

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА ПРИ НАРУШЕНИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Штыгашева О. В.¹, Агеева Е. С.², Козина А. В.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», 655000, проспект Ленина, 92, г. Абакан, Республика Хакасия, Россия

²Кафедра биологии медицинской, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Агеева Елизавета Сергеевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биологии медицинской, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

For correspondence: Elizaveta S. Ageeva, the Head of the Department of Medical Biology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

Information about authors:

Shtygasheva O. V., <http://orcid.org/0000-0002-5522-1148>

Ageeva E. S., <http://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

Kozina A.V., <https://orcid.org/0009-0000-0060-2261>

РЕЗЮМЕ

Нарушение углеводного обмена у пациентов с острым инфарктом миокарда принято считать важным компонентом прогноза. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России остаётся высокой (570 случаев на 100 тыс. населения). В 25-50% случаев при остром инфаркте миокарда развивается гипергликемия, нередко у лиц, которые не страдали сахарным диабетом 2 типа. Цель обзора – рассмотреть роль факторов, сопряженных с риском развития острого инфаркта миокарда у лиц, имеющих нарушение углеводного обмена. Изучена литература в базах данных Web of Science, PubMed, eLibrary.Ru и «КиберЛенинка» на русском и английском языках. Исследовали публикации за период с 1 января 2016 года по 1 июня 2024 года. Роль факторов риска в сердечно-сосудистом континууме валидизирована. Предикторы риска, ассоциированные с СД 2 типа, имеют самостоятельное негативное влияние на сердечно-сосудистую систему и способность повышать атерогенность неспецифических факторов. При СД патогенетическую основу атеросклероза формируют гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, специфическими факторами риска являются значительное увеличение интервала Q-T при острой гипергликемии, снижение ишемического preconditionирования, феномен невосстановленного коронарного кровотока. Основной эффект метаболической ишемии при ОИМ связан со снижением сократительной способности оставшегося жизнеспособного миокарда. Заключение. Сахарный диабет 2 типа оказывает независимое негативное влияние на потенциал развития острого инфаркта миокарда и усиливает роль неспецифических популяционных факторов риска патологии сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, сахарный диабет, гипергликемия, инсулинорезистентность, адаптация, окислительный стресс

SPECIFIC PREDICTORS OF METABOLIC MYOCARDIAL ISCHEMIA IN CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS

Shtygasheva O. V.¹, Ageeva E. S.², Kozina A.V.¹

¹Katanov Khakass State University, Abakan, Russia

²Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Disorders of carbohydrate metabolism in patients with acute coronary events are considered an important component of prognosis. Mortality from diseases of the cardiovascular system is estimated as high (570 cases per 100 thousand population in Russia). In 25-50% of cases of acute myocardial infarction, hyperglycemia develops, often in individuals who do not have type 2 diabetes mellitus. The aim of the review is to consider the role of factors associated with the risk of developing acute myocardial infarction in individuals with impaired carbohydrate metabolism. The literature was studied in the databases Web of Science PubMed, Web of Science, eLibrary.Ru and «CyberLeninka», eLibrary.Ru and «CyberLeninka» in Russian and English. Publications were examined from January 1, 2017 to June 1, 2024. Nonspecific predictors (arterial hypertension, dyslipidemia, abdominal obesity, smoking, low physical activity, gender, menopause, age) associated with type 2 diabetes have an independent negative effect on the cardiovascular system and the ability to increase the atherogenicity of nonspecific factors. Specific factors of diabetes associated with ACS include a significant increase in the Q-T interval during acute hyperglycemia, a decrease in ischemic preconditioning, and the phenomenon of non-restored coronary blood flow (no-reflow). The main effect of metabolic ischemia in AMI is associated with a decrease in the contractility of the remaining viable myocardium. Conclusion. Specific factors of type 2 diabetes mellitus have an independent

negative impact on the potential for the development of acute myocardial infarction and enhance the role of nonspecific population risk factors for the pathology of cardiovascular diseases.

Key words: acute myocardial infarction, diabetes mellitus, hyperglycemia, insulin resistance, adaptation, oxidative stress

По прогнозам Международной диабетической федерации, число больных сахарным диабетом (СД) в мире за последние десятилетия увеличивается в геометрической прогрессии и к концу 2021 года превысило 537 млн. человек, к 2030 году диабетом будет страдать 643 млн. человек, а к 2045 году - 783 млн. человек [1-3]. Нарушения углеводного обмена (НУО) у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) считают важным компонентом прогноза [4-7]. Высокая смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) составляет 570 случаев на 100 тыс. населения в России, острый коронарный синдром (ОКС) регистрируется со средней частотой 520000 случаев в год, в его структуре 36,4% составляет ОИМ, 63,6% - нестабильная стенокардия [8]. В 25-50% случаев ОИМ развивается гипергликемия [9], нередко у лиц, которые не страдали СД [7, 10]. Системные поражения магистральных сосудов сердца и головного мозга находятся в ряду фатальных последствий у пациентов с НУО, особенно без своевременной верификации диагноза [1].

Цель обзора – рассмотреть роль факторов, сопряженных с риском развития ОИМ у лиц, имеющих нарушение углеводного обмена.

Для систематического обзора публикаций использовали базы данных PubMed, Web of Science, eLibrary.Ru и «КиберЛенинка» (далее - «базы данных»). При поиске информации в eLibrary.Ru и «КиберЛенинка» применяли ключевые слова: инфаркт миокарда, острый инфаркт миокарда, сахарный диабет, гипергликемия, инсулинорезистентность. Для поиска словосочетаний, словосочетание при запросе заключали в кавычки. В eLibrary.ru поиск проводился посредством доступной на сайте опции «расширенный поиск» с внесением в диалоговое окно конструкции слов «острый инфаркт миокарда» AND «инфаркт миокарда» AND «сахарный диабет» AND «гипергликемия» AND «инсулинорезистентность».

