанов представляют собой трехслойную структуру, в которой наружный и внутренний слои являются продолжением предсердного и желудочкового эндокарда, а средний (спонгиозный) слой состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани [53, 57, 58]. Также в створках атриовентрикулярных клапанов залегают коллагеновые эластические и небольшое количество мышечных волокон, связанных с мышечным слоем миокарда предсердий [59].

Биомеханические свойства створок атриовентрикулярных клапанов

В закрытом состоянии створки атриовентрикулярных клапанов соприкасаются между собой всей площадью шероховатых зон, образуя дугообразную зону коаптации, ограниченную комиссурами. При этом глубина коаптации (расстояние между плоскостью фиброзного кольца и точкой соприкосновения створок) является определяющим критерием их запирающей способности, которая обратно пропорциональна глубине коаптации [45, 57, 58].

Адекватное соприкосновение створок во многом определяется их эластическими свойствами. При этом очевидно, что изменение данных свойств будет происходить именно при изменении структуры рыхлой волокнистой соединительной ткани среднего (спонгиозного) слоя створок.

Патофизиология морфологических изменений створок атриовентрикулярных клапанов

В основе патологической перестройки рыхлой волокнистой соединительной ткани среднего (спонгиозного) слоя створок лежит несколько патофизиологических механизмов:

- прямая глюкозотоксичность с накоплением конечных продуктов гликирования и перестройкой коллагеновых волокон;
- лейкоцитарная и макрофагальная инфильтрация с потенцированием процессов фиброобразования;
- пролиферация мезенхимальных клеток с избыточным ростом створок вследствие активации мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и эндотелиально-мезенхимального перехода.

Накопление конечных продуктов гликозилирования

На фоне стойкой гипергликемии развивается неферментативное гликирование молекул коллагена фибробластов с изменением структуры коллагеновых волокон и повышением жесткости соединительной ткани [20].

Воспалительная инфильтрация

Активация синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α , NF- κ B) под влиянием гипергликемии и повышения концентрации свободных жирных кислот приводит к лейкоцитарной и макрофагальной инфильтрации соединительной ткани створок с последующим потенцированием процессов фиброобразования. При этом воспаление потенцирует пролиферацию сосудов в створках, что повышает перфузию среднего слоя створок и усиливает вышеописанные эффекты [26, 44, 57].

Активация мезенхимальных стволовых клеток

Увеличение синтеза TGF- β и связанных с ним сигнальных молекул в результате описанных выше транскрипционных эффектов гипергликемии и гиперинсулинемии приводит к активации мезенхимальных стволовых клеток среднего слоя створок с их пролиферацией и неравномерным ростом. При этом основным триггером пролиферации мезенхимальных клеток является именно гиперинсулинемия [60–62].

Другой механизм увеличения пролиферации мезенхимальных клеток заключается в активации эндотелиально-мезенхимального перехода на фоне глюкозотоксичности, воспаления и окислительного стресса. Эндотелиально-мезенхимальный переход представляет собой процесс, при котором эндотелиальные клетки постепенно приобретают фенотипические и функциональные характеристики мезенхимальных клеток и начинают экспрессировать маркеры клеток обоих типов. Данный процесс является физиологическим во время роста атриовентрикулярных клапанов у детей, однако его активация у взрослых приводит к трансформации эндотелиальных клеток в мезенхимальные, их миграции в средний слой створок с последующей пролиферацией, приводящей к асимметричному росту створок и их деформации [63–66].

Схематически патогенез изменения морфологической структуры створок атриовентрикулярных клапанов представлен на рис. 2 (см. 2-ю стр. обложки).

Изменения эластических свойств створок и разрастание мезенхимальных клеток приводят к деформации створок, увеличению их ригидности и нарушению нормальной кинетики в соответствии с фазами сердечного цикла. При этом деформируется зона коаптации створок, что ведет к нарушению их запирающей функции и формированию клапанной недостаточности. Появление регургитационного потока, в свою очередь, изменяет нормальную трансклапанную гемодинамику, что еще больше нарушает кинетику створок и приводит к возрастанию гидродинамической нагрузки. Таким образом, данные механизмы усугубляют клапанную недостаточность по принципу «порочного круга» [44, 45].

