

Є.В. Фролікова

Дніпровський державний  
медичний університет,  
Дніпро

Надійшла: 30.11.2021

Прийнята: 15.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.4.17-23>

## ВПЛИВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА МІОКАРД НА ЕТАПАХ ПРЕНАТАЛЬНО- ГО КАРДІОГЕНЕЗУ (огляд літератури)

Frolikova Ye.V. ✉ The influence of diabetes on the myocardium at the stages of prenatal cardiogenesis (literature review).

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

**ABSTRACT. Background.** Diabetes is a serious chronic disease that occurs due to insufficient insulin or its ineffectiveness. Diabetes is an important health problem, one of the four priority non-communicable diseases in the world. Both the incidence and prevalence of diabetes have been steadily rising over the past few decades. The number of deaths from its complications exceeds the total number of people who died from AIDS, tuberculosis and malaria. In 2019, diabetes was the direct cause of death of 1.5 million people. And in the period from 2019 to 2020, this figure increased by another 15%. According to the World Health Organization, every third person in the world has pre-diabetes, and every 10th person has diabetes. In low- and middle-income countries, the prevalence of diabetes is growing much faster than in the world's leading countries. **Purpose.** Analyze theoretical and practical information that proves the impact of diabetes on the development of the heart and its morphological structure. **Methods.** Retrospective processing of information sources, which study the impact of diabetes on myocardial development. **Results and conclusion.** Analysis of the sources revealed a number of changes in the structure of the myocardium under the influence of diabetes. In children from diabetic mothers there is a violation of microcirculation, polymorphism of cardiomyocyte nuclei, cytolysis, disorientation, wavy deformation and fragmentation of cardiomyocyte fibers, swelling of the myocardial stroma and local fibrosis with focal cell infiltration. Such structural changes in the structure of the heart occur due to disruption of many processes. The embryo, even before implantation, is significantly affected, as there is an increase in such a phenomenon as apoptosis. As a result, decreases the intracellular mass of the fetus. Hyperglycemia leads to hypertrophy and dilatation of the ventricles of the newborn, disrupts myocardial microcirculation, its contractile function and causes local fibrosis. Today in the scientific literature there is a lot of information about morphological modifications of various organs and systems. Nevertheless, a number of questions about the impact of diabetes on cardiogenesis remain controversial and unresolved.

**Key words:** myocardium, diabetes mellitus, gestational diabetes, cardiogenesis, alloxan model, gestational embryopathy.

### Citation:

Frolikova YeV. [The influence of diabetes on the myocardium at the stages of prenatal cardiogenesis (literature review)]. Morphologia. 2021;15(4):17-23. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.4.17-23>

✉ [lizafrolikova9@gmail.com](mailto:lizafrolikova9@gmail.com)

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

### Вступ

Різними формами цукрового діабету страждає 14% від загальної кількості вагітних щорічно і тенденції до зниження показника не спостерігається [1]. Гестаційний цукровий діабет є одним з найбільш частих ускладнень перебігу вагітності. Нещодавні когортні та симуляційні дослідження жінок з гестаційним цукровим діабетом свідчать про високий ризик мертвородження у період від 36 до 39 тижнів вагітності [2]. Виникають ускладнення, як вагітності, так і пологів (кесарів розтин, прееклампсія, післяпологова кровотеча, травма під час пологів), множинні пошкодження органів плоду (макросомія, вроджені аномалії, діабетичної фетопатії), та значні порушення адаптації ново-

народженого в ранньому постнатальному періоді (надходження новонароджених у відділення інтенсивної терапії, гіпоглікемія, жовтяниця, респіраторний дистрес-синдром, поліциємія і гіпокальціємія).

Поширеність гестаційного діабету збільшилася на 30% протягом одного, або двох десятиліть в ряді країн, що розвиваються. Однією з можливих причин такої підвищеної поширеності може бути похилий вік вагітності, який в свою чергу пов'язаний з наявністю у вагітних жінок факторів ризику таких, як ожиріння і надмірна вага, що робить їх більш схильними до гіперглікемії під час вагітності [3].