При поиске в PubMed/Medline использовали термины словаря предметных заголовков/терминов Medical Subject Headings (MeSH) и ключевые слова: (Acute Myocardial infarction OR Myocardial Infarction OR Non-obstructed Coronary Arteries OR Non-ST Elevated Myocardial Infarction) AND (Diabetes Mellitus OR Type 2 Diabetes Mellitus). Для повышения эффективности поиска при комбинировании MeSH и ключевых слов применяли операторы OR (любое из ключевых слов) и

AND (совокупность всех ключевых слов). В базе данных Web of Science использование MeSH не предусмотрено, как в PubMed/Medline, поэтому применяли аналогичные англоязычные ключевые слова с операторами OR (любое из ключевых слов) и AND.

Проводили поиск среди публикаций, представленных на русском и английском языках, ограничивая даты периодом с 1 января 2016 г. по 1 июня 2024 г. При поиске работ с использованием разных баз данных часть фильтров была идентичной. Прибегая к фильтрам, ограничивали поиск исследований, изучавших гестационный сахарный диабет, сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный сахарный диабет. В базе данных Web of Science, кроме ключевых слов, поиск лимитировали типом публикации, используя фильтр «статья». В базе данных eLibrary.ru, в диалоговом окне «Где искать?» для поиска оперировали критериями: «в названии», «в аннотации», «в ключевых словах». «Тип публикации» указывали как «статьи в журналах». Дополнительными параметрами поиска служили формулировки: «искать с учетом морфологии», «искать в публикациях, имеющих полный текст на eLibrary.Ru». В базе данных «КиберЛенинка» маркером поиска были ключевые слова на русском языке без кавычек.

Основная часть

Роль факторов риска (ФР) в сердечно-сосудистом континууме валидизирована. Специфические предикторы, ассоциированные с СД, имеют самостоятельное негативное влияние на ССС и способность повышать атерогенность неспецифических факторов (таблица 1).

Патогенетическую основу атеросклероза при НУО формируют гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность (ИР) [11, 12]. При формировании ИР снижается экспрессия гена Slc2a4 (GLUT4) и ухудшается усвоение глюкозы [13], поэтому усугубляется ишемия миокарда, обусловленная повышенным потреблением кислорода кардиомиоцитами и дисфункцией митохондрий из-за снижения окисления жирных кислот (ЖК). В условиях алиментарной гипергликемии, гиперинсулинемии и отсутствия мышечного сокращения, гликоген может занимать до 40% цитозоля миоцита, но миоцит перестаёт экспрессировать GLUT4. При проявлении физиологической ИР, адекватно регулирующей уровень глюкозы, достаточно нескольких мышечных сокращений,

Таблица 1. Неспецифические факторы риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [11].**Table 1. Nonspecific risk factors for the development of cardiovascular diseases [11].**

Модифицируемые Modifiable	Немодифицируемые Unmodifiable
Артериальная гипертензия ¹ Arterial hypertension	Пол ² Gender
Дислипидемия ³ Dyslipidemia	Ранний возраст на момент сердечно-сосудистого события ⁴ Early age at time of cardiovascular event
Абдоминальное ожирение ⁵ Abdominal obesity	Менопаузальный период Menopausal period
Курение (индекс курения пачки/лет > 10) Smoking (pack/year smoking index > 10)	Семейная история ранних сердечно-сосудистых заболеваний ⁴ Family history of early cardiovascular diseases
Привычно низкая физическая активность Habitually low physical activity	Возраст ⁶ Age

Примечание: ¹ – по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): 1 степень – 140-159/90-99 мм.рт.ст, 2 степень – 160-179/100-109 мм.рт.ст., 3 степень $\geq 180/110$ мм.рт.ст.; ² – сахарный диабет преимущественно - женщины, острый инфаркт миокарда – мужчины; ³ – наиболее атерогенные IIa, IIb, III типы по Фридриксену; общий холестерин > 4 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) > 1,8 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) < 1,0 для мужчин, 1,1 для женщин, триглицериды > 1,7 ммоль/л; ⁴ – по критерию SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) возраст мужчин < 55 лет и женщин < 65 лет; ⁵ – по формуле Кетле (отношение веса в килограммах, к росту в метрах в квадрате, кг/м²): стратификация ИМТ (индекс массы тела) по классификации ВОЗ, где нормальная ИМТ $\leq 24,9$ кг/м²; избыточная масса тела 25,0 – 29,9 кг/м²; ожирение 1 степени 30,0 – 34,9 кг/м²; ожирение 2 степени 35,0 – 39,9 кг/м²; ожирение 3 степени $\geq 40,0$ кг/м²; ⁶ – по ВОЗ 2023г, где 18 – 44 лет – молодой возраст; 45 – 59 лет – средний возраст (зрелость), 60 – 74 года – пожилой возраст; 75 – 90 лет – старческий возраст; после 90 лет – долгожители.

чтобы миоциты вернули на поверхность собственной мембраны GLUT4. В то же время саркопения и низкий уровень физической нагрузки способствуют ускоренному формированию мышечной и метаболической ИР.