Влияние на кардиохирургическую патологию

Таким образом, даже незначительные функциональные изменения атриовентрикулярных клапанов у пациентов с сахарным диабетом могут в короткие сроки приводить к выраженному прогрессированию и декомпенсации клапанной патологии [45–47].

Данный факт диктует необходимость не только разработки алгоритмов коррекции патогенетических факторов воздействия на ткань створок атриовентрикулярных клапанов, но и расширению показаний к хирургической коррекции клапанной дисфункции с учетом неблагоприятного прогноза развития заболевания. Недооценка вышеуказанных факторов может привести к необходимости повторных кардиохирургических вмешательств для коррекции клапанной патологии [46, 47].

Роль эндокринолога в комплексном лечении кардиохирургических пациентов

Влияние сахарного диабета на кардиохирургическую патологию не ограничивается простым утяжелением ее течения. Описанные патофизиологические механизмы приводят к модификации патологии сердечно-сосудистой системы с формированием новых клинических состояний. Следовательно, и подходы к лечению данных нозологий не должны ограничиваться изолированной коррекцией их отдельных составляющих и требуют пересмотра и модификации.

Данный факт обуславливает необходимость участия эндокринолога на всех этапах лечения кардиохирургических пациентов, имеющих сопутствующий сахарный диабет, независимо от сроков заболевания, степени тяжести и степени компенсации нарушений углеводного обмена.

Мультидисциплинарный формат работы и патофизиологически обоснованный комплексный подход позволят максимально учесть все индивидуальные особенности патологии конкретного пациента и подобрать оптимальную тактику хирургического лечения.

Также целесообразно внедрение новых диагностических алгоритмов и критериев, позволяющих как непосредственно оценить функциональное состояние сердеч-

но-сосудистой системы при сахарном диабете, так и прогнозировать дальнейшее развитие заболевания.

Заключение

Неуклонное увеличение количества пациентов с сахарным диабетом 2-го типа обуславливает потребность дальнейшего активного исследования патофизиологических механизмов развития эндокринологических осложнений и выявления потенциальных возможностей их предупреждения.

При этом увеличение доли коморбидных пациентов в структуре больных с кардиохирургической патологией, а также ужесточение требований к качеству медицинской помощи и мер государственного контроля диктует необходимость внедрения мультидисциплинарного подхода в современную кардиохирургию.

Именно работа в формате мультидисциплинарной команды, включающей специалистов различного профиля, позволит соответствовать современным критериям персонализированной медицины и обеспечить высокое качество и безопасность кардиохирургической помощи у данной категории больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Глушенко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость — одна из важнейших проблем здравоохранения. *Медицина и организация здравоохранения*. 2019;4(1):56–63. [Glushchenko V.A., Irklienko E.K. Cardiovascular morbidity is one of the most important public health problems. *Medsitsina i organizatsiia zdavoookhraneniia*. 2019;4(1):56–63. (In Russian)].
2. Robich M.P., Sellke F.W. Cardiac surgery and diabetes mellitus. In: Johnstone M., Veves A. (eds) *Diabetes and Cardiovascular Disease. Contemporary Cardiology. Humana, Cham*, 2023. DOI: 10.1007/978-3-031-13177-6_26
3. Sun H., Saeedi P., Karuranga S. et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022;183:109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;24(1S):1–148. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th ed. *Diabetes mellitus*. 2023;24(1S):1–148. (In Russian)]. DOI: 10.14341/DM1304
5. Jia G., Hill M.A., Sowers J.R. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circulation Research*. 2018;122(4):624–638. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586
6. Hölscher M.E., Bode C., Bugger H. Diabetic Cardiomyopathy: Does the Type of Diabetes Matter? *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(12):2136. DOI: 10.3390/ijms17122136
7. Labombarda F., Lepout M., Morello R. et al. Longitudinal left ventricular strain impairment in type 1 diabetes children and adolescents: a 2D speckle strain imaging study. *Diabetes & Metabolism*. 2014;40(4):292–298. DOI: 10.1016/j.diabet.2014.03.007
8. Lundbaek K. Diabetic angiopathy: a specific vascular disease. *Lancet*. 1954;266(6808):377–379. DOI: 10.1016/s0140-6736(54)90924-1
9. Rubler S., Dlugash J., Yuceoglu Y.Z. et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *The American Journal of Cardiology*. 1972;30(6):595–602. DOI: 10.1016/0002-9149(72)90595-4
10. Караваев П.Г., Веклич А.С., Козиолова Н.А. Диабетическая кардиомиопатия: особенности сердечно-сосудистого