Вплив високих доз глюкози на плід призводить до діабетичної ембріопатії. Це теоретична

загадка і клінічна проблема. Експериментальні роботи в цій області дали лише часткову відповідь на питання і вчені розглянули деякі з останніх пропозицій. Hellerström Claes представив перші роботи ембріонального розвитку і недорозвинення в діабетичному середовищі [4,5].

Незважаючи на посилення клінічних зусиль, щодо поліпшення глікемічного контролю під час вагітності з діабетом, частота вроджених вад розвитку залишається збільшеною у дослідженнях діабетичної вагітності типу 1 [6,7,8,9,10,11-17] та діабету 2 типу [11,12,13,14,15-21]. У двох останніх великих метадослідженнях було виявлено, що рівень вад розвитку при вагітності з діабетом 1 типу не відрізнявся від рівня вад, при діабеті 2 типу [22,23] і обидва показники оцінювалися приблизно в 5%–6%.

Вплив на плід діабету і метаболічних порушень, пов'язаних з ним, може змінити функціональний розвиток головних органів дитини, що потенційно підвищує сприйнятливості до хронічних захворювань у майбутньому [24].

**Мета.** Провести аналіз теоретичної та практичної інформації, яка доводить вплив цукрового діабету на розвиток серця та його морфологічну структуру.

#### **Матеріали та методи**

Ретроспективна обробка інформаційних джерел, в яких вивчається вплив цукрового діабету на розвиток міокарда.

#### **Основна частина**

Біологічна причина тератогенної дії діабетичного стану на клітинах невідома. Однак, як фактори навколишнього середовища (діабетичний стан матері), так і генетична схильність, мають значення при діабетичній ембріопатії, тобто це випадок взаємодії між середовищем і генами. Вроджені вади розвитку можуть бути викликані на ранніх термінах вагітності, а ризик народження дитини з вадами розвитку збільшується, через підвищену метаболічну дисрегуляцію у матері [25].

В Ізраїлі на базі Department of Obstetrics and Gynecology, Soroka University Medical Center був проведений популяційний когортний аналіз, для порівняння загальної кількості і різних підтипів педіатричних діагнозів, пов'язаних з серцево-судинними захворюваннями, серед дітей від матерів з гестаційним діабетом та дітей матерів без діабету. Був відзначений значний зв'язок між діабетом і частотою госпіталізацій з приводу серцево-судинних захворювань [26].

Схожі дослідження про гестаційний діабет та його вплив на плід проводилися у Празі на базі Department of Molecular Biology and Cell Pathology, Charles University. Метою дослідження було оцінити, чи присутні зміни в експресії генів мікроРНК, пов'язані з діабетом, серцево-судинними та цереброваскулярними захворю-

ваннями, в цільній периферичній крові дітей у віці від 3х до 11 років, які перенесли вагітність ускладнену гестаційним цукровим діабетом (ГЦД). Профіль експресії мікроРНК у дітей після вагітності з ГЦД відрізнявся від нормальної вагітності наявністю: надлишкової маси тіла, ожиріння, предгіпертонії, гіпертонії, проблем з клапанами і пороками серця [27].

Ghandi Y. з колегами, вивчають зв'язок між гестаційним цукровим діабетом та діастолічною дисфункцією міокарда. Метою цього дослідження є вивчення впливу добре контрольованого ГЦД на морфологічну структуру і функціональний апарат міокарда. Як результат, новонароджені від матерів з добре контрольованим ГЦД схильні до підвищеного ризику серцевої гіпертрофії, субклінічної діастолічної дисфункції і порушення релаксації лівого шлуночка. Це можна інтерпретувати, як те, що зосередження уваги тільки на глікемічному контролі недостатньо для запобігання серцевої дисфункції дитини. Потрібні нові напрямки і нові методи у лікуванні цукрового діабету під час вагітності [28].

Miranda J. O., Cerqueira R. J. та Ramalho C. довели, що внутрішньоутробний вплив діабетичного середовища пов'язаний з несприятливим ремоделюванням міокарда плоду. Вчені оцінювали бівентрікулярну систолічну та діастолічну функцію плодів, які зазнали впливу материнського діабету, у порівнянні з контрольними суб'єктами, використовуючи комплексну функціональну оцінку серця і досліджуючи деформацію міокарда [29].