Через накопление промежуточных метаболитов хроническая гипергликемия приводит к атеросклерозу [14], а в сочетании с хронической дислипидемией (высокие уровни липопротеидов низкой плотности, липопротеина С, аполипопротеина В) способствует прогрессированию атеросклеротических бляшек и повреждению эндотелия [15]. Атеросклероз при СД мультифокален, раньше манифестирует и быстрее прогрессирует, чем в общей популяции [10]. Повышенный уровень глюкозы в крови и липидная нагрузка вызывают избыточное производство активных форм кислорода (АФК). Генерация АФК в совокупности с повышенным митохондриальным дыханием и нарушенными антиоксидантными механизмами вызывают прямое окислительное повреждение сердца или активируют инфламмосомы NLRP3/NALP3. Гипергликемия сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов:

IL-6, IL-12, IL-10 и фактора некроза опухоли α (TNF α); увеличением гликозилирования ряда белков, критически важных для митохондриального дыхания, окислительного фосфорилирования и функции переносчика электронов. Все это приводит к дисфункции кардиомиоцитов [16].

При диабетической кардиомиопатии проявляется функциональная амбивалентность митохондрий - они и механизм кардиопротекции и механизм запуска гибели кардиомиоцитов. Апоптозу клеток предшествует окислительный стресс, возникающий в результате симультанных патогенетических процессов: субклинического воспаления, глюкозотоксичности, ИР, нарушения окисления ЖК и гипоксии, вне зависимости от причин её вызывающих. Важно отметить, что дисфункция митохондрий запускает один из основных путей программируемой гибели клеток – через высвобождение проапоптотических веществ из внутримитохондриального пространства.

Ожирение и локальные жировые депо (липидная дистрофия сердца, печени и т.д.) формируются на фоне избыточного приёма высококалорийной пищи. Экссесс массы тела соизмеряется

с увеличением объема циркулирующей крови и гипертрофией миокарда левого желудочка как адаптационной реакции к высоким метаболическим и гемодинамическим потребностям организма [17]. Вследствие прибавки веса на каждые 4,5 кг, происходит элевация артериального давления (АД) на 4,5 мм. рт. ст. Высокий уровень АД приводит к увеличению ударного объема сердца и сердечного выброса. Артериальная гипертензия (АГ) дебютирует увеличением массы левого желудочка, компенсирующего большую гемодинамическую и метаболическую потребность сердца, а завершается необратимой гипертрофией левых отделов сердца [18].

Чем хуже долговременная компенсация углеводного обмена при СД 2 типа, тем выше частота развития микроангиопатий. В тоже время отмечается диссонанс: повышение уровня HbA1c приводит к увеличению частоты ОИМ, а его снижение не сопровождается депрессией заболеваний ССС. Чтобы нивелировать риск макрососудистых осложнений недостаточно нормализовать только углеводный обмен, если атерогенная дислипидемия и АГ сохраняются [19]. Согласно исследованиям полногеномных ассоциаций, такая зависимость – результат взаимодействия общих генетических вариантов, вовлеченных в метаболизм липидов, пролиферации клеток и воспаления [20].

Повышенное поглощение глюкозы миокардом при алиментарном ожирении усиливает сердечную дисфункцию, подтверждая гипотезу о том, что увеличение доставки глюкозы миокардом, в контексте избытка питательных веществ, становится неадаптивным. При сердечной недостаточности, постпрандиальная гипергликемия стимулирует образование АФК в кардиомиоцитах, однако, подобного эффекта на кардиомиоциты при нормальной функции не выявлено [21]. Физиологически, АТФ в кардиомиоцитах образуется в результате окисления, в меньшей степени глюкозы. Если уровень ЖК во время стресса снижается, возрастает потребление глюкозы [22].

Изменение эндокринной функции адипоцитов при ожирении проявляется снижением секреции адипонектина и увеличением уровней лептина, резистина, IL-6, ФНО α [23], вазоактивные химические вещества (резистин, лептин) активируют эндотелиальные клетки [24]. Плюрипотентная эпикардальная жировая ткань секретирует защитные (адипонектин, Ang1-7, GLUT-4) и повреждающие (лептин, резистин, факторы воспаления) адипокины. Синтез и высвобождение медиаторов запускается РКС-зависимой активацией внутриклеточного сигнального пути, центральный компонент которого – транскрипционный фактор NF- κ B. Воспаление жировой ткани способствует высвобождению адипоцитокинов

(адипонектин, лептин и адипсин) запуска TLR-зависимой активации NF- κ B. Таким образом, сигналы, формирующие хроническое субклиническое воспаление, постоянно поддерживаются [25].

Нарушение метаболического гомеостаза, инициированного гипергликемией, через эскалацию продукции провоспалительных медиаторов и вазоконстрикторов, содействует повреждению клеток и потере их функциональных характеристик. Так происходит неэнзиматическое гликирование гликопротеинов тромбоцитов, изменяется конформация структуры. Окислительный стресс активирует транскрипционные факторы и экспрессию редокс-чувствительных генов отвечающих за реализацию механизмов активации, адгезии и агрегации тромбоцитов. [26]. Поврежденные тромбоциты изменяют внутриклеточные сигнальные пути, повышается риск атеротромбозов [17].