- ремоделирования. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):42–47. [Karavaev P.G., Veklich A.S., Koziolova N.A. Cardiovascular remodeling in patients with diabetic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):42–47. (In Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-11-42-47
11. Козиолова Н.А., Караваев П.Г., Веклич А.С. Диабетическая кардиомиопатия: определение, критерии диагноза, направления терапии и предупреждения сердечной недостаточности. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(2):93–101. [Koziolova N.A., Karavaev P.G., Veklich A.S. Diabetic cardiomyopathy: definition, diagnosis criteria, treatment directions and prevention of heart failure. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(2):93–101. (In Russian)]. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-2-93-101
 12. Греков И.С., Грушина М.В. Метаболическая кардиомиопатия: современный взгляд на проблему. *Университетская клиника*. 2020;(37):139–140. [Grekov I.S., Grushina M.V. Metabolic cardiomyopathy: a modern view of the problem. *University Clinic*. 2020;(37):139–140. (In Russian)]. DOI: 10.26435/uc.v0i4(37).440
 13. Nakamura M., Sadoshima J. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes. *The Journal of Physiology*. 2020;598(14):2977–2993. DOI: 10.1113/JP276747
 14. Dillmann W.H. Diabetic Cardiomyopathy. *Circulation Research*. 2019;124(8):1160–1162. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314665
 15. Сваровская А.В., Гарганеева А.А. Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность — современный взгляд на механизмы развития. *Сахарный диабет*. 2022;25(3):267–274. [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. (In Russian)]. DOI: 10.14341/DM12648
 16. Lee W.S., Kim J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2017;32(3):404–421. DOI: 10.3904/kjim.2016.208
 17. Sasso F.C., Rinaldi L., Lascar N. et al. Role of Tight Glycemic Control during Acute Coronary Syndrome on CV Outcome in Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 2018;3106056. DOI: 10.1155/2018/3106056
 18. Bedi K.C. Jr, Snyder N.W., Brandimarto J. et al. Evidence for intramyocardial disruption of lipid metabolism and increased myocardial ketone utilization in advanced human heart failure. *Circulation*. 2016;133(8):706–716. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017545
 19. El Hayek M.S., Ernande L., Benitah J.-P. et al. The role of hyperglycaemia in the development of diabetic cardiomyopathy. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2021;114(11):748–760. DOI: 10.1016/j.acvd.2021.08.004
 20. Evangelista I., Nuti R., Picchioni T. et al. Molecular dysfunction and phenotypic derangement in diabetic cardiomyopathy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(13):3264. DOI: 10.3390/ijms20133264
 21. Salvatore T., Pafundi P.C., Galiero R. et al. The diabetic cardiomyopathy: the contributing pathophysiological mechanisms. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:695792. DOI: 10.3389/fmed.2021.695792
 22. Jia G., DeMarco V.G., Sowers J.R. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016;12(3):144–153. DOI: 10.1038/nrendo.2015.216
 23. Gollmer J., Zirluk A., Bugger H. Mitochondrial mechanisms in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2020;44(1):33–53. DOI: 10.4093/dmj.2019.0185
 24. Simon D., Jocelyne M., Bertrand C., Xavier P. Chronic O-GlcNAcylation and diabetic cardiomyopathy: the bitterness of glucose. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:642. DOI: 10.3389/fendo.2018.00642
 25. Laksono S., Hosea G.T., Nurushofa Z. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and novel therapies. *Brown Hospital Medicine*. 2022;1(3). DOI: 10.56305/001c.37850
 26. Murtaza G., Virk H.U.H., Khalid M. et al. Diabetic cardiomyopathy — A comprehensive updated review. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2019;62(4):315–326. DOI: 10.1016/j.pcad.2019.03.003
 27. Yang L., Zhao D., Ren J., Yang J. Endoplasmic reticulum stress and protein quality control in diabetic cardiomyopathy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease*. 2015;1852(2):209–218. DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.05.006
 28. Nabi N.A., Ebihara A. Diabetes and renin-angiotensin-aldosterone system: pathophysiology and genetics. In book: *Renin-Angiotensin Aldosterone System*. Samy I. McFarlane Ed. London: IntechOpen, 2021:168. DOI: 10.5772/intechopen.97518