Більш детальніше внутрішньоутробне програмування кардіальної ембріопатії, індукованої діабетом, у своїх дослідженнях розглядали Lister R., Chamberlain A., Einstein, F. Вчені припускають, що гіперглікемія у матері, яка веде до вроджених вад серця, пов'язана з аномальним метилюванням ДНК і експресією мРНК в специфічних для серця локусах. Дефекти структури серця зустрічалися у 28% дитинчат, від матерів з діабетом, в порівнянні з 7% контрольної групи. Помітними фенотипами були: гіпоплазія лівого або правого шлуночка, подвійний вихідний отвір правого шлуночка, дефект міжшлункової перегородки та обструкція вихідного тракту лівого шлуночка. 10-кратне збільшення процесів метилювання ДНК спостерігалось в багатьох серцевих генах у експериментальних новонароджених, в порівнянні з контрольними і мало місце відповідне зниження експресії в 21/32 генах, функціонально підтверджених [30].

Ольга Ярмоленко, Валентина Бумейстер та Надія Деміхова ставили за мету свого дослідження оцінити ефективність тваринної моделі аллоксан-індукованої гіперглікемії і визначення особливостей ремоделювання серця. Органометричне дослідження показало збільшення ваги обох шлуночків, яке було більш

виражене у 8-місячних шурів. Також вони виявили дилатацію лівого шлуночка у молодих шурів і дилатацію обох шлуночків у більш дорослих особин. При світловій мікроскопії виявлені порушення мікроциркуляції, поліморфізм ядер кардіоміоцитів, явища цитолізу, дезорієнтація, хвилеподібна деформація і фрагментація волокон кардіоміоцитів, набухання строми міокарда і локальний фіброз з осередкової клітинної інфільтрацією. Як висновок, вчені вважають, що гіперглікемія призводить до гіпертрофії і дилатації шлуночків новонароджених шурів, порушує мікроциркуляцію міокарда, його скорочувальну функцію, та викликає локальний фіброз [31].

Вчені Charles V. Jackson, Gail M. McGrath та Arun G. Tahiliani провели детальне дослідження морфологічної структури міокарду. Щурам була зроблена ін'єкція стрептозотозину в дозі 65 мг/кг, що призвело до клінічних проявів цукрового діабету: полідипсії, поліфагії, поліурії, стабільної гіперглікемії та гіпоінсулінемії протягом 24-48 годин. Маса тіла діабетичних шурів значно знижувалася, внаслідок втрати жирових відкладень і виснаження скелетних м'язів. Це спостерігалось незважаючи на те, що діабетичні шури споживали в 2-3 рази більше їжі і в 4-5 разів більше води [32].

Ультраструктура 6-тижневого діабетичного правого шлуночка відносно нормальна на вигляд, у порівнянні з контрольною групою шурів відповідного віку. Міокард характеризується паралельними масивними міофіламентами, що розділені електронно-щільними мітохондріями. Мітохондрії містять нормальні кристи. Як контроль, так і діабетичний міокард демонструють нормальний саркоплазматичний ретикулум. Однак, 6-тижневий діабетичний міокард складається з ліпідних крапель та підвищеною кількістю глікогену, що відкладається навколо мітохондрій, тоді як контрольний міокард мав нормальний вміст глікогену [33,34].

Через 12 тижнів діабетичного стану спостерігалась вогнищева дегенерація міоцитів правого шлуночка. Ця вогнищева дегенерація характеризується втратою скоротливого білка, втратою електронної щільності мітохондрій (з порушенням структури крист) [35], підвищена вакуолізація та дифузні вкраплення глікогену. Контрольний міокард відповідного віку має відносно нормальну структуру міофіламентів та мітохондрій, мінімальні відкладення глікогену навколо мітохондрій, вогнищевих уражень не спостерігалось. Ділянки 12-тижневого діабетичного міокарда лівого шлуночка продемонстрували підвищене відкладення ліпідів, збільшення накопичення глікогену, особливо навколо мітохондрій, порівняно з контрольною групою [36].

У 24-тижневому дослідженні контрольний

міокард відповідного віку характеризується паралельними масивними міофіламентами, з поодинокими рядами мітохондрій, розташованих поздовжньо між міофіламентів. Таке розташування мітохондрій, зазвичай, складало одну мітохондрію на саркомер.