Еще одним негативным проявлением СД в отношении ССС является ремоделирование сосудов гипертрофического типа из-за повышенного напряжения стенки и сниженного миогенного ответа мелких артерий [27]. При гипертрофии миокарда, ишемической болезни сердца и ИР однонаправленные нарушения сигнальной трансдукции, ионного и окислительно-восстановительного гомеостаза характеризуются сократительной дисфункцией и увеличением гликолиза в гипертрофированных клетках сердца. Гипергликемия стимулирует экспрессию фибронектина и трансформирующего фактора роста β 1 (TGF β 1) в сердечных фибробластах и приводит к дисфункции миокарда. Инсулин увеличивает рост кардиомиоцитов и синтез ДНК в клетках миокарда за счет различных внутриклеточных механизмов, оказывает прямое атерогенное действие на стенки сосудов, вызывая пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, синтез липидов в гладкомышечных клетках, пролиферацию фибробластов, активацию свертывающей системы крови, снижение активности фибринолиза [28, 29].

Также описаны особенности структурно-анатомического поражения коронарного русла и миокарда, при сравнении параметров виртуальной гистологии, полученных при внутрисосудистом ультразвуковом исследовании у пациентов с ОКС, имеющих СД 2 типа и без него. При СД фиксировали в пять раз чаще многососудистые поражения; более крупное некротическое ядро в составе бляшки коронарной артерии, как маркер уязвимости и повышенного риска ОИМ; преобладание концентрической гипертрофии миокарда с развитием предсердной тахикардии и повышением показателей вариабельности сердечного ритма [10]. К специфическим факторам СД, связанным с ОКС, относят значительное увеличение интер-

вала Q-T при острой гипергликемии, снижение ишемического preconditionирования, феномен невосстановленного коронарного кровотока (no-reflow). Основной эффект метаболической ишемии при ОИМ связан со снижением сократительной способности оставшегося жизнеспособного миокарда. Площадь некроза в зоне артерии, связанной с ОИМ у пациентов с СД на 10-15% больше, чем у пациентов без НУО [30]. Ряд авторов не подтверждают различий в масштабах зоны инфаркта у пациентов с нарушенным и нормальным углеводным обменом [28], возможно, это обусловлено фульминантным течением ОИМ, более частым на фоне НУО. Смертность в период от манифестации до 6 часов составляет 30%, когда в миокарде есть только ишемические изменения, а не некроз [7].

Курение сокращает продолжительность жизни человека примерно на 10 лет, оказывая мультипликативное воздействие [31], с ним связана вазорегуляторная дисфункция, повышение в крови уровней лейкоцитов, цитокинов воспаления, С-реактивного белка, формирование проатерогенного липидного профиля. Поэтому увеличение риска заболеваний ССС особенно значимо в сочетании курения с АГ и СД [32].

Воспаление низкой степени активности способствуют атерогенезу. Например, хроническое воспаление, иммунная активация и последующая эндотелиальная дисфункция – механизмы, приводящие к развитию ОИМ при ВИЧ-инфекции, особенно в более молодом возрасте. [33]. Острые инфекции, протекающие с лихорадкой, тахикардией, избытком цитокинов воспаления и гипоксией, из-за возникающего несоответствия между поступлением кислорода к сердцу и потребностью в нем, тоже приводят к ОКС. Вирусы гриппа и *Streptococcus pneumoniae* в дополнение к стандартным провоспалительному и прокоагулянтному эффектам, усугубляют основное атеросклеротическое заболевание, воздействуя прямо на миокард [34]. Инфицирование пневмококком и респираторными вирусами ассоциировано с увеличением частоты первого ОИМ и инсульта, период повышенного риска для ОИМ кратковременный, а при инсульте до 28 дней.

Течение СД сопровождается иммуносупрессией и вторичным иммунодефицитом. Фагоциты получают 90% энергии за счет гликолиза, а инсулин контролирует метаболизм гликогена и гликолиза. Из-за снижения способности нейтрофилов к фагоцитозу (угнетение хемотаксиса, снижение адгезии и количества гидролитических ферментов фагоцитов, дефект активности макрофагов на уровне поглощения антигена) антигенные структуры полностью не элиминируются [34]. Повышение содержания С-реактивного белка в крови

оценивается как биологический маркер риска заболеваний ССС, прогностический фактор резистентности к инсулину и прогрессирования СД 2 типа [4]. Изменения в гуморальном звене иммунитета ассоциированы с дефицитом IgM, что связывают с гиперчувствительностью к инфекционным агентам пациентов с СД и повышением уровня IgG [27,34]. При длительном анамнезе СД фиксируют количественные и качественные изменения клеточного звена иммунитета. Содержание CD4⁺-клеток значительно снижается. Th1-клетки продуцируют IL-2, интерферон-гамма и TNF α , оказывающие деструктивное воздействие на β -клетки, а Th2-клетки секретируют IL-4, IL-6 и IL-10 с защитным влиянием. Клетки-регуляторы (Treg) функционируют и как хелперы, и как супрессоры иммунного ответа, баланс Treg и Th17-клеток обеспечивает контроль воспаления. Уменьшение содержания Treg и/или увеличение содержания Th17 влияет на интенсивность местного воспаления [27,34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Специфические факторы СД оказывают независимое негативное влияние на потенциал развития ОИМ и усиливают роль неспецифических популяционных факторов риска патологии ССС. Понимание молекулярных механизмов и их сочетанного влияния позволяет не только стратифицировать факторы риска ОИМ у пациентов, но и разрабатывать стратегию их предупреждения развития жизнеугрожающих состояний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю., Мокрышева Н. Г., Андреева Е. Н., Безлепкина О. Б., Петеркова В. А., Артемова Е. В., Бардюгов П. С., Бешлиева Д. Д., Бондаренко О. Н., Бурумкулова Ф. Ф., Викулова О. К., Волеводз Н. Н., Галстян Г. Р., Гомова И. С., Григорян О. Р., Джемилова З. Н., Ибрагимов Л. И., Калашников В. Ю., Кононенко И. В., Кураева Т. Л., Лаптев Д. Н., Липатов Д. В., Мельникова О. Г., Михина М. С., Мичурова М. С., Мотовилин О. Г., Никонова Т. В., Роживанов Р. В., Смирнова О. М., Старостина Е. Г., Суркова Е. В., Сухарева О. Ю., Тиселько А. В., Токмакова А. Ю., Шамхалова М. Ш., Шестакова Е. А., Ярек-Мартынова И. Я., Ярославцева М. В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 11-й выпуск. Сахарный диабет. 2023;26(2S):1-157. doi:10.14341/DM13042.