 29. Jia G., Habibi J., DeMarco V.G. et al. Endothelial mineralocorticoid receptor deletion prevents diet-induced cardiac diastolic dysfunction in females. *Hypertension*. 2015;66:1159–1167. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06015
 30. Singh R., Kaundal R., Zhao B. et al. Resistin induces cardiac fibroblast-myofibroblast differentiation through JAK/STAT3 and JNK/c-jun signaling. *Pharmacological Research*. 2021;167:105414. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105414
 31. Cheng Y., Wang Y., Yin R. et al. Central role of cardiac fibroblasts in myocardial fibrosis of diabetic cardiomyopathy. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1162754. DOI: 10.3389/fendo.2023.1162754
 32. Pan K.-L., Hsu Y.-C., Chang S.-T. et al. The role of cardiac fibrosis in diabetic cardiomyopathy: from pathophysiology to clinical diagnostic tools. *International Journal of Molecular Sciences (MDPI)*. 2023;24:8604. DOI: 10.3390/ijms24108604
 33. Ghosh N., Katare R. Molecular mechanism of diabetic cardiomyopathy and modulation of microRNA function by synthetic oligonucleotides. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):43. DOI: 10.1186/s12933-018-0684-1
 34. Brasacchio D., Okabe J., Tikellis C. et al. Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail. *Diabetes*. 2009;58(5):1229–1236. DOI: 10.2337/db08-1666
 35. Gaikwad A.B., Sayyed S.G., Lichtnekert J. et al. Renal failure increases cardiac histone h3 acetylation, dimethylation, and phosphorylation and the induction of cardiomyopathy-related genes in type 2 diabetes. *The American journal of pathology*. 2010;176(3):1079–1083. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090528
 36. Asrih M., Steffens S. Emerging role of epigenetics and miRNA in diabetic cardiomyopathy. *Cardiovascular Pathology*. 2013;22(2):117–125. DOI: 10.1016/j.carpath.2012.07.004
 37. Gonzalo-Calvo D., Kenneweg F., Bang C. et al. Circulating long-non coding RNAs as biomarkers of left ventricular diastolic function and remodelling in patients with well-controlled type 2 diabetes. *Scientific Reports*. 2016;6:37354. DOI: 10.1038/srep37354
 38. Pant T., Dhanasekaran A., Fang J. et al. Current status and strategies of long noncoding RNA research for diabetic cardiomyopathy. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018;18:197. DOI: 10.1186/s12872-018-0939-5
 39. Pordzik J., Jakubik D., Jarosz-Popek J. et al. Significance of circulating microRNAs in diabetes mellitus type 2 and platelet reactivity: bioinformatic analysis and review. *Cardiovascular Diabetology*. 2019;18(1):113. DOI: 10.1186/s12933-019-0918-x
 40. Jakubik D., Fitas A., Eyileten C. et al. MicroRNAs and long non-coding RNAs in the pathophysiological processes of diabetic cardiomyopathy: emerging biomarkers and potential therapeutics. *Cardiovascular Diabetology*. 2021;20:55. DOI: 10.1186/s12933-021-01245-2
 41. Zhou Y., Suo W., Zhang X. et al. Targeting epigenetics in diabetic cardiomyopathy: Therapeutic potential of flavonoids. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;157: 114025. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.114025
 42. Himangi V., Ravinandan A.P., Hunsur V.N. et al. An insight into the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy along with the novel potential therapeutic approaches. *Current Diabetes Reviews*. 2023;20(1):e020523216416. DOI: 10.2174/1573399819666230502110511
 43. Jia G., Whaley-Connell A., Sowers J.R. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia*. 2018;61:21–28. DOI: 10.1007/s00125-017-4390-4
 44. Pathophysiology of heart disease: a collaborative project of medical students and faculty, 5th ed. L.S. Lilly eds. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010:461.
 45. Войнов В.А. Патология сердца и сосудов. Учебное пособие. Москва: Издательский дом БИНОМ, 2017:208. [Voynov V.A. Pathophysiology of the heart and blood vessels. Tutorial. Moscow: Izdatelskiy dom BINOM, 2017:208. (In Russian)].
 46. Лекции по сердечно-сосудистой хирургии, 3-е издание, переработанное и дополненное. Под ред. Л.А. Бокерия. Москва: ИЦСХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2013:764. [Cardiovascular Surgery Lectures, 3rd ed., revised and expanded. Bokeria L.A. eds. Moscow: NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2013:764. (In Russian)].