Діабетичний міокард правого шлуночка (24 тижні) характеризується подальшою втратою скоротливого білка, порушенням мітохондріальних мембран та вогнищевих уражень. Також, спостерігалось збільшення відкладення ліпідів, загальну втрату внутрішньоклітинного матриксу і злипання мітохондрій [35], що спричиняє порушення загальної цілісності міокарда.

Виявлені вогнищеві ураження, для яких характерна масова втрата скоротливого білка, велика вакуолізація та порушення мітохондрій, в порівнянні з сусідніми діабетичними міоцитами. У дегенеруючих міоцитів, які розташовані у вогнищевих зонах, виявили втрату цілісності саркоплазматичного ретикулуму, глікоген розподілявся по всьому міоциту [37,38]. Ці осередкові ураження, також були представлені утворенням контрактурних смуг або ішемічних зони [39]. Здавалося, що контрактурні смуги викликані розривом міофіламентів, розривом вставного диску та збільшенням перинуклеарного простору навколо ядра [40]. Контрактурні смуги ніколи не спостерігалися в жодному з препаратів контролю.

Крім того, ін'єкції глюкози вагітним тваринам, які не страждають на діабет, також дали тератогенний ефект. Культивування ембріонів гризунів *in vitro* при підвищених концентраціях глюкози, а також в сироватці крові хворих на діабет призвело до порушення розвитку. У таких ембріонів спостерігається затримка в розвитку (зменшена тім'яно-куприкова довжина), зменшена кількість сомітов, відкрита нервова трубка [41,42].

Підвищене поглинання глюкози ембріональними тканинами, за допомогою переносників, також є причиною тератогенного ефекту [43]. Велика кількість глюкози, що надходить до клітини, призводить до збільшення гліколітичного потоку, а також до збільшення мітохондріальної активності циклу лимонної кислоти і посилення окисного фосфорилування. Висловлено припущення, про наслідки підвищеного метаболізму глюкози, коли підвищена мітохондріальна продукція супероксиду може володіти найбільш вираженим тератогенним потенціалом.

Слід зазначити, що ембріон перед імплантацією зазнає значного впливу, що веде до його недорозвинення, оскільки, через діабет зменшується внутрішньої-клітинна маса плоду, оскільки виникає посилення апоптозу. Уявлення про те, що апоптоз може бути компонентом тератогенного процесу діабетичної вагітності, було ретельно вивчено. Таким чином, є кілька

повідомлень про підвищених показниках апоптозу у ембріонів, які зазнали впливу діабетичної середовища [44,45,46,47,48,49,50-54]. Зокрема, є дані, що вказують на підвищену швидкість апоптозу вже у пре-імплантаційних ембріонів [55,56,57]. В дослідженні ембріонів гризунів, які зазнали високому рівню глюкози *in vitro* або діабету *in vivo*, було виявлено порушення розвитку, що супроводжується підвищеною активністю маркерів апоптозу. Додавання інгібіторів апоптозу зменшувало як дісморфогенез, так і апоптоз [58].

**Підсумок.** Цукровий діабет є актуальною проблемою сьогодення, через його високу поширеність у світі, складністю контролю, та великим

впливом на розвиток органів і тканин. На сьогоднішній день, хоча ми давно спостерігаємо зв'язок між гіперглікемією та порушенням кардіогенезу, механізми, що лежать в основі розвитку серцевих дефектів, до кінця не вивчені.

#### **Джерела фінансування**

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної теми «Нормальний та аномальний морфогенез компонентів серцево-судинної системи людини й експериментальних тварин» (номер державної реєстрації 0114U005592).