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 Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24 (3):204-221. doi:10.14341/DM12759.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А., Сазонова Д. В., Мокрышева Н. Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104-123. doi:10.14341/DM13035.
4. Алексеева М. А., Асымбекова Э. У., Ахмедярова Н. К., Шерстянникова О. М., Тугеева Э. Ф., Шуваев И. П., Бузиашили Ю. И. Предикторы развития сахарного диабета у больных, перенесших острый коронарный синдром. Клиническая физиология кровообращения. 2020;17(3):232-240. doi:10.24022/1814-6910-2020-17-3-232-240.
5. Алексеева М. А., Асымбекова Э. У., Ахмедярова Н. К., Шерстянникова О. М., Тугеева Э. Ф., Бузиашили Ю. И. Особенности течения заболевания и отдаленные результаты лечения у больных с острым коронарным синдромом и сахарным диабетом. Клиническая физиология кровообращения. 2019;16 (4):281-292. doi:10.24022/1814-6910-2019-16-4-281-292.
6. Атабегашвили М. Р., Константинова Е. В., Муксинова М. Д., Удовиченко А. Е., Нестеров А. П., Желтоухова М. О., Мурадова Л. Ш., Гиляров М. Ю. Как наличие сахарного диабета влияет на течение острого коронарного синдрома у пожилых пациентов в реальной клинической практике? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(1):29-35. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-1-29-35.
7. Афанасьев С. А., Ворожцова И. Н., Вышлов Е. В. и др. Сочетанное развитие ишемической болезни сердца и сахарного диабета, всё ли мы знаем? - Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2022. URL: <https://www.books-up.ru/ru/book/sochetannoe-razvitie-ishemicheskoy-bolezni-serdca-i-saharnogo-diabeta-vsyo-li-my-znaem-15708685/> (дата обращения: 20.12.2023).
8. Шальнова С. А., Драпкина О. М., Куценко В. А., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Яровая Е. Б., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Шляхто Е. В., Бойцов С. А., Астахова З. Т., Барбараш О. Л., Белова О. А., Гринштейн Ю. И., Ефанов А. Ю., Калачикова О. Н., Кулакова Н. В., Недогода С. В., Ротарь О. П., Трубачева И. А., Черных от имени участников исследования ЭССЕ-РФ Т.М. Инфаркт миокарда в популяции некоторых регионов России и его прогностическое значение. Российский кардиологический журнал. 2022;27(6):4952. doi:10.15829/1560-4071-2022-4952.
9. Никитина Е. А. Влияние сахарного диабета 2 типа на клинико-функциональные особенности течения острого коронарного синдрома и долгосрочный прогноз. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019;7(1):11-18. doi:10.23888/HMJ20197111-18.
10. Калашников В. Ю., Мичурова М. С. Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2 го типа. Как учесть все нюансы в выборе терапии? Кардиология. 2021;61(1):78-86. doi:10.18087/cardio.2021.1.n1148.
11. Волкова Е. А., Малыгина О. Ф. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Актуальный подход к модификации образа жизни и лечению пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Consilium Medicum. 2019;21(1):74–80. doi:10.26442/20751753.2019.1.190273.
12. Мотовилин О. Г., Суркова Е. В., Майоров А. Ю., Кокшарова Е. О., Мельникова О. Г. Инсулинорезистентность и ее возможные личностные стресс-модераторы. Сахарный диабет. 2017;20(3):172-180. doi:10.14341/2072-0351-5844.
13. Zeng H., He X., Chen J.-X., Endothelial Sirtuin 3 Dictates Glucose Transport to Cardiomyocyte and Sensitizes Pressure Overload-Induced Heart Failure. J. Am. Heart Assoc. 2020;9:e015895. doi:10.1161/JAHA.120.015895.
14. Eid S., Sas K. M., Abcouwer S. F., Feldman E. L., Gardner T. W., Pennathur S., Fort P. E. New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism. Diabetologia. 2019;62(9):1539-1549. doi:10.1007/s00125-019-4959-1.
15. Vallejo-Vaz A. J., Leiter L. A., Del Prato S., Taskinen M. R., Müller-Wieland D., Bujas-Bobanovic M., Letierce A., Mandel J., Samuel R., Ray K. K. Triglyceride concentrations and non-high-density lipoprotein cholesterol goal attainment in the ODYSSEY phase 3 trials with alirocumab. Eur. J. Prev. Cardiol. 2020;27(15):1663-1674. doi:10.1177/2047487320905185.
16. Verma S. K., Garikipati V. N. S., Kishore R. Mitochondrial dysfunction and its impact on diabetic heart. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2017;1863(5):1098-1105. doi:10.1016/j.bbadis.2016.08.021.
17. Manoharan M. P., Raja R., Jamil A., Csendes D., Gutlapalli S. D., Prakash K., Swarnakari K. M., Bai M., Desai D. M., Desai A., Penumetcha S. S. Obesity and Coronary Artery Disease: An Updated Systematic Review 2022. Cureus. 2022 Sep 23;14(9):e29480. doi:10.7759/cureus.29480.