47. Kouchoukos N.T., Blackstone E.H., Hanley F.L., Kirklin J.K. Kirklin/Barratt-boyes cardiac surgery: morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications, 4th ed, 2-Volume set. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013;1–2:2256.
48. Kurniawaty J., Setianto B.Y., Supomo S. Outcome Comparison Between Insulin-Dependent and Non-Insulin-Dependent Patients after Open Adult Cardiac Surgery. *Solo Journal of Anesthesia, Pain and Critical Care (SOJA)*. 2023;3(1):51–62. DOI: 10.20961/soja.v3i1.66306
49. Cohen O., Dankner R., Chetrit A., et al. Multidisciplinary intervention for control of diabetes in patients undergoing coronary artery bypass graft (CABG). *Cardiovascular Surgery*. 2016;11:195–200. DOI: 10.1177/096721090301100304
50. Arnaout A., Goge S. Effect of Preadmission Diabetes Intervention (PREHAB) on Postoperative Patient Outcomes in Cardiac Surgery. *Diabetes*. 2018;67(1):727–P. DOI: 10.2337/db18-727-P
51. Luthra S., Salhiyyah K., Dritsakis G., et al. Diabetes management during cardiac surgery in the UK: A survey. *Diabetic Medicine*. 2021;38:e14388. DOI: 10.1111/dme.14388
52. Holt R.I.G., Dritsakis G., Barnard-Kelly K.D. et al. The Optimising Cardiac Surgery ouTcomes in People with diabetes (OCTOPuS) randomised controlled trial to evaluate an outpatient pre-cardiac surgery diabetes management intervention: a study protocol. *BMJ Open*. 2021;11(6):e050919. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-050919
53. Sadler T.W. Langman's Medical Embryology, 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011:384.
54. Шевченко Ю.Л. Принцип поочередного сокращения кардиомиоцитов и их ассоциаций. Новая концепция физиологии работы сердца. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова*. 2022;17(1):4–8. [Shevchenko Yu.L. The principle of alternating contraction of cardiomyocytes and their associations. The new concept of the heart physiology. *Vestnik NMHC im. N.I. Pirogova*. 2022;17(1):4–8. (In Russian)]. DOI: 10.25881/20728255_2022_17_1_4
55. Абдул-Оглы Л.В., Инджикулян А.А. Особенности васкуляризации и пролиферации региональных участков стенки сердца человека в онтогенезе. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2005;2:104–108. [Abdul-Ogly L.V., Indzhikulyan A.A. Features of vascularization and proliferation of regional sections of the human heart wall in ontogeny. *Vestnik problem biologii i meditsiny*. 2005;2:104–108. (In Russian)].
56. Шиян Д.Н., Поликов Г.О., Завгородний А.С. Кровоснабжение клапанов сердца человека. VII Международная студенческая электронная научная конференция, Харьков, 2015. [Shiyan D.N., Polikov G.O., Zavgorodny A.S. Blood supply to human heart valves. VII International Student Electronic Scientific Conference, Kharkiv, 2015. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <http://www.scienceforum.ru/2015/898/13403>
57. Федонюк Л.Я., Семенюк Т.А., Малик Ю.Ю. и др. Микроскопическое строение и кровоснабжение клапанов сердца в норме и при приобретенных пороках сердца различного генеза. Актуальные вопросы морфологии. Труды Международной научной конференции посвященной 100-летию со дня рождения проф. Б.З. Перлина, Кишинев, 2012:363–367. [Fedoniuk L.Ya., Semeniuk T.A., Malik T.A. et al. Blood supply of normal heart valves and diseased heart valves of an inflammatory and non-inflammatory genesis. Actual issues of morphology. Materials of the International Scientific Conference dedicated to the birth centenary of Professor B.Z. Perlin, Chisinau, 2012:363–367. (In Russian)].
58. Митрофанова Л.Б., Ковальский Г.Б. Морфологическая характеристика и дифференциальная диагностика заболеваний клапанов сердца. *Архив патологии*. 2007;69(1):24–31. [Mitrofanova L.B., Kovalsky G.B. Morphological characteristics and differential diagnosis of heart valve diseases. *Arkhiv patologii*. 2007;69(1):24–31. (In Russian)].
59. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р. Атлас анатомии человека: учебное пособие, 2-е издание, стереотипное, в 4 томах. Том 3. Москва: Медицина, 1996:232. [Sinelnikov R.D., Sinelnikov Ya.R. Atlas of human anatomy: tutorial, 2nd ed., stereotypical, 4-Volume set. Volume 3. Moscow: Medicine, 1996:232. (In Russian)].
60. Strelnikova E.A., Kalinin R.E., Suchkov I.A. et al. Molecular and cellular aspects of the endothelial–mesenchymal transition in cardiovascular diseases. *Molecular Biology*. 2023;57:563–571. DOI: 10.1134/S0026893323030111
61. Sielicka A., Sarin E.L., Shi W. et al. Pathological remodeling of mitral valve leaflets from unphysiological leaflet mechanics after undersized mitral annuloplasty to repair ischemic mitral regurgitation. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(21):e009777. DOI: 10.1161/JAHA.118.009777
62. Selig J.I., Ouwens D.M., Raschke S. et al. Impact of hyperinsulinemia and hyperglycemia on valvular interstitial cells — A link between aortic heart valve degeneration and type 2 diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease*. 2019;1865(9):2526–2537. DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.05.019
63. Yoshimatsu Y., Watabe T. Roles of TGF- β signals in endothelial-mesenchymal transition during cardiac fibrosis. *International Journal of Inflammation*. 2011;2011:724080. DOI: 10.4061/2011/724080
64. Lin H., Guan L., Meng L. et al. SGLT1 knockdown attenuates cardiac fibroblast activation in diabetic cardiac fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:700366. DOI: 10.3389/fphar.2021.700366
65. Larsson S.C., Wallin A., Håkansson N. et al. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases. *International Journal of Cardiology*. 2018;262:66–70. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.099
66. Kovacic J.C., Dimmeler S, Harvey R.P. et al. Endothelial to mesenchymal transition in cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology (JACC)*. 2019;73(2):190–209. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.089