#### **Інформація про конфлікт інтересів**

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

### **Літературні джерела References**

1. Dzugkoev SG, Tedtoeva AI, Dzugkoeva FS, Mozhaeva IV, Margieva OI. [Pregnancy and diabetes]. *Modern problems of science and education*. 2016;4:43-44. Russian.
2. Berger H, Gagnon R, Sermer M. Diabetes in pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2016; 38(7): 667-679.
3. Franzago M, Fraticelli F, Stuppia L, Vitacolonna E. Nutrigenetics, epigenetics and gestational diabetes: consequences in mother and child. *Epigenetics*. 2019; 14(3): 215-235.
4. Asplund K, Westman S, Hellerstrom C. Glucose stimulation of insulin secretion from the isolated pancreas of foetal and newborn rats. *Diabetologia*. USA; 1970. 204 p. English.
5. Hellerstrom C, Swenne I, Eriksson UJ. Is there an animal model for gestational diabetes. *Diabetes*. USA; 1985. 34: 28-31.
6. Molsted-Pedersen L, Tygstrups I, Pedersen J. Congenital malformations in newborn infants of diabetic women: correlation with maternal diabetic vascular complications. *Lancet*. 1964; 1: 1124-1126
7. Kucera J. Rate and type of congenital anomalies among offspring of diabetic women. *J Reprod Med*. 1971; 7(2): 73-82
8. Mills JL. Malformations in infants of diabetic mothers. *Teratology*. 1982; 25 (3): 385-394.
9. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM*. 2001; 94(8): 435-444.
10. Platt MJ, Stanisstree M, Casson IF, Howard CV, Walkinshaw S, Pennycook S. St Vincent's Declaration 10 years on: outcomes of diabetic pregnancies. *Diabetic Medicine*. 2002; 19(3): 216-220.
11. Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ*. 2004; 328(7445): 915.
12. Verheijen EC, Critchley JA, Whitelaw DC, Tuffnell DJ. Outcomes of pregnancies in women with pre-existing type 1 or type 2 diabetes, in an ethnically mixed population. *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2005; 112(11): 1500-1503.
13. Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ*. 2006; 333(7560): 177.
14. Murphy HR, Steel SA, Roland JM, Morris D, Ball V, Campbell PJ. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by type 1 and type 2 diabetes: influences of glycaemic control, obesity and social disadvantage. *Diabetic Medicine*. 2011; 28(9): 1060-1067.
15. Knight KM, Thornburg LL, Pressman EK. Pregnancy outcomes in type 2 diabetic patients as compared with type 1 diabetic patients and nondiabetic controls. *The Journal of reproductive medicine*. 2012; 57(9-10): 397-404.
16. Bell R, Glinianaia SV, Tennant PW, Bilous RW, Rankin J. Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2012; 55(4): 936-947.
17. Vinceti M, Malagoli C, Rothman KJ, Rodolfi R, Astolfi G, Calzolari E. Risk of birth defects associated with maternal pregestational diabetes. *European journal of epidemiology*. 2014; 29(6): 411-418.
18. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A, Songster G, Montoro M, Kjos SL. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes.