18. Герман А. И., Федорова Н. В., Печерина Т. Б., Чернобай А. Г., Груздева О. В., Каретникова В. Н., Кашталап В. В. Влияние ожирения на клиническое течение инфаркта миокарда. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;1(II):70-77.
19. Deaver J. E., Uchuya G. M., Cohen W. R., Foote J. A. A retrospective cohort study of a community-based primary care program's effects on pharmacotherapy quality in low-income Peruvians with type 2 diabetes and hypertension. *PLOS Glob. Public. Health*. 2024;4(8):e0003512. doi:10.1371/journal.pgph.0003512.
20. Parra-Reyna B., Padilla-Gutiérrez J. R., Aceves-Ramírez M., García-Garduño T. C., Martínez-Fernández D. E., Jacobo-García J. J., Valdés-Alvarado E., Valle Y. Genetic variants, gene expression, and soluble CD36 analysis in acute coronary syndrome: Differential protein concentration between ST-segment elevation myocardial infarction and unstable angina *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2022;36(7):e24529. doi:10.1002/jcla.24529
21. Ponomareva D., Ivanov A., Bregestovski P. Analysis of the Effects of Pentose Phosphate Pathway Inhibition on the Generation of Reactive Oxygen Species and Epileptiform Activity in Hippocampal Slices. *Int. J. Mol. Sci*. 2024;25:1934. doi:10.3390/ijms25031934.
22. Wende A. R., Brahma M. K., McGinnis G. R., Young M. E. Metabolic Origins of Heart Failure. *JACC Basic Transl Sci*. 2017;2(3):297-310. doi:10.1016/j.jacbs.2016.11.009.
23. Chambergo-Michilot D., Runzer-Colmenares F. M., Zamora Á., Santa-Cruz F., Zamora M. Body mass index and coronary revascularization in women with coronary artery disease: insight into obesity paradox. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2020;27(5):380-387. doi:10.1016/j.rccar.2019.04.012
24. Puchałowicz K., Kłoda K., Dziedziejko V., Rać M., Wojtarowicz A., Chlubek D., Safranow K. Association of Adiponectin, Leptin and Resistin Plasma Concentrations with Echocardiographic Parameters in Patients with Coronary Artery Disease. *Diagnostics*. 2021;11:1774. doi:10.3390/diagnostics11101774
25. Chandrasekaran P., Weiskirchen R. The signaling pathways in obesity-related complications. *J Cell Commun Signal*. 2024;18(2):e12039. doi:10.1002/ccs3.12039.
26. Kosiborod M. Hyperglycemia in Acute Coronary Syndromes: From Mechanisms to Prognostic Implications, Endocrinology and Metabolism. *Clinics of North America*. 2018;47(1):185-202. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.11.002>.
27. Starosz A., Jamiołkowska-Sztabkowska M., Głowińska-Olszewska B., Moniuszko M., Bossowski A., Grubczak K. Immunological balance between Treg and Th17 lymphocytes as a key element of type 1 diabetes progression in children. *Front Immunol*. 2022;13:958430. doi:10.3389/fimmu.2022.958430.
28. Гаврилова А. О., Северина А. С., Шамхалова М. Ш., Шестакова М. В. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе диабетической нефропатии. *Сахарный диабет*. 2021;24(5):461-469.
29. Мичурова М. С., Калашников В. Ю., Смирнова О. М., Степанова С. М., Захаров А. С., Шестакова М. В., Дедов И. И. Значение циркулирующих прогениторных клеток с остеогенной активностью в развитии атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(1):62-69. doi:10.14341/omet9831.
30. Захаров А. С., Мичурова М. С., Терехин С. А., Калашников В. Ю., Смирнова О. М., Шестакова М. В., Дедов И. И. Применение внутрисосудистого ультразвукового исследования с «виртуальной гистологией» в оценке структуры атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):41-46. doi:10.26442/00403660.2019.12.000367
31. Stone N. J., Smith S. C. Jr., Orringer C. E., Rigotti N. A., Navar A. M., Khan S. S., Jones D. W., Goldberg R., Mora S., Blaha M., Pencina M. J., Grundy S. M. Managing Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Young Adults: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2022;79(8):819-836. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.016.
32. Андреева А. В., Маркова Т. Н., Анциферов М. Б. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом и COVID-19. *Доктор.Ру*. 2021;20(2):11-20. doi:10.31550/1727-2378-2021-20-2-11-20.
33. Krittanawong C., Virk H. U. H., Bangalore S., Wang Z., Johnson K. W., Pinotti R., Zhang H., Kaplin S., Narasimhan B., Kitai T., Baber U., Halperin J. L., Tang W. H. W. Machine learning prediction in cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):16057. doi:10.1038/s41598-020-72685-1.
34. Филатова Г. А., Гришина Т. И., Дэпюи Т. И. Особенности естественного аутоиммунитета у пациентов с сахарным диабетом. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017;4(21):95-103.