Поступила 30.08.2023

Принята в печать 19.12.2023

Информация об авторах

Крылов Владислав Викторович — канд. мед. наук, врач — сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения для взрослых и отделения экстренной и плановой консультативной медицинской помощи ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», РИНЦ AuthorID: 979874, eLibrary SPIN-код: 6115-4291, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2706-3496>

Рагимов Магомедкерим Рашимович — канд. мед. наук, врач-эндокринолог, научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», РИНЦ AuthorID: 967432, eLibrary SPIN: 8445-6795, <https://orcid.org/0000-0002-4290-3182>

Мисникова Инна Владимировна — д-р мед. наук, врач-эндокринолог, ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии с курсом частной эндокринологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», РИНЦ AuthorID: 559756, eLibrary SPIN-код: 3614-3011, <https://orcid.org/0000-0003-1668-8711>

Information about authors

Vladislav V. Krylov — MD, Candidate of Medical Sciences, cardiovascular surgeon of the Adults' Cardiovascular Surgery Department and Emergency and Routine Counseling Department of the M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute «MONIKI», <https://orcid.org/0000-0002-2706-3496>

Magomedkerim R. Ragimov — MD, endocrinologist, Candidate of Medical Sciences, researcher of the Department of Therapeutic Endocrinology of the M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute «MONIKI», <https://orcid.org/0000-0002-4290-3182>

Inna V. Misnikova — MD, endocrinologist, Doctor of Medical Sciences, leading researcher of the Department of Therapeutic Endocrinology, Professor of the Department of Endocrinology with a course of particularistic endocrinology of the Faculty of Doctors' Improvement Education of the M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute «MONIKI», <https://orcid.org/0000-0003-1668-8711>