- American journal of obstetrics and gynecology. 2000; 182(2): 313-320.
19. Brydon P, Smith T, Proffitt M, Gee H, Holder R, Dunne F. Pregnancy outcome in women with type 2 diabetes mellitus needs to be addressed. *International journal of clinical practice*. 2000; 54(7): 418-419.
  20. Dunne F, Brydon P, Smith K, Gee H. Pregnancy in women with type 2 diabetes: 12 years outcome data. *Diabetic Medicine*. 2002; 20(9): 734-738.
  21. Knight KM, Pressman EK, Hackney DN, Thornburg LL. Perinatal outcomes in type 2 diabetic patients compared with non-diabetic patients matched by body mass index. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012; 25(6): 611-615.
  22. Balsells M, Garcia-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009; 94(11): 4284-4291.
  23. Gizzo S, Patrelli TS, Rossanese M, Noventa M, Berretta R, Di Gangi S. An update on diabetic women obstetrical outcomes linked to preconception and pregnancy glycemic profile: a systematic literature review. *The Scientific World Journal*. 2013.
  24. Roglic G. WHO Global report on diabetes: A summary. *International Journal of Noncommunicable Diseases*. 2016; 1(1): 3.
  25. Gabbay-Benziv R, Reece EA, Wang F, Yang P. Birth defects in pregestational diabetes: Defect range, glycemic threshold and pathogenesis. *World journal of diabetes*. 2015; 6(3): 481-488.
  26. Leybovitz-Haleluya N, Wainstock T, Landau D, Sheiner E. Maternal gestational diabetes mellitus and the risk of subsequent pediatric cardiovascular diseases of the offspring: a population-based cohort study with up to 18 years of follow up. *Acta diabetologica*. 2018; 55(10): 1037-1042.
  27. Hromadnikova I, Kotlabova K, Dvorakova L, Krofta L, Sirc J. Substantially altered expression profile of diabetes/cardiovascular/cerebrovascular disease associated microRNAs in children descending from pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus — one of several possible reasons for an increased cardiovascular risk. *Cells*. 2020; 9(6): 1557.
  28. Ghandi Y, Habibi D, Nasri K, Alinejad S, Taher Ahmad H, Arjmand Shabestari A, Nematinejad A. Effect of well-controlled gestational diabetes on left ventricular diastolic dysfunction in neonates. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019; 32(13): 2101-2106.
  29. Miranda JO, Cerqueira RJ, Ramalho C, Areias JC, Henriques-Coelho T. Fetal cardiac function in maternal diabetes: a conventional and speckle-tracking echocardiographic study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018; 31(3): 333-341.
  30. Lister R, Chamberlain A, Einstein F, Wu B, Zheng D, Zhou B. Intrauterine Programming of Diabetes Induced Cardiac Embryopathy. *Diabetes & obesity international journal*. 2019; 4(3).
  31. Yarmolenko O, Bumeister V, Demikhova N, Prykhodko O, Gordienko O, Khotyeev Y. The Effect of Alloxan-Induced Hyperglycemia on the Myocardium of Experimental Animals. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2020; 27(2): 80-84.
  32. Jackson CV, McGrath GM, Tahiliani AG, Vadlamudi RV, McNeill JH. A functional and ultrastructural analysis of experimental diabetic rat myocardium: manifestation of a cardiomyopathy. *Diabetes*. 1985; 34(9): 876-883.
  33. Belke DD, Larsen TS, Gibbs EM, Severson DL. Altered metabolism causes cardiac dysfunction in perfused hearts from diabetic (db/db) mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 2000; 279(5): 1104-1113.
  34. McNeill JH. *Experimental models of diabetes*. Routledge. Vancouver, Canada; 2018. 401 p. English.
  35. Jarosz J, Ghosh S, Delbridge LM, Petzer A, Hickey AJ, Crampin EJ, Rajagopal, V. Changes in mitochondrial morphology and organization can enhance energy supply from mitochondrial oxidative phosphorylation in diabetic cardiomyopathy. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2017; 312(2): 190-197.
  36. Mishra PK, Ying W, Nandi SS, Bandyopadhyay GK, Patel KK, Mahata SK. Diabetic cardiomyopathy: an immunometabolic perspective. *Frontiers in endocrinology*. 2017; 8: 72.
  37. Wang XM, Wang YC, Liu XJ, Wang Q, Zhang, CM, Zhang LP, Ge ZM. BRD7 mediates hyperglycaemia-induced myocardial apoptosis via endoplasmic reticulum stress signalling pathway. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2017; 21(6): 1094-1105.
  38. Sun S, Yang S, An N, Wang G, Xu Q, Liu J, Mao Y. Astragalus polysaccharides inhibits cardiomyocyte apoptosis during diabetic cardiomyopathy via the endoplasmic reticulum stress pathway. *Journal of ethnopharmacology*. 2019; 238: 111857.
  39. Law B, Fowlkes V, Goldsmith JG, Carver W, Goldsmith EC. Diabetes-induced alterations in the extracellular matrix and their impact on myocardial function. *Microscopy and Microanalysis*. 2012; 18(1): 22-34.
  40. Waddingham MT, Edgley AJ, Tsuchimochi H, Kelly DJ, Shirai M, Pearson JT. Contractile apparatus dysfunction early in the pathophysiology of diabetic cardiomyopathy. *World journal of diabetes*. 2015; 6(7): 943.

41. Gregg EW, Cheng YJ, Srinivasan M, Lin J, Geiss LS, Albright AL, Imperatore G. Trends in cause-specific mortality among adults with and without diagnosed diabetes in the USA: an epidemiological analysis of linked national survey and vital statistics data. *The Lancet*. 2019; 391(10138): 2430-2440.
42. Lister R, Chamberlain A, Einstein F, Wu B, Zheng D, Zhou B. Intrauterine Programming of Diabetes Induced Cardiac Embryopathy. *Diabetes & obesity international journal*. 2019; 4(3).
43. Zimmet P, Alberti KG, Magliano DJ, Bennett PH. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016; 12(10): 616-622.
44. Phelan SA, Ito M, Loeken MR. Neural tube defects in embryos of diabetic mice: role of the Pax-3 gene and apoptosis. *Diabetes*. 1997; 46(7): 1189-1197.
45. Fine EL, Horal M, Chang TI, Fortin G, Loeken MR. Evidence that elevated glucose causes altered gene expression, apoptosis and neural tube defects in a mouse model of diabetic pregnancy. *Diabetes*. 1999; 48(12): 2454-2462.
46. Sun F, Kawasaki E, Akazawa S, Hishikawa Y, Sugahara K, Kamihira S. Apoptosis and its pathway in early post-implantation embryos of diabetic rats. *Diabetes research and clinical practice*. 2005; 67(2): 110-118.
47. Gareskog M, Eriksson UJ, Wentzel P. Combined supplementation of folic acid and vitamin E diminishes diabetes-induced embryotoxicity in rats. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2006; 76(6): 483-490.
48. Li X, Weng H, Xu C, Reece EA, Yang P. Oxidative stress-induced JNK1/2 activation triggers proapoptotic signaling and apoptosis that leads to diabetic embryopathy. *Diabetes*. 2012; 61(8): 2084-2092.
49. Yang P, Li X, Xu C, Eckert RL, Reece EA, Zielke HR. Maternal hyperglycemia activates an ASK1-FoxO3a-caspase 8 pathway that leads to embryonic neural tube defects. *Science signaling*. 2013; 6(290): 74-75.
50. Gareskog M, Cederberg J, Eriksson UJ, Wentzel P. Maternal diabetes in vivo and high glucose concentration in vitro increases apoptosis in rat embryos. *Reproductive toxicology*. 2007; 23(1): 63-74.
51. Forsberg H, Eriksson UJ, Welsh N. Apoptosis in embryos of diabetic rats. *Pharmacology & toxicology*. 1998; 83(3): 104-111.
52. Reece EA, Ma XD, Zhao Z, Wu YK, Dhanasekaran D. Aberrant patterns of cellular communication in diabetes-induced embryopathy in rats: II, apoptotic pathways. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005; 192(3): 967-972.
53. Yang P, Zhao Z, Reece EA. Activation of oxidative stress signaling that is implicated in apoptosis with a mouse model of diabetic embryopathy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008; 198(1): 130.
54. Zhao Z, Yang P, Eckert RL, Reece EA. Caspase-8: a key role in the pathogenesis of diabetic embryopathy. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*. 2009; 86(1): 72-77.
55. Pampfer S. Apoptosis in rodent peri-implantation embryos: differential susceptibility of inner cell mass and trophoblast cell lineages — a review. *Placenta*. 2000; 21: 3-10.
56. Moley KH. Hyperglycemia and apoptosis: mechanisms for congenital malformations and pregnancy loss in diabetic women. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2001; 12(2): 78-82.
57. Moley KH. Hyperglycemia and apoptosis: mechanisms for congenital malformations and pregnancy loss in diabetic women. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2001; 12(2): 78-82.
58. Eriksson UJ, Wentzel P. The status of diabetic embryopathy. *Upsala journal of medical sciences*. 2016; 121(2): 96-112.

**Фролікова Є.В. Вплив цукрового діабету на міокард на етапах пренатального кардіогенезу (огляд літератури).**

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** Діабет це серйозне хронічне захворювання, яке виникає внаслідок недостатньої кількості інсуліну, або його неефективності. Діабет є важливою проблемою охорони здоров'я, однією з чотирьох пріоритетних неінфекційних хвороб у світі. І кількість випадків, і поширеність діабету за останні кілька десятиліть неухильно зростає. Кількість смертей від його ускладнень перевищує загальну кількість людей, які померли від СНІДу, туберкульозу і малярії. У 2019 році діабет став безпосередньою причиною смерті 1,5 мільйонів людей. А в період з 2019 по 2020 рік ця цифра зросла ще на 15%. За даними World Health Organization, кожна третя людини у світі має переддіабет, а кожна 10 людина хворіє на цукровий діабет. У країнах з низьким та середнім рівнем доходу поширеність діабету зростає набагато швидше, ніж провідних країнах світу. **Мета.** Провести аналіз теоретичної та практичної інформації, яка доводить вплив цукрового діабету на розвиток серця та його морфологічну структуру. **Методи.** Ретроспективна обробка інформаційних джерел, в яких вивчається вплив цукрового діабету на розвиток міокарда. **Результати та висновки.** Аналіз джерел виявив ряд змін у структурі міокарда, під впливом цукрового діабету. У дітей від діабетичних матерів спостерігається порушення мікроциркуляції, поліморфізм ядер кардіоміоцитів, явища цитолізу, дезорієнтація, хвилеподібна деформація і фрагментація

волокон кардіоміоцитів, набухання строми міокарда і локальний фіброз з осередкової клітинної інфільтрацією. Такі структурні зміни в будові серця виникають внаслідок порушення багатьох процесів. Ембріон, ще перед імплантацією, зазнає значного впливу, оскільки виникає посилення такого явища, як апоптоз. Внаслідок цього, зменшується внутрішньої-клітинна маса плоду. Гіперглікемія призводить до гіпертрофії і дилатації шлуночків новороджених, порушує мікроциркуляцію міокарда, його скорочувальну функцію та викликає локальний фіброз. На сьогодні в науковій літературі досить багато відомостей про морфологічні модифікації різних органів та систем. Незважаючи на це, залишаються дискусійними та не вирішеними ряд питань, про вплив цукрового діабету на кардіогенез.

**Ключові слова:** міокард, цукровий діабет, гестаційний діабет, кардіогенез, алоксанова модель, гестаційна ембріопатія.

### **Фроликова Е.В. ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА МИОКАРД НА ЭТАПАХ ПРЕНАТАЛЬНОГО КАРДИОГЕНЕЗА (обзор литературы)**

**РЕФЕРАТ. Актуальность.** Диабет это серьезное хроническое заболевание, которое возникает вследствие недостаточного количества инсулина, или его неэффективности. Диабет является важной проблемой здравоохранения, одной из четырех приоритетных неинфекционных болезней в мире. И количество случаев, и распространенность диабета за последние несколько десятилетий неуклонно растет. Количество смертей от его осложнений превышает общее количество людей, умерших от СПИДа, туберкулеза и малярии. В 2019 году диабет стал непосредственной причиной смерти 1,5 миллиона человек. А в период с 2019 по 2020 год эта цифра выросла еще на 15%. По данным World Health Organization, каждый третий человек в мире имеет предиабет, а каждый 10 человек болеет сахарным диабетом. В странах с низким и средним уровнем дохода распространенность диабета растет намного быстрее, чем ведущих стран мира. **Цель.** Провести анализ теоретической и практической информации, которая доказывает влияние сахарного диабета на развитие сердца и его морфологическую структуру. **Методы.** Ретроспективная обработка информационных источников, в которых изучается влияние сахарного диабета на развитие миокарда. **Результаты и выводы.** Анализ источников выявил ряд изменений в структуре миокарда, под воздействием сахарного диабета. У детей от диабетических матерей наблюдается нарушение микроциркуляции, полиморфизм ядер кардиомиоцитов, явления цитолиза, дезориентация, волнообразная деформация и фрагментация волокон кардиомиоцитов, набухание строми миокарда и локальный фиброз с очаговой клеточной инфильтрацией. Такие структурные изменения в строении сердца возникают вследствие нарушения многих процессов. Эмбрион, еще перед имплантацией, испытывает значительное влияние, поскольку возникает усиление такого явления, как апоптоз. В результате, уменьшается срединно-клеточная масса плода. Гипергликемия приводит к гипертрофии и дилатации желудочков новорожденных, нарушает микроциркуляцию миокарда, его сократительную функцию и вызывает локальный фиброз. На сегодняшний день в научной литературе достаточно много сведений о морфологических модификации различных органов и систем. Несмотря на это, остаются дискуссионными и не решенными ряд вопросов, о влиянии сахарного диабета на кардиогенез.

**Ключевые слова:** миокард, сахарный диабет, гестационный диабет, кардиогенез, алоксановая модель, гестационная эмбриопатия.