REFERENCES

1. Dedov I., Shestakova M., Mayorov A., Mokrysheva N., Andreeva E., Bezlepkin O., Peterkova V., Artemova E., Bardiugov P., Beshlieva D., Bondarenko O., Burumkulova F., Vikulova O., Volevodz N., Galstyan G., Gomova I., Grigoryan O., Dzhemilova Z., Ibragimova L., Kalashnikov V., Kononenko I., Kuraeva T., Laptev D., Lipatov

- D., Melnikova O., Mikhina M., Michurova M., Motovilin O., Nikonova T., Rozhivanov R., Smirnova O., Starostina E., Surkova E., Sukhareva O., Tiselko A., Tokmakova A., Shamkhalova M., Shestakova E., Jarek-Martynowa I., Yaroslavceva M. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th Edition. Diabetes mellitus. 2023;26(2S):1-157. (In Russ.). doi:10.14341/DM13042.
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. (In Russ.). doi: doi:10.14341/DM12759.
3. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K., Zheleznyakova A. V., Isakov M. A., Sazonova D. V., Mokrysheva N. G. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. Diabetes mellitus. 2023;26(2):104-123. (In Russ.). doi:10.14341/DM13035.
4. Alekseeva M. A., Asymbekova E. U., Akhmedyarova N. K., Sherstyannikova O. M., Tugeeva E. F., Shuvaev I. P., Buziashvili Yu. I. Predictors of diabetes in patients with acute coronary syndrome. Clinical Physiology of Circulation. 2020;17 (3):232-40. (In Russ.). doi:10.24022/1814-6910-2020-17-3-232-240.
5. Alekseeva M. A., Asymbekova E. U., Akhmedyarova N. K., Sherstyannikova O. M., Tugeeva E. F., Buziashvili Yu. I. Peculiarities of the disease discharge and long-term results of treatment in patients with acute coronary syndrome and diabetes mellitus. Clinical Physiology of Circulation. 2019;16(4): 281-92. (In Russ.). doi:10.24022/1814-6910-2019-16-4- 281-292.
6. Atabegashvili M. R., Konstantinova E. V., Muksinova M. D., Udovichenko A. E., Nesterov A. P., Zheltoukhova M. O., Muradova L. S., Gilarov M. Y. How does the presence of diabetes affect the course of acute coronary syndrome in elderly patients in actual clinical practice? Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2019;15(1):29-35. (In Russ.). doi:10.20996/1819-6446-2019-15-1-29-35.
7. Combined development of ischemic heart disease and diabetes mellitus, do we know everything? / S. A. Afanasyev, I. N. Vorozhtsova, E. V. Vyshlov et al. - Tomsk: Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, 2022. (In Russ.). URL: <https://www.books-up.ru/en/book/sochetannoe-razvitiye-ishemicheskoy-bolezni-serdca-i-saharnogo-diabeta-vsyoy-li-my-znaem-15708685/> (Accessed: 09.09.2024).
8. Shalnova S. A., Drapkina O. M., Kutsenko V. A., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Yarovaya E. B., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Shlyakhto E. V., Boytsov S. A., Astakhova Z. T., Barbarash O. L., Belova O. A., Grinshtein Yu. I., Efanov A. Yu., Kalachikova O. N., Kulakova N. V., Nedogoda S. V., Rotar O. P., Trubacheva I. A., Chernykh on behalf of the ESSE-RF study participants. T.M. Myocardial infarction in the population of some Russian regions and its prognostic value. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(6):4952. (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2022-4952.
9. Nikitina E. A. Impact of type 2 diabetes mellitus on clinical and functional features and prognosis in patients with acute coronary syndrome. Science of the young (Eruditio Juvenium). 2019;7(1):11-8. doi:10.23888/HMJ20197111-18.
10. Kalashnikov V. Y., Michurova M. S. Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes Mellitus – new Developments in the Treatment. Kardiologiya. 2021;61(1):78-86. (In Russ.). doi:10.18087/cardio.2021.1.n1148.
11. Volkova E. A., Malygina O. F. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. An updated approach to lifestyle modification and treatment of patients with diabetes mellitus type 2. Consilium Medicum. 2019;21(1):74–80. doi:10.26442/20751753.2019.1.190273.
12. Motovilin O. G., Surkova E. V., Mayorov A. Y., Koksharova E. O., Melnikova O. G. Insulin resistance and its possible personal stress moderators. Diabetes mellitus. 2017;20(3):172-180. (In Russ.). doi:10.14341/2072-0351-5844.
13. Zeng H., He X., Chen J.-X., Endothelial Sirtuin 3 Dictates Glucose Transport to Cardiomyocyte and Sensitizes Pressure Overload-Induced Heart Failure. J. Am. Heart Assoc. 2020;9:e015895. doi:10.1161/JAHA.120.015895.
14. Eid S., Sas K. M., Abcouwer S. F., Feldman E. L., Gardner T. W., Pennathur S., Fort P. E. New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism. Diabetologia. 2019;62(9):1539-1549. doi:10.1007/s00125-019-4959-1.
15. Vallejo-Vaz A. J., Leiter L. A., Del Prato S., Taskinen M. R., Müller-Wieland D., Bujas-Bobanovic M., Letierce A., Mandel J., Samuel R., Ray K. K. Triglyceride concentrations and non-high-density lipoprotein cholesterol goal attainment in the ODYSSEY phase 3 trials with alirocumab. Eur. J. Prev. Cardiol. 2020;27(15):1663-1674. doi:10.1177/2047487320905185.
16. Verma S. K., Garikipati V. N. S., Kishore R. Mitochondrial dysfunction and its impact on diabetic heart. Biochim Biophys Acta Mol Basis

- Dis. 2017;1863(5):1098-1105. doi:10.1016/j.bbdis.2016.08.021.
17. Manoharan M. P., Raja R., Jamil A., Csenedes D., Gutlapalli S. D., Prakash K., Swarnakari K.M., Bai M., Desai D. M., Desai A., Penumetcha S. S. Obesity and Coronary Artery Disease: An Updated Systematic Review 2022. *Cureus*. 2022;14(9):e29480. doi:10.7759/cureus.29480.
18. German I., Fedorova N. V., Pecherina T. B., Chernobai A. G., Gruzdeva O. V., Karetnikova V. N., Kashtalap V. V., Obesity impact on the clinical course of myocardial infarction. *RMJ. Medical Review*. 2019;1(II):70-77.
19. Deaver J. E., Uchuya G. M., Cohen W. R., Foote J. A. A retrospective cohort study of a community-based primary care program's effects on pharmacotherapy quality in low-income Peruvians with type 2 diabetes and hypertension. *PLOS Glob. Public. Health*. 2024;4(8):e0003512. doi:10.1371/journal.pgph.0003512.
20. Parra-Reyna B., Padilla-Gutiérrez J. R., Aceves-Ramírez M., García-Garduño T. C., Martínez-Fernández D. E., Jacobo-García J. J., Valdés-Alvarado E., Valle Y. Genetic variants, gene expression, and soluble CD36 analysis in acute coronary syndrome: Differential protein concentration between ST-segment elevation myocardial infarction and unstable angina *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2022;36(7):e24529. doi:10.1002/jcla.24529
21. Ponomareva D., Ivanov A., Bregestovski P. Analysis of the Effects of Pentose Phosphate Pathway Inhibition on the Generation of Reactive Oxygen Species and Epileptiform Activity in Hippocampal Slices. *Int. J. Mol. Sci*. 2024;25:1934. doi:10.3390/ijms25031934
22. Wende A. R., Brahma M. K., McGinnis G. R., Young M. E. Metabolic Origins of Heart Failure. *JACC Basic Transl Sci*. 2017;2(3):297-310. doi:10.1016/j.jacbts.2016.11.009.
23. Chambergo-Michilot D., Runzer-Colmenares F. M., Zamora Á., Santa-Cruz F., Zamora M. Body mass index and coronary revascularization in women with coronary artery disease: insight into obesity paradox. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2020;27(5): 380-387. doi:10.1016/j.rccar.2019.04.012
24. Puchałowicz K., Kłoda K., Dziedziejko V., Rać M., Wojtarowicz A., Chlubek D., Safranow K. Association of Adiponectin, Leptin and Resistin Plasma Concentrations with Echocardiographic Parameters in Patients with Coronary Artery Disease. *Diagnostics*. 2021;11:1774. doi:10.3390/diagnostics11101774
25. Chandrasekaran P., Weiskirchen R. The signaling pathways in obesity-related complications. *J Cell Commun Signal*. 2024;18(2):e12039. doi:10.1002/ccs3.12039.
26. Kosiborod M. Hyperglycemia in Acute Coronary Syndromes: From Mechanisms to Prognostic Implications, Endocrinology and Metabolism. *Clinics of North America*. 2018;47(1):185-202. doi:10.1016/j.ecl.2017.11.002.
27. Starosz A., Jamiólkowska-Sztabkowska M., Głowińska-Olszewska B., Moniuszko M., Bossowski A., Grubczak K. Immunological balance between Treg and Th17 lymphocytes as a key element of type 1 diabetes progression in children. *Front Immunol*. 2022;13:958430. doi:10.3389/fimmu.2022.958430.
28. Gavrilova A. O., Severina A. S., Shamhalova M. S., Shestakova M. V. The role of advanced glycation end products in pathogenesis of diabetic nephropathy. *Diabetes mellitus*. 2021;24(5):461-469. (In Russ.). doi:10.14341/DM12784.
29. Michurova M. S., Kalashnikov V. Yu., Smirnova O. M., Stepanova S. M., Zakharov A. S., Shestakova M. V., Dedov I. I. The significance of circulating progenitor cells with osteogenic activity in the of atherosclerosis development in patients with type 2 diabetes mellitus. *Obesity and metabolism*. 2019;16(1):62-69. (In Russ.). doi:10.14341/omet9831.
30. Zakharov A. S., Michurova M. S., Terekhin S. A., Kalashnikov V. Yu., Smirnova O. M., Shestakova M. V., Dedov I. I. Intravascular ultrasound with virtual histology in assessment of atherosclerotic plaque composition in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus s. *Therapeutic Archive*. 2019;91(12):41-46. (In Russ.). doi:10.26442/00403660.2019.12.000367.
31. Stone N. J., Smith S. C. Jr., Orringer C. E., Rigotti N. A., Navar A. M., Khan S. S., Jones D. W., Goldberg R., Mora S., Blaha M., Pencina M. J., Grundy S. M. Managing Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Young Adults: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(8):819-836. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.016.
32. Andreeva A. V., Markova T. N., Antsiferov M. B. Management of Patients with Diabetes Mellitus and COVID-19. *Doctor.Ru*. 2021;20(2):11-20. (in Russ.). doi:10.31550/1727-2378-2021-20-2-11-20.
33. Krittanawong C., Virk H. U. H., Bangalore S., Wang Z., Johnson K. W., Pinotti R., Zhang H., Kaplin S., Narasimhan B., Kitai T., Baber U., Halperin J. L., Tang W. H. W. Machine learning prediction in cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):16057. doi:10.1038/s41598-020-72685-1.
34. Filatova G. A., Grishina T. I., Depuyi T. I. Features of natural autoimmunity in patients with diabetes mellitus *Endocrinology: news, opinions, training*. 2017;4 (21):95-103. (In Russ